

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

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 Kinesioterapia Intensivista

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

Objetivo: Actualizar y expandir las Guías de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación y el delirium en pacientes adultos en UCI de 2013.

Diseño: Se convocó a 32 expertos internacionales, 4 expertos en metodología y 4 supervivientes de una enfermedad crítica que se reunieron por teleconferencia al menos 1 vez por mes. Todos los grupos se reunieron en persona en los congresos de la Sociedad Americana de Cuidados Críticos (SCCM); los que no pudieron asistir en persona lo hicieron de manera virtual. Se redactó una política formal de conflictos de intereses antes de comenzar el debate y se aplicó durante todo el proceso. Las teleconferencias y las conversaciones electrónicas entre los sub-grupos y el panel completo fueron parte del desarrollo de esta guía. Se realizó una revisión completa del contenido en una reunión en persona en donde participaron todos los miembros del panel en enero de 2017.

Métodos: En cada una de las cinco secciones de la guía participaron expertos en los contenidos, expertos en metodología y pacientes que estuvieron internados en UCI. Las cinco secciones son: dolor, agitación / sedación, inmovilidad (movilización / rehabilitación) y alteración del sueño. Cada sección generó preguntas con el enfoque PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultado) y, además, preguntas descriptivas (no de actuación) en base a la relevancia clínica percibida. Luego se confeccionaba un ranking, en base a lo que votaba el grupo, y los pacientes podía dar su opinión en cuanto a la prioridad de cada una. Para cada pregunta PICO, las secciones buscaron la mejor evidencia disponible, determinaron su calidad y formularon recomendaciones calificadas como "fuertes", "condicionales" o "declaración de buena práctica" siguiendo los lineamientos de la metodología de evaluación GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, o Clasificación de la evaluación, desarrollo y evaluación de las recomendaciones). Además, se identificaron explícitamente las lagunas de conocimiento o falta de evidencia en cada sección y los riesgos clínicos inherentes.

Resultados: El panel de las Guías PADIS produjo 37 recomendaciones (tres fuertes y 34 condicionales), dos declaraciones de buena práctica y 32 declaraciones sin clasificar y no accionables. Tres preguntas de las consideradas prioritarias para el enfoque centrado en el paciente no pudieron ser respondidas.

Conclusiones: Se logró consenso en una cohorte numerosa de expertos internacionales para producir recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, así como también en la identificación de puntos ciegos que necesitan más investigación para la evaluación, prevención y tratamiento del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad (movilidad/rehabilitación) y las alteraciones del sueño en pacientes críticos adultos. Reforzar la importancia de esta evidencia y la necesidad de mayor investigación en algunos puntos mejorará el manejo de estos puntos y proveerá las bases científicas para optimizar los resultados y el fundamento científico para el tratamiento de esta población vulnerable. (*Crit Care Med* 2018; 46:e825–e873)

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

Las guías de práctica clínica se publican y promocionan, en general por las sociedades profesionales, ya que proveen una revisión actualizada y transparente de la investigación relevante y se escriben 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 (derivadas de preguntas PICO de acción, en los que la evidencia es inequívoca mostrando claramente los beneficios de la intervención superando los riesgos pero sin evidencia concreta que respalde esa intervención) 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. Las figuras y tablas en el contenido digital suplementario (*N. del T. también traducidas al español*) asociadas a estas guías dan el contexto en el que se realizaron las preguntas, la evidencia que se encontró, las tablas de evidencia a decisión utilizadas para realizar las recomendaciones y los resultados de la votación. La falta de evidencia (del inglés “*evidence gaps*”) también se resalta en cada sección. 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.

La transferencia del conocimiento y la efectividad en la implementación son puntos críticos para nuestra guía para fomentar los avances en relación con la evaluación, prevención y tratamiento del dolor, la agitación, el delirium, fomentando la movilización precoz y el sueño de calidad en UTI. 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 (2). El diseño e implementación de programas de efectividad y educación PADIS suele enfrentarse con varios obstáculos. Aunque algunos no alcanzaron sus objetivos esperados (3, 4), muchos otros proyectos de mejora de la calidad en este campo sí han sido exitosos (5-10).

MÉTODOS

El panel siguió los lineamientos GRADE para el desarrollo de esta guía. Los directores de las guías, con asesoramiento del equipo de metodología, redactó un protocolo antes de comenzar formalmente con el trabajo de redacción de la guía. Los directores, cabeza de grupo y miembros de los paneles, con aporte de los sobrevivientes de la UCI (11) seleccionaron los tópicos que eran más relevantes para los pacientes y los profesio-

cionales de la salud. Se generó una lista de preguntas para cada tópico, y las preguntas y los resultados se ordenaron según prioridad por medio de una encuesta electrónica siguiendo los lineamientos GRADE (12).

Una vez que la lista de preguntas estuvo finalizada, una bibliotecaria universitaria realizó una revisión de la literatura en cinco bases de datos electrónicas incluyendo el periodo de 1990 a octubre de 2015, en base a la prioridad asignada a cada tópico por los miembros de los paneles y revisada por los ex pacientes de UCI. La bibliotecaria completó la búsqueda de términos relevantes con los grupos y extrajo los trabajos más relevantes. Estas publicaciones luego fueron evaluadas para definir su rigor metodológico para definir su calidad de evidencia para cada resultado y cada pregunta siguiendo los lineamientos GRADE. La evaluación de la evidencia se realizó determinando su relevancia para cada pregunta; en caso de que algún miembro de los paneles tuviese conflicto de interés intelectual o financiero con alguna de las preguntas se lo excluía de la revisión de esa pregunta en particular. Se revisó cada trabajo en texto completo por duplicado. Cada grupo utilizó el enfoque de evidencia a decisión propuesto por GRADE para formular las recomendaciones preliminares (12). Luego, los cinco grupos pudieron comentar sobre las recomendaciones generales y el presidente y vice-presidente revisaron la literatura que apoyaba esas recomendaciones luego de una votación de recomendación y una nueva revisión en busca de conflictos de interés potenciales o percibidos.

En la siguiente etapa, las recomendaciones fueron discutidas en una reunión presencial por todo el panel. Luego, sólo los miembros que no tuviesen ningún conflicto de interés (potencial o efectivo) votaron electrónicamente para cada recomendación. Se estableció que para obtener consenso como una concordancia mayor al 80% con una tasa de respuesta mayor al 70%. Los sobrevivientes a la UCI participaron en cada paso del desarrollo de la guía, aportando una perspectiva única a esta guía. Utilizamos los criterios GRADE para formular declaraciones de buena práctica en los casos apropiados (11). En el caso de preguntas no accionables, descriptivas en naturaleza, se resumió la evidencia y se emitieron declaraciones no clasificadas. En el **Apéndice Suplementario 1** (Contenido Digital Suplementario 1,) el lector encontrará una descripción completa de los métodos utilizados en esta guía. En un artículo separado se publica una descripción detallada de las innovaciones metodológicas aplicadas en la confección de estas guías (13).

ANALGESIA

El manejo del dolor es complejo porque su tiempo de evolución es variable (puede ser agudo, crónico y agudo sobre crónico), tiene distintos sitios de origen (somático, visceral y neuropático) y, finalmente, se ve afectado por la percepción subjetiva del paciente y la muy variable tolerancia que pueden desarrollar. Un abordaje efectivo de la evaluación y manejo del dolor es fundamental en los pacientes críticos, teniendo en cuenta algunas de sus características únicas como son la dificultad para comunicarse, el nivel alterado de conciencia, la ventilación mecánica, la necesidad de realizar procedimientos

y el uso de dispositivos invasivos, la alteración del sueño y la falta de movilidad adecuada (14).

Los pacientes críticamente enfermos padecen dolor moderado a severo tanto en reposo (15) como durante la realización de procedimientos habituales (16). El dolor se define como “una experiencia no placentera emocional y sensitiva que se asocia con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño” (17). Se debe aceptar al dolor como un fenómeno que consiste en lo “que sea” que la persona que lo experimenta diga que es, y que existe “cuando sea” que la persona diga que lo padece (18). Aunque la medida de preferencia para definir la intensidad del dolor es el auto-reporte del paciente, la incapacidad de comunicarse no debe interpretarse como la incapacidad del paciente de sentir dolor y, mucho menos, asumirse como una justificación para no evaluar o tratar adecuadamente el dolor (19). Afortunadamente, contamos con escalas de comportamiento validadas que aportan una forma alternativa para la evaluación del dolor en aquellos pacientes incapaces de comunicarse. El dolor intenso afecta negativamente la condición clínica del paciente crítico (genera inestabilidad hemodinámica, afección respiratoria, inmunosupresión); mientras que la implementación de protocolos de manejo guiados por la evaluación y manejo estándar del dolor mejoran los resultados y la práctica habitual en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) (5,20). La titulación cuidadosa de la dosis necesario de analgésicos es importante a la hora de balancear los riesgos y beneficios de los opioides (21-25). En esta sección de la guía, responderemos tres preguntas de actuación y dos preguntas descriptivas relacionadas con el dolor en los pacientes críticos (ver lista de temas priorizados en la **Tabla Suplementaria 1** (Contenido Digital Suplementario 2) y los resultados de la votación en la **Tabla Suplementaria 2** (Suplemento Digital 3). El resumen de la evidencia y las tablas de evidencia → decisión utilizadas por el grupo de dolor para desarrollar las recomendaciones están disponibles en la **Tabla Suplementaria 3** (Contenido Digital Suplementario 4) y los *forest plots* para todos los metanálisis están disponibles en la **Figura Suplementaria 1** (Contenido Digital Suplementario 5).

Factores de riesgo

Pregunta: ¿Qué factores influyen en el dolor que perciben los pacientes adultos críticamente enfermos tanto en reposo como durante los procedimientos?

Recomendación sin clasificar: El dolor en reposo depende tanto de factores psicológicos (por ej., ansiedad y depresión) como demográficos (por ej., pacientes jóvenes, una o más comorbilidades, y antecedentes de cirugías previas).

El dolor durante un procedimiento depende de la intensidad del dolor pre-procedimiento, el tipo de procedimiento, el diagnóstico previo (cirugía, trauma) y factores demográficos (jóvenes, sexo femenino y no ser de raza blanca).

Justificación: El dolor es frecuente en pacientes críticos tanto en reposo como durante procedimientos incluso frecuentes como por ejemplo la rotación en cama o más excepcionales como la colocación de catéteres arteriales. En las guías previas se detalla la incidencia, frecuencia, intensidad e impacto

del dolor (1): 1) los pacientes adultos internados en UCI por afecciones médicas, quirúrgicas o por trauma suelen padecer dolor, tanto en reposo como durante procedimientos propios del cuidado habitual; 2) la realización de procedimientos suele generar aún más dolor en pacientes adultos en UCI; y 3) en pacientes internados en postoperatorio (POP) de cirugía cardíaca el dolor también es frecuente y, habitualmente, con tratamiento sub-óptimo; las mujeres padecen más el dolor que los hombres. Las preguntas descriptivas utilizadas en esta guía se enfocan principalmente en estudios observacionales que han identificado factores de riesgo asociados con dolor en pacientes internados en UCI en reposo y durante procedimientos.

En reposo. Cinco estudios (que incluyeron entre 74 y 5.176 pacientes cada uno) describen los factores de riesgo asociados con mayor dolor en pacientes con afecciones clínicas, quirúrgicas o con trauma (26-30). Algunos de los principales predictores de mayor intensidad de dolor reportada por el paciente son el tiempo en que se demora en iniciar el analgésico una vez que se detecta dolor, un dolor peor al esperado por el paciente, y una mayor estadía en UCI (LOS; *length of stay*) (26). La cantidad total de analgésico administrado en la UCI después de una cirugía abdominal y cardíaca es un factor predictivo importante de mayor intensidad de dolor, perturbación por el dolor (experiencia emocional) y sensación de dolor (es decir, calidad de dolor en relación con la dimensión sensitiva de la experiencia dolorosa) (27). Entre 301 pacientes en ventilación mecánica, tanto ser más joven como antecedentes de cirugía previa predijeron mayor dolor en reposo (28). Luego de una cirugía cardíaca, los pacientes con ansiedad o depresión previa reportan mayor intensidad de dolor (29). En una gran cohorte de 5.176 pacientes internados en UCI por enfermedades no quirúrgicas se reportó que las siguientes condiciones basales eran predictivas de mayor intensidad de dolor: jóvenes, necesidad de asistencia para las actividades de la vida diaria, cantidad de comorbilidades como enfermedades cardíacas o pulmonares, depresión, ansiedad y la expectativa de una mala calidad de vida posterior (30). Los profesionales a cargo deben esforzarse para conseguir la mayor cantidad de información de fuentes confiables y disponibles, como familiares u otros cuidadores, acerca de los antecedentes médicos del paciente para poder evaluar mejor los planes terapéuticos concernientes a una adecuada analgesia.

Durante los procedimientos. Un total de 12 estudios (evaluando desde 30 a 5.957 pacientes cada uno) han evaluado la intensidad del dolor, principalmente a partir de lo que reporta el mismo paciente, durante 12 procedimientos distintos realizados en la UCI (incluyendo unidades médicas, quirúrgicas, cardiovasculares, de trauma y neurológicas) (27, 28, 31-37). Los siguientes procedimientos se asocian con un mayor aumento en la intensidad de dolor: colocación de catéter arterial, remoción de tubo de tórax (RTP), recambio de curación de herida (16), rotación (32) y cambio de posición en cama (37). (Una lista completa de todos los procedimientos dolorosos se detalla en la **Tabla Suplementaria 4** [Contenido Digital Suplementario 6]. En pacientes con antecedentes de cirugía o trauma se reportó un mayor dolor asociado a procedimientos (32),

así como en pacientes más jóvenes (37), mujeres (33), y no de raza blanca (34,37); sin embargo, en un reporte que evaluó seis procedimientos (35), no se detectó ninguna asociación entre la intensidad del dolor asociado a procedimientos y la edad excepto durante el cuidado de heridas y la aspiración traqueal.

De acuerdo con un gran estudio internacional reciente, el uso de opioides antes o durante un procedimiento ha demostrado ser un factor de riesgo para que el paciente refiera un dolor más intenso durante los procedimientos (35), aunque eso no se repite en otros estudios más pequeños y previos limitados a pacientes quirúrgicos en UCI (27). Esta diferencia puede deberse al enfoque en la dosis en vez de en la eficacia del tratamiento con opioides, la administración a destiempo de opioides (en relación con la realización del procedimiento) y la inclusión de pacientes con exposición previa a opioides. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la evaluación de dolor previo al procedimiento y la utilización de analgesia preventiva, cuando sea necesario, para procedimientos que se sabe pueden generar dolor. De hecho, el dolor intenso asociado a procedimientos se asocia con complicaciones graves (por ej., taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión, desaturación, bradipnea y mala adaptación a la ventilación mecánica) (21) que podrían prevenirse con la evaluación adecuada del dolor y la utilización de analgesia preventiva.

Falta de evidencia: la investigación a futuro debería incluir los siguientes puntos: 1) una exploración del efecto que podrían tener variables sociodemográficas como la edad, sexo y raza en la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento farmacológico; 2) identificación de factores farmacocinéticos, farmacogenómicos y asociados al sexo que podrían influenciar la respuesta a los analgésicos; 3) determinación de qué comportamientos asociados con el dolor predicen mejor el dolor percibido y reportado por el paciente; 4) el desarrollo y estudio de medidas objetivas (por ej., la respuesta refleja de dilatación pupilar) para determinar el dolor antes y durante un procedimiento en pacientes incapaces de comunicarse; 5) identificación de biomarcadores asociados con dolor; 6) la realización de ensayos clínicos referidos a intervenciones que sean útiles para el manejo del dolor durante los procedimientos; y 7) investigación sobre la relación entre la efectividad de los opioides, la tolerancia y la hiperalgesia relacionada con los mismos y el dolor por procedimientos (38).

Evaluación

Pregunta: ¿Cuáles son los métodos de evaluación más confiables y válidos para ser utilizados en pacientes adultos críticamente enfermos?

Escalas de dolor referido por el paciente

Recomendación sin clasificar: El dolor referido por el propio paciente es el estándar de referencia para la evaluación del dolor en pacientes que se pueden comunicar de manera confiable.

En pacientes críticos capaces de comunicarse, la escala numérica del 0-10 (NRS, por sus siglas en inglés *Numeric Rating Scale*) administrada verbal o visualmente es válida y fácil de utilizar.

Justificación: Para responder la pregunta previa nos basamos en cuatro estudios (39-42). Un estudio evaluó al azar a 111 pacientes médicos / quirúrgicos internados en la UCI utilizando cinco escalas de auto-evaluación para el dolor: 1) la Escala Visual Análoga Horizontal de 0-10 cm (VAS-H); 2) la Escala Visual Análoga Vertical de 0-10 cm (VAS-V); 3) la Escala Verbal Descriptiva (VDS): sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso y dolor extremo; 4) la NRS del 0-10 verbal (NRS-O); y 5) la NRS Visual del 0-10 (NRS-V) en formato horizontal (39). La NRS-V tuvo la mayor tasa de éxito (es decir, obtuvo mayor cantidad de respuestas) con un 91%; la VAS-H tuvo la más baja (66%). La tasa de éxito de la NRS-V fue significativamente mayor que con la VDS y la VAS (ambas $p < 0.001$) y la NRS-O ($p < 0.05$). También tuvo la mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión; debido a su facilidad de uso fue la más valorada por los pacientes en UCI.

La escala del Termómetro de Dolor por Facies (FPT, del inglés *Faces Pain Thermometer*) en su formato vertical de 4.25x14 cm ha sido validada en 105 pacientes cursando POP de cirugía cardíaca y demostró que valores más altos en esa escala durante la rotación se correlacionaban bien con los valores informados por VDS lo que confirma su validez de constructo (45). Los pacientes evaluaron las caras y los números usados en el FPT favorablemente y casi todos los consideraron simples de usar y útiles para identificar la intensidad del dolor. Cuando se lo comparó con el NRS 0-10, la escala FACES de Wong-Baker arrojó valores más altos de dolor lo que sugiere que las escalas de dolor desarrolladas para los niños deberían ser evaluadas cuidadosamente antes de aplicarse en adultos (41). Finalmente, en otro estudio (42), pacientes internados en UCI en POP de cirugía cardiovascular evaluaron que la NRS 0-10 o la Escala de Codificación Verbal (VRS, del inglés *Verbal Rating Scale*) de seis descriptores es mejor para evaluar el dolor que la VAS 0-100; prefería que se les evalúe el dolor con la VRS (vs la NRS 0-10). En resumen, la NRS 0-100 en formato visual la mejor escala para calificar el dolor referido por el paciente en la UCI. Una escala descriptiva del dolor como la VDS puede considerarse en pacientes incapaces de utilizar una escala numérica como la NRS 0-10.

Herramientas de evaluación del comportamiento

Recomendación sin clasificar: En pacientes críticos incapaces de reportar su dolor pero en quienes sí se pueden observar algunas actitudes o comportamientos, las herramientas que han demostrado ser más válidas y confiables para evaluar el dolor son la Escala de Comportamientos asociados al Dolor (BPS, del inglés *Behavioral Pain Scale*) en pacientes intubados y en no intubados (BPS-NI) y la Herramienta de Observación del Dolor en Pacientes Críticos (CPOT, del inglés *Critical-Care Pain Observation Tool*).

Justificación: Hemos actualizado el análisis psicométrico de las herramientas de evaluación de comportamientos, que se inició en las guías de 2013 (1) y también en una revisión sistemática (44). Se revisaron 53 artículos relacionados con el desarrollo, validación e implementación de 12 escalas de dolor utilizables en pacientes críticos adultos incapaces de informar

su dolor. Se incluyeron cuatro escalas de dolor adicionales: la escala FACES (45), el Sistema de Codificación de Acción Facial (46), la escala de Dolor en Demencia Avanzada (PAINAD, del inglés *Pain In Advanced Dementia*) (47), y la Herramienta de Evaluación del Dolor por Comportamientos (BPAT, del inglés *Behavior Pain Assessment Tool*) (48). A los fines de este análisis, consideramos que una escala de dolor con una calidad psicométrica de entre 15-20 tiene muy buena calidad; entre 12 y 14.9 buena; entre 10 y 11.9 aceptable y entre 0 y 9.9 muy pobre calidad psicométrica y/o resultados no aceptables (1,49). En la **Tabla Suplementaria 5** (Contenido Digital Suplementario 7) se resumen los estudios publicados desde 2013 según cada escala de dolor y la calificación psicométrica y la calidad de la evidencia que sustenta cada escala se describe en la **Tabla Suplementaria 6** (Contenido Digital Suplementario 8).

El CPOT y el BPS continúan siendo las escalas más robustas para evaluar dolor en paciente críticos que no son capaces de comunicarse. Las dos tienen buenas propiedades psicométricas con puntajes de 16.7 y 15.1, respectivamente. La escala BPS-NI tuvo un puntaje medio de 14.8. Aunque tanto el BPS como el CPOT han sido validadas en grandes poblaciones de pacientes en UCIs médicas, quirúrgicas y de trauma (50-54) la mayoría de los trabajos que incluye pacientes con lesión cerebral utilizando el BPS (50,51) o el CPOT (52-54) son pequeños. En la población con lesión cerebral, aunque la validez de constructo de ambas escalas se sostiene al observar puntuación más alta de dolor durante procedimientos dolorosos (en comparación con el reposo y procedimientos no dolorosos), se observa que los pacientes expresan principalmente comportamientos modificados por el dolor en relación con su nivel de conciencia; las muecas faciales y la rigidez muscular fueron menos frecuentes (50,52-54). En un estudio adicional (51), se informó que el BPS y el BPS-NI era aplicables y confiables en pacientes con lesión cerebral, aunque no se evaluó su validez.

Es importante remarcar que las escalas de evaluación de comportamientos relacionados con el dolor han sido validadas en los siguientes lenguajes (además de francés e inglés): CPOT - chino mandarín (55), coreano (56), español (57) y sueco (58); el BPS y el BPS-NI al chino mandarín (59).

El BPAT, la primera herramienta para evaluar dolor según comportamientos que fue validada a nivel internacional obtuvo una puntuación psicométrica promedio de 10.6 en su versión original en inglés y en otros 12 lenguajes entre 3.851 pacientes adultos críticos de 28 países (48). Es un valor menor al reportado para el BPS o el CPOT ya que su aplicabilidad e impacto de su uso una vez implementado en la práctica clínica aún no han sido investigados. Para cuando se haya finalizado la investigación, puede ser útil en países en los que no se ha validado ni el BPS ni el CPOT (48). Todas las otras escalas evaluadas (es decir, la escala de Caras, Piernas, Actividad, Llanto y Consolabilidad; la Herramienta de Evaluación de Dolor No Verbal; la PAIN, la BOT; la FACES, la Escala de Componentes de Evitamiento por Miedo y la PAINAD) tuvieron baja puntuación psicométrica promedio (<10).

Reporte de familiares o allegados

Recomendación sin clasificar: En el caso de pacientes que no pueden comunicar su dolor y sea posible se puede involucrar a la familia en el proceso de evolución del dolor del paciente.

Justificación: En un estudio se evaluó la intensidad y malestar producido por 10 síntomas diferentes padecidos por pacientes, incluyendo el dolor, y esa evaluación fue realizada de manera independiente por el paciente, su enfermera, los médicos y los miembros de su familia (60). Tanto en la intensidad de dolor como en el malestar producido, la valoración de los familiares era la que más se acercaba a lo que informaba el propio paciente, en comparación con lo informado por la enfermera o el médico. Sin embargo, hubo sólo una moderada coincidencia entre lo informado por el paciente y la familia. Un segundo estudio comparó la percepción del dolor informada por la enfermera y el paciente en nueve procedimientos utilizando una escala de 10 puntos. Aunque la puntuación de la enfermera y el paciente eran similares en procedimientos como la colocación de una sonda nasogástrica y la aspiración traqueal, fue significativamente mayor lo informado por la enfermera (vs pacientes) en procedimientos como cambio de posición, inyecciones subcutáneas, prueba de glucemia y toma de presión arterial (61). No se informó ninguna medida estadística de concordancia entre las puntuaciones de enfermería y los pacientes. Finalmente, en otro estudio y en comparación con el dolor informado por el propio paciente, los familiares identificaron correctamente la presencia de dolor el 74% de las veces y la intensidad del dolor el 53% de las veces, con una tendencia a sobreestimar la intensidad del dolor (62). Es importante recordar que hay familiares que tal vez no estén cómodos participando en la evaluación de dolor o bien situaciones en las que puede no sería apropiado involucrar a la familia. La involucración de la familia en la evaluación del dolor no debería ser un sustituto de la función del equipo de UCI y el compromiso que debe tener con la evaluación sistemática y la analgesia óptima.

Variables fisiológicas

Recomendación sin clasificar: Los signos vitales (SV) (por ej., la frecuencia cardíaca (FC), la tensión arterial (TA), la frecuencia respiratoria (FR), la saturación de oxígeno (SpO₂) y la concentración al final de la espiración de CO₂) no son indicadores válidos de la intensidad de dolor en pacientes adultos críticamente enfermos y sólo deberían usarse como signos de alarma para profundizar la evaluación del dolor mediante herramientas adecuadas y validadas como lo que informa el propio paciente (cuando sea posible) o una escala de comportamiento (por ej., BPS, BPS-NI, CPOT).

Justificación: La guía de 2013 resaltaba que los SV no debían utilizarse de manera aislada para evaluar el dolor en pacientes críticos (1). Se han realizado 14 estudios (4 nuevos desde las guías de 2013) (n = 30-755 pacientes) que evaluaron la validez de los SV para la evaluación del dolor en distintas poblaciones de pacientes internados en UCI y todos reportaron resultados inconsistentes (31, 34, 37, 63-73). En 11 de los 14 estudios se informa un aumento de la FC y/o la TA ante

estímulos dolorosos (por ej., la aspiración traqueal) en comparación con el reposo o un procedimiento no doloroso (por ej., inflado del balón traqueal o cuidado de los ojos) (34, 37, 63-71). Sin embargo, los autores no consideraron que este aumento en la FC y la TA (< 20% en todos los estudios) fuese clínicamente relevante. Asimismo, se observó que los SV se modificaban también durante procedimientos no dolorosos poniendo en duda la validez de estos signos (68, 70, 72-74) como marcadores de dolor. En algunos estudios, la FR aumentaba y/o disminuía la concentración de CO₂ al final de la espiración durante un procedimiento doloroso (64, 65, 68) mientras que la SpO₂ disminuía (65, 69). No se observó una asociación clara entre las variaciones en los SV y el dolor que informaban los pacientes (65, 67, 68, 70); excepto en el caso del dolor descrito por pacientes que habían sido sometidos a cirugía cardiovascular (64) y pacientes con traumatismo encefalocraneano (TEC) (74) y las variaciones en algunos SV como FC, FR y SpO₂. En un proyecto de mejora de la calidad (19), se consideró como eventos asociados a dolor intenso los cambios en los SV (taquicardia, bradicardia, hiper o hipotensión, desaturación y bradipnea) durante los cuidados de enfermería habituales (baño, masajes, cambios de sábanas, cambios de posición). Aunque los cambios en los SV pueden relacionarse con complicaciones asociadas al dolor, no deberían utilizarse para la evaluación del dolor en pacientes críticos adultos.

Falta de evidencia: Cuando se evalúa las escalas para que los pacientes informen su grado de dolor, se detecta una falta de trabajos que comparen la escala de dolor FACES con otras escalas de graduación (NRS, VDS y VAS) en poblaciones de UCI heterogéneas. Asimismo, se debe explorar la posibilidad de que los familiares de los pacientes puedan utilizar las escalas de evaluación del comportamiento (BPS / BPS-NI y CPOT) para ayudar a evaluar el dolor en el paciente no comunicativo. Las escalas de comportamiento son las medidas alternativas para utilizar en pacientes incapaces de comunicar cuánto dolor tienen (75). Se debería revisar la aplicabilidad de estas escalas en pacientes con lesión cerebral y otras afecciones neurocríticas (como aquellos con enfermedades neuromusculares); asimismo se alienta a los profesionales a investigar sobre la utilidad del BPAT en la UCI. Sin embargo, hay situaciones en las que las escalas de comportamiento no son aplicables (por ej., pacientes no comunicativos con un Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] ≤ -4). En esos casos, el profesional a cargo no cuenta actualmente con un método alternativo para evaluar dolor. Se debe entonces explorar otras tecnologías que puedan ser útiles para la evaluación del dolor. La tecnología que evalúa la variabilidad en la FC (por ej., el *Analgesia Nociception Index* o índice de analgesia y nocicepción) (76, 77) o la incorporación de distintos parámetros fisiológicos de manera simultánea (por ej., el Índice de Nocicepción (78) puede ser relevante. La evaluación de la dilatación pupilar refleja mediante la pupilometría ha demostrado resultados prometedores en la evaluación del dolor en pacientes críticos (79-81), pero aún se necesita más investigación para determinar los beneficios, riesgos y factibilidad de su implementación en la UCI.

Tratamientos farmacológicos coadyuvantes a los opioides

Los opioides continúan siendo la primer 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. En pacientes quirúrgicos se ha venido aplicando un abordaje de “analgesia multi-modal” para reducir la dosis de opioides y optimizar la analgesia y rehabilitación postoperatoria (82). En pacientes críticos se han evaluado distintas opciones para reducir la dosis de opioides y mejorar la efectividad analgésica, entre ellos se cuentan los analgésicos no opioides como el paracetamol, nefopam, ketamina, lidocaina, las drogas para el dolor neuropático y los anti-inflamatorios no esteroides (AINEs). Además de los opioides, estos analgésicos no-opioides alternativos pueden combinarse con anestesia regional e intervenciones no farmacológicas que ayudan a reducir el dolor (ver más abajo). Es importante evaluar adecuadamente la dosis, duración y efectividad farmacológica de las estrategias combinadas a utilizar.

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).

Justificación: Dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con grupos paralelos, en centros únicos, evaluaron la utilidad del paracetamol 1 g cada 6 hs (q6h) versus placebo en un formato doble ciego en 113 pacientes cursando POP de cirugía cardiovascular (83) y, en el otro, con un diseño abierto en 40 pacientes en POP de cirugía abdominal (84) también internados en UCI. Luego de 24 horas, el análisis combinado de estos dos trabajos arroja una disminución en la intensidad de dolor en reposo definida por la VAS-H (diferencia media [DM], -0,5 puntos; IC 95%, -0,7 a 0,2; calidad moderada) y en el consumo de opioides (DM, -4,5 mg [equivalentes de morfina]; IC 95%, -6,6 a -2,5; calidad moderada) en los grupos asignados a paracetamol. En el estudio que informó la mayor reducción en consumo de opioides (84) se observó también una mejora sustancial en el tiempo a extubación, sedación e incidencia de náuseas en el grupo asignado a paracetamol. El riesgo de hipotensión asociada al paracetamol EV (se puede observar en hasta el 50% de los pacientes una reducción en la tensión arterial media > 15 mmHg) puede dificultar su uso en la práctica diaria en algunas poblaciones de pacientes críticos (85). Teniendo en cuenta estos hallazgos, los miembros del panel sugieren utilizar paracetamol (EV, oral o rectal) para reducir la intensidad de dolor y el consumo de opioides en pacientes adultos críticos, en particular en pacientes con mayor riesgo de even-

tos adversos asociados a opioides (por ej., pacientes críticos en POP de cirugía abdominal y con mucho riesgo de padecer íleo, náuseas y vómitos). Aunque el paracetamol EV fue la intervención evaluada en los dos estudios más relevantes, el panel considera que esta recomendación condicional es aplicable a todas las vías de administración del fármaco. Aunque no se estudió en pacientes críticos, la absorción (biodisponibilidad) del paracetamol administrado por vía oral o rectal puede verse reducida en algunos subgrupos de pacientes críticos (por ej., aquellos con requerimiento de drogas vasopresoras). La vía de administración EV puede ser preferible en esas situaciones, teniendo en cuenta el riesgo de hipotensión descrito al administrar por esa vía (que no se presenta en la administración por vía enteral). El costo de la presentación EV y la disponibilidad de esta es muy variable entre los distintos países y es probable que también condicione la decisión de utilizar esta presentación de paracetamol en pacientes críticos.

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).

Justificación: El nefopam es un analgésico no opioide que actúa por medio de la inhibición de la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina tanto a nivel espinal como supraespinal. Una dosis de 20 mg tiene un efecto analgésico comparable a 6 mg de morfina EV (86). A diferencia de los AINEs no selectivos de la ciclo-oxigenasa (COX)-1 (por ej., el ketorolac), el nefopam no afecta la hemostasia, la mucosa gástrica o la función gástrica; a diferencia del paracetamol, no compromete la función hepática a diferencia de los opioides, no compromete el nivel de alerta, la función respiratoria o la motilidad intestinal. Sin embargo, su uso puede asociarse con taquicardia, glaucoma, convulsiones y delirium. Igualmente, el nefopam puede ser una alternativa segura como adyuvante analgésico para pacientes internados en UCI. Es una droga de bajo costo disponible en casi 30 países, aunque no disponible aún en los Estados Unidos y Canadá. Por ejemplo, luego del paracetamol, es la segunda medicación más frecuentemente utilizada en pacientes en ventilación mecánica en Francia (87).

Un ECA de tres brazos, de no inferioridad, comparó el efecto del nefopam, fentanilo y una combinación de nefopam asociado con la mitad de la dosis de fentanilo, administrado todo mediante una bomba controlada por el paciente (PCA, de *Patient Controlled Analgesia*), en 276 pacientes cursando POP de cirugía cardiovascular en UCI (88). La intensidad de dolor informada por los pacientes no fue significativamente diferente entre los tres grupos, a pesar de haber utilizado volúmenes similares en la PCA. El grupo asignado a fentanilo refirió más náuseas en comparación con los grupos asignados a nefopam. En los casos en que esté disponible, el nefopam puede utili-

zarse para reducir el consumo total de opioides y los efectos asociados a opioides, como las náuseas, luego de evaluar la relación riesgo-beneficio de todos los analgésicos disponibles y la evaluación de los potenciales efectos adversos (taquicardia, glaucoma, convulsiones y delirium) (89-92).

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 (0,5 mg/kg EV seguido de una infusión a 1-2 ug/kg/min) como adyuvante al tratamiento con opioides para reducir el consumo de opioides en pacientes cursando POP en la UCI (recomendación opcional, muy baja calidad de evidencia).

Justificación: En dos revisiones sistemáticas no referidas a la UCI se evaluó la utilidad de la ketamina como estrategia para mejorar el manejo del dolor en pacientes cursando POP de diferentes procedimientos, teniendo en cuenta su efecto bloqueante del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y su potencial para reducir la dosis total de opioides utilizada (93,94). En un ECA de único centro, doble ciego, que incluyó 93 pacientes cursando POP de cirugía abdominal en la UCI, se demostró que la ketamina como adyuvante (0,5 mg/kg en bolo EV seguido de una infusión de 2 ug/kg/min x 24 hs que se redujo a 1 ug/kg/min x 24 hs) se asociaba con una reducción en el consumo de morfina (DM, - 22 mg; IC 95%, -30 a -14; baja calidad) pero no con la intensidad de dolor informada por el paciente (95). El panel resalta que el menor consumo de opioides es sólo un indicador de mejores resultados centrados en el paciente. La incidencia de efectos adversos (por ej., náusea, delirium, alucinaciones, hipoventilación, prurito y deterioro del sensorio) no fue diferente entre los grupos asignados a ketamina y el de opioides. En base a este ECA en general positivo realizado en la UCI, el panel realiza una recomendación condicional para el uso de bajas dosis de ketamina como adyuvante a los opioides para optimizar el manejo de dolor POP en pacientes críticos una vez que el profesional a cargo haya valorado cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta intervención. Sin embargo, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo en este único ECA realizado en la UCI y que estaba limitado únicamente a pacientes cursando POP de cirugía abdominal, el panel también consideró la evidencia indirecta de ECAs que no se realizaron en pacientes de UCI pero que, en general, sugerían que el uso de ketamina es beneficioso para el tratamiento del dolor (93,94).

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 trata-

miento 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).

Justificación: Se incluyeron dos ECAs realizados en pacientes en UCI con síndrome de Guillain-Barré (96, 97) y dos ECAs en pacientes internados en UCI en POP de cirugía cardiovascular (98, 99). Todos estos trabajos, aunque eran doble ciego, incluían pocos pacientes y se realizaron en centros únicos. El primer trabajo incluía pacientes con síndrome de Guillain-Barré (SGB) y comparaba gabapentina (15 mg/kg/d) con placebo en 18 pacientes utilizando un diseño cruzado (96). En el segundo trabajo que incluía pacientes con SGB se comparó gabapentina (300 mg/d), carbamazepina (100 mg/d) y placebo en 36 pacientes utilizando un diseño de grupos paralelos (97). El análisis combinado informó que los fármacos para el dolor neuropático redujeron la intensidad del dolor medida en la NRS 0-10 (DM, -3,44 cm; IC 95% -3,9 a -2,98; alta calidad). Los pacientes que recibieron gabapentina también significativamente menos intensidad de dolor que los que recibieron carbamazepina (97). Dos ensayos clínicos compararon la pregabalina (150 mg antes de la cirugía y luego 150 mg diarios) contra placebo en 40 y 60 pacientes, respectivamente (98,99).

El análisis combinado de estos cuatro ensayos clínicos demuestra una reducción significativa en el consumo de opioides en las primeras 24 horas luego del inicio del tratamiento para el dolor neuropático (DM, -13,54 mg [equivalentes de morfina]; IC95%, -14,57 a -12,5; calidad moderada). Sin embargo, los cuatro ECAs incluían distintos opioides como tratamiento basal: fentanilo (96, 97), oxicodona (98) y tramadol (99), lo que puede limitar la aplicabilidad de los resultados. En los dos trabajos que evaluaron pacientes en POP, tanto el tiempo hasta la extubación (DM, +0,36 hs; IC 95%, -0,7 a +1,43; baja calidad) y la UCI-LOS (DM, -0,04 hs; IC 95%, -0,46 a +0,38; baja calidad) fueron similares entre los grupos asignados a medicación anti-neuropática y el grupo control (99).

Los neurólogos consideran a la población con SGB una de las mejores para evaluar la efectividad de este tipo de medicamentos (tomando en cuenta la población general de pacientes en la UCI que pueden padecer este tipo de dolor). En la población de pacientes cursando POP de cirugía cardiovascular es importante remarcar la limitada cantidad de evidencia existente para la utilidad de este tipo de drogas y además sus potenciales efectos adversos; nuestra recomendación se basa en la reducción de la dosis total de opioides en pacientes que, en la mayoría de los casos, no tienen dolor neuropático. La calidad de la evidencia para las recomendaciones en pacientes en POP de cirugía cardiovascular fue baja por problemas relacionados con el sesgo y la imprecisión (98). Los miembros del panel consideran que los fármacos anti-neuropáticos tienen un costo reducido y en general están disponibles, aunque el riesgo de compromiso del sensorio y trastornos cognitivos

podría contraindicar su uso en algunos pacientes. Otro limitante es que estos fármacos sólo pueden usarse por vía enteral.

Lidocaína

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

Recomendación: Sugerimos no utilizar lidocaína EV como adyuvante a un opioide para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Justificación: Un ECA doble ciego realizado en un único centro que incluyó 100 pacientes en POP de cirugía cardiovascular internados en UCI no encontró que la utilización de lidocaína (1,5 mg/kg en bolo EV en 10 min al momento de la cirugía seguidos por una infusión EV de 30 ug/kg/min por 48 hs) comparado con placebo modifique significativamente la intensidad de dolor referida por el paciente, tampoco la utilización postoperatoria de fentanilo o sedantes, el tiempo a extubación o la estadía en UCI o en el hospital (100). Este estudio tenía un alto riesgo de sesgo relacionado con el sesgo de selección y el análisis que no fue con intención de tratar.

Esta recomendación también se sostiene observando la evidencia que emana de estudios no realizados en pacientes de UCI. Un meta-análisis que evaluó la mejora en la analgesia y los efectos adversos asociados a opioides en pacientes en POP no internados en UCI, encontró sólo evidencia de baja a moderada calidad que la lidocaína agregada, en comparación con placebo, reducía la intensidad de dolor luego de cirugía abdominal. No encontró una mejora con el uso de lidocaína en otros objetivos como el tiempo al primer movimiento intestinal espontáneo luego de la cirugía. Asimismo, no incluyó un análisis de los riesgos asociados con el uso de esta droga (101). Aunque no se recomienda el uso de infusión de lidocaína EV para la población general de UCI, algunos pacientes individuales y ciertas cohortes de pacientes quirúrgicos podrían beneficiarse con ese fármaco. Es importante resaltar que aún no se ha definido la influencia de la dosis de lidocaína EV, la duración de la infusión y variabilidad farmacocinética entre los pacientes sobre los potenciales efectos tóxicos neurológicos y cardíacos en particular en la población de pacientes críticos. En este momento, el panel considera que los riesgos potenciales asociados a su uso superan los beneficios teóricos de su utilización en la población general de pacientes en UCI.

AINEs

Pregunta: ¿Debería utilizarse un AINE selectivo de COX-1 como adyuvante de un opioide (vs un opioide en forma aislada) para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos?

Recomendación: Sugerimos no utilizar un AINE selectivo de COX-1 como adyuvante a un opioide para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Justificación: Dos ECAs unicéntricos evaluaron la utilidad de los AINEs selectivos de COX-1 para el dolor postoperatorio en pacientes de UCI. Uno incluyó 120 pacientes internados en UCI en POP de cirugía cardiovascular en cuatro grupos pa-

rales (diclofenac 75 mg como adyuvante, ketoprofeno 100 mg, indometacina 100 mg o placebo) (102) y el otro incluyó 43 pacientes internados en UCI en POP de cirugía abdominal en dos grupos paralelos (ketoprofeno 100 mg adyuvante o placebo) (103). El análisis combinado informa que hubo una reducción no significativa en la intensidad de dolor en reposo a las 24 hs medida por la VAS 0-10 o la NRS (DM, -0,35 cm; IC95%, -0,91 a +0,21; baja calidad). En un ensayo (103), la intensidad del dolor durante la inspiración profunda no fue significativamente distinta a las 24 hs (DM, -0,6 cm; IC95%, -1,44 a +0,24; baja calidad), aunque sí fue significativamente menor a las 6 hs (DM, -1,3cm; IC95%, -2,36 a -0,24; calidad moderada). El análisis combinado demostró una reducción significativa del consumo de morfina a las 24 hs (DM, -1,61 mg [equivalente de morfina]; IC95%, -2,42 a -0,8; muy baja calidad). Ninguno de los estudios encontró una diferencia en la incidencia de náuseas y vómitos entre los grupos. No se reportó ningún evento de depresión respiratoria (103).

No se observó una diferencia significativa entre los tres AINEs evaluados y el grupo placebo en la incidencia de eventos adversos relacionados con los AINEs, incluyendo insuficiencia renal aguda y sangrado excesivo. Ambos estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo (102, 103). Teniendo en cuenta el pequeño beneficio potencial esperado y los graves efectos adversos potenciales (por ej., sangrado y falla renal) en particular cuando los AINEs se utilizan en múltiples dosis, los miembros del panel recomiendan no utilizar rutinariamente AINEs junto con opioides para el dolor no asociado a procedimientos en pacientes críticos adultos. Como ocurre con la mayoría de las recomendaciones condicionales, el panel considera que probablemente haya pacientes, e incluso cohortes de pacientes, que podrían beneficiarse de la utilización de AINEs. No se identificó ningún ECA que pruebe la utilidad de AINEs específicos de la COX-2 (como el celecoxib) en paciente críticos adultos; por ende, su utilidad no ha podido ser evaluada.

Falta de evidencia: Se requiere estudios más grandes para evaluar adecuadamente el impacto real de todos los analgésicos adyuvantes no opioides (utilizados en una estrategia de analgesia multimodal) en la reducción de la dosis total de opioides y sus efectos adversos (104). Asimismo, se debe evaluar detenidamente los resultados asociados con los efectos adversos de los opioides como el íleo, la duración de la ventilación mecánica, la inmunosupresión, las infecciones asociadas con el cuidado de la salud, el delirium y tanto la LOS en UCI y el en hospital. Por otro lado, se debe definir mejor los riesgos asociados con la utilización de fármacos analgésico no opioides en una población con mayor riesgo de efectos adversos por esas drogas. Ello incluye el análisis de la toxicidad hepática y renal secundaria a paracetamol (administrado por cualquier vía), la inestabilidad hemodinámica producida por el paracetamol EV (85), el riesgo de sangrado asociado a AINEs no selectivos de COX-1, el delirium, los eventos adversos psicológicos asociados a ketamina (105) y las alteraciones hemodinámicas asociadas la lidocaína EV (100). Se debe definir e investigar mejor la dosis óptima y la vía de administración para estos fármacos no-opioides en pacientes críticos,

así como también incluir la evaluación de pacientes críticos que no pueden reportar su propio dolor. Finalmente, se debe definir el papel que podría tener la combinación de distintos adyuvantes a los opioides.

Resumen de los adyuvantes al tratamiento con opioides

El panel en general apoya la utilización de tratamiento farmacológico multimodal como un componente del abordaje basado en analgesia (analgesia-first approach) para reducir o minimizar la dosis de opioides y sedantes. Es probable que una estrategia multimodal de analgesia mejore el manejo del dolor, reduzca la dosis total de opioides utilizada y mejore, por ende, los resultados centrados en el paciente. En pacientes en los que sea muy riesgoso utilizar estos medicamentos no opioides adyuvantes se debe favorecer las estrategias no farmacológicas (ver más abajo) para reducir la dosis total de opioides.

Se ha demostrado en forma consistente que los protocolos que incluyen la evaluación sistemática del dolor con herramientas validadas para el dolor y la sedación reducen la dosis total de opioides y sedantes (3, 106-111). Los estudios que evaluaron las mejoras en la evaluación sistemática de dolor con escalas validadas incluyeron cohortes de pacientes en los que se el uso de estrategias farmacológicas multimodales fue significativamente mayor (106, 110). La vacación diaria de sedación también puede ser una intervención útil para reducir la dosis total de opioides, asegurando una adecuada valoración del dolor previa (112). También se ha demostrado, como se recomienda en estas guías, que la música y los masajes pueden reducir la dosis total de opioides (113-117). Los fármacos adyuvantes que se utilicen debe ajustarse a cada paciente (por ej., reducir la dosis total de paracetamol en pacientes con falla hepática o las dosis altas de gabapentina en pacientes con falla renal) y a los síntomas (por ej., utilización de ketamina en pacientes quirúrgicos con alto riesgo de efectos adversos por opioides) para así minimizar el dolor, reducir el consumo de opioides, minimizar la aparición de nuevos efectos adversos y reducir la polifarmacia (en la **Figura Suplementaria 2** [Contenido Digital Suplementario 9] se resumen las estrategias farmacológicas para reducir el consumo de opioides en la UCI).

Intervenciones farmacológicas para reducir el dolor procedimental

Los procedimientos en la UCI al lado de la cama pueden incluir actividades habituales (ej., cambio de posición en la cama) como esporádicas (ej., colocación de una vía central). El dolor debe ser evaluado y adecuadamente tratado previo a un procedimiento para prevenir que el dolor se intensifique durante el mismo. Las guías del 2013 recomendaban la administración de analgesia preventiva y/o medidas no farmacológicas (ej., ejercicios de relajación) para aliviar el dolor de los pacientes adultos en UCI previo a la remoción del tubo pleural (RTP) y otros procedimientos (1).

Utilización y dosis de Opioides

Preguntas: ¿Deberían utilizarse opioides (versus no opioides) durante los procedimientos en pacientes adultos críticamente enfermos en UCI?

¿Deberían utilizarse altas dosis de opioides (versus bajas dosis de opioides) durante los procedimientos en pacientes adultos críticamente enfermos en UCI?

Recomendación: Sugerimos la utilización de opioides, a la menor dosis efectiva, para el manejo del dolor procedimental en pacientes adultos críticamente enfermos en UCI (recomendación condicional, calidad de evidencia moderada).

Observaciones: Los mismos opioides recomendados para el manejo del dolor (ej., fentanilo, hidromorfona, morfina y remifentanilo) en las guías 2013 también deben ser considerados cuando el opioide sea la intervención farmacológica elegida para reducir el dolor procedimental (1).

Justificación: Tres ECAs pequeños evaluaron la efectividad relativa de la administración de diferentes dosis de opioides previo al cambio de posición y a la RTP. Los pacientes post cirugía cardíaca en el grupo de altas dosis de remifentanilo versus baja dosis de remifentanilo presentaron significativamente menos dolor a la RTP (118). Sin embargo, en un segundo estudio, la administración de altas dosis de morfina versus bajas dosis de morfina previo al cambio de posición o al RTP no demostró diferencias significativas en el dolor procedimental (cuando no se había alcanzado aún el estado estable de la concentración sérica de morfina) (19), sin embargo, el nivel de dolor procedimental fue bajo en ambos grupos. El análisis combinado de altas dosis versus bajas dosis de opioides para el manejo del dolor peri procedimiento demostró una pequeña reducción en la escala numérica (NRS por su sigla en inglés Numeric Rating Scale) de dolor (0-10) con la utilización de altas dosis de opioides (Diferencia de medias estandarizada [DMS] -0.26 cm; IC95%, -0.94 a +0.42; baja calidad); sin embargo, las conclusiones son limitadas dada la discrepancias en los resultados de los diferentes estudios. En un tercer estudio en pacientes médico-quirúrgicos que recibieron fentanilo endovenoso versus placebo previo al cambio de posición, se observó menor dolor según la escala BPS de forma significativa (120). El uso de opioides ha demostrado un potencial perjuicio dosis dependiente. Dos de 20 pacientes del grupo de altas dosis de remifentanilo tuvieron 1-3 min de apnea con requerimiento de ventilación con bolsa de resucitación durante 3 minutos (118), mientras que en otro estudio, el 10% de los pacientes que recibieron altas dosis de fentanilo (a una dosis de 1-1.5 µg/kg) experimentaron depresión respiratoria. Dado las consecuencias a corto plazo del uso de altas dosis de opioides en pacientes críticamente enfermos, así como la efectividad en los 3 estudios del uso de bajas dosis de opioides en mantener niveles bajos de dolor, es que se debe favorecer el uso de la mínima dosis efectiva para el dolor procedimental. Es importante procurar la coincidencia de la administración del opioide para que el pico del efecto coincida con el procedimiento.

Analgesia local/Óxido Nitroso

Preguntas: ¿Debería utilizarse analgesia local (vs un opioide) en adultos críticamente enfermos que se someten a un procedimiento?

¿Debería utilizarse óxido nitroso (vs un opioide) en adultos críticamente enfermos que se someten a un procedimiento?

Recomendación: Sugerimos no utilizar analgesia local ni óxido nitroso para el manejo del dolor durante la RTP en pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Justificación: Sólo un ECA evaluó la infiltración subcutánea de 20 ml de bupivacaina al 5% alrededor de la remoción del tubo mediastinal versus una mezcla inhalada al 50% de óxido nitroso oxígeno en pacientes post cirugía cardíaca (121). Los pacientes en el grupo bupivacaina (versus 50% óxido nitroso y oxígeno) tuvieron significativamente menor score de dolor asociado a la RTP; sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja. A pesar del beneficio, la viabilidad de la utilización de la infiltración subcutánea de bupivacaina en la UCI es un desafío dado que sólo puede ser administrado por personal capacitado. La recomendación del panel se vio influenciada por la falta de datos que sustentan el uso de anestésicos locales de bajo riesgo como la lidocaína pasibles de ser administrados por un amplio rango de personal médico.

Anestésicos Volátiles

Pregunta: ¿Deberían utilizarse anestésicos volátiles inhalatorios (vs el no uso de estos anestésicos) en adultos críticamente enfermos que se someten a un procedimiento?

Recomendación: Recomendamos no utilizar agentes anestésicos volátiles inhalatorios para el manejo del dolor procedimental en adultos críticamente enfermos (recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja).

Justificación: El isoflurano es un anestésico volátil utilizado tradicionalmente para anestesia general. Presenta un inicio y recuperación relativamente rápido y ha demostrado tener efecto cardioprotectivo ya que preserva el consumo de oxígeno mitocondrial, la liberación de troponina y el infarto de miocardio (122). El efecto del isoflurano sobre el dolor procedimental en pacientes de UCI es poco conocido.

No se han identificado ECAs que comparen isoflurano y una intervención como grupo control (ej., uso de opioides solamente). Un pequeño ECA doble ciego evaluó la efectividad del uso de óxido nitroso al 50% y oxígeno combinado con isoflurano versus óxido nitroso al 50% y oxígeno inhalado solamente para la RTP en pacientes post cirugía cardíaca no complicada (123). La inhalación de óxido nitroso al 50% y oxígeno combinado con isoflurano fue más efectiva para el control del dolor durante la remoción del primero de los 2 tubos torácicos. Sin embargo, la remoción del segundo tubo fue más dolorosa independientemente del gas inhalado. A pesar que el estudio demostró un potencial beneficio, no recomendamos esta intervención dado que no consideró el tiempo entre la RTP y la administración del gas; la muy baja calidad de evidencia disponible (imprecisión [muestra muy pequeña y solo un estudio] y la evidencia indirecta [sólo pacientes con cirugía cardíaca]; el incremento de recursos necesario para la utilización de gases en UCI y en algunos centros, la seguridad relacionada al uso de anestésicos volátiles fuera del área quirúrgica).

AINEs

Pregunta: ¿Debería utilizarse un AINE vía EV, oral, y/o rectal (vs un opioide) en adultos críticamente enfermos que se someten a un procedimiento?

Recomendación: Sugerimos la utilización de AINEs administrados vía EV, oral o rectal como alternativa a los opioides para el manejo del dolor durante procedimientos únicos e infrecuentes en pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Justificación: En un estudio randomizado doble ciego (124), se evaluó el efecto de 2 tipos de analgésicos con diferentes mecanismos de acción sobre el dolor a la RTP: una única dosis de 4 mg de morfina EV (un opioide) ó una única dosis de 30 mg de ketorolac EV (un AINE específico no COX-1). El score de dolor procedimental no varió significativamente entre los grupos, a pesar que la intensidad del dolor fue leve en ambos grupos y la calidad de evidencia limitada por imprecisión (muestra pequeña de pacientes).

Pregunta: ¿Debería utilizarse un AINE tópico en gel (vs no uso de AINE tópico en gel) en adultos críticamente enfermos que se someten a un procedimiento?

Recomendación: Sugerimos no utilizar un AINE tópico en gel para el manejo del dolor procedimental en pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Justificación: El valdecoxib tópico es un AINE en gel. El uso de un analgésico tópico en lugar de AINE EV u opioide o inyección de anestésico local podría ser menos demandante para los recursos de enfermería disponibles (125). Un estudio randomizado doble ciego en pacientes post cirugía cardiaca evaluó la eficacia del valdecoxib 50mg tópico en gel (versus gel de parafina) aplicado a la piel alrededor del tubo torácico previo a la RTP (125). Los pacientes que recibieron el AINE en gel presentaron menor dolor a la RTP que aquellos que recibieron el gel control de parafina. Sin embargo, el panel realizó una recomendación condicional en contra del uso de AINE en gel para el manejo del dolor procedimental dado la preocupación acerca de la calidad del estudio y el costo de adquisición del AINE en gel en algunos países que hace que su uso sea prohibitivo.

Falta de Evidencia: Futuros estudios deben garantizar la evaluación de la efectividad de los diferentes tipos y dosis de opioides en muestras grandes de pacientes durante diferentes procedimientos considerando el dolor procedimental del paciente, particularmente en el contexto en el que la exposición a opioides es poco deseable. Los estudios acerca de intervenciones para el dolor procedimental deberían evitar el riesgo de sesgo a través del uso de grupo control, enmascaramiento de la asignación y cegamiento. La generalización de los resultados podría mejorar si se incluyen muestras heterogéneas de pacientes de UCI que se sometan al mismo procedimiento así como pacientes con adicción o uso patológico de opioides. Gran parte de la investigación relacionada al dolor procedimental utilizó la RTP como paradigma, probablemente porque el protocolo de investigación es más sencillo de estandarizar que con otros procedimientos y porque la RTP representa un procedimiento doloroso frecuente luego de la cirugía car-

diaca. Es poco claro si los datos de estudios acerca de la RTP pueden ser extrapolados a otros procedimientos de UCI que se asocian con dolor.

Intervenciones no Farmacológicas para reducir el dolor

Cyberterapia/Hipnosis

Preguntas: ¿Debería utilizarse cyberterapia (realidad virtual [RV]) (vs el no uso de cyberterapia) para el manejo del dolor en adultos críticamente enfermos?

¿Debería utilizarse hipnosis (vs el no uso de hipnosis) para el manejo del dolor en adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos no ofrecer cyberterapia (RV) o hipnosis para el manejo del dolor en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja).

Justificación: La cyberterapia es la utilización de realidad virtual como distracción postulada para reducir el dolor y malestar postoperatorio en UCI. Se exhibieron al paciente un conjunto de 5 escenarios simulados durante 30 minutos antes y después de la cirugía (126). La hipnosis fue administrada en pacientes alertas por una enfermera de UCI entrenada y fue inducida utilizando un abordaje cenestésico (ej., focalizar la atención del paciente en una sensación corporal) o sobre el síntoma propiamente dicho (dolor o ansiedad) (127). Un estudio evaluó 67 pacientes postoperatorios de cirugía cardiaca antes y después de la intervención con cyberterapia (126). La mayoría (88%) reportó una disminución en el nivel de dolor postoperatorio (DM, -3.75 cm en la VAS 0-10) que corresponde a un cambio en la escala de dolor de “severo a moderado” a “moderado a leve”. A pesar que el riesgo de sesgo fue mínimo, la impresión (tamaño muestral pequeño), el no uso de una escala de intensidad de dolor validada y las limitaciones metodológicas inherentes a los estudios observacionales traen como consecuencia un nivel de evidencia muy bajo. A su vez, varios factores (equipamiento, tiempo, medio ambiente de UCI y entrenamiento) relacionados con los recursos hacen que la implementación de esta intervención sea inviable. Por lo tanto, el panel sugiere que el profesional a cargo no utilice cyberterapia para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos.

La hipnosis fue evaluada en 23 pacientes quemados en UCI comparado con 23 controles históricos pareados (127). La primera sesión de hipnosis ocurrió a los 9 días (0-20 d) posteriores a la injuria y se obtuvo un adecuado nivel de hipnosis luego de 15 minutos en promedio. Al día siguiente a la hipnosis, las evaluaciones repetidas del dolor (hasta 12) mostraron que la hipnosis se asoció con una reducción en la VAS de 0-10 (DM -0.5 cm; IC95%, -1.37 a +0.37; calidad de evidencia baja). El consumo de opioides se redujo en comparación con controles históricos. Dentro del grupo intervención, el consumo de opioides fue menor en pacientes que recibieron hipnosis en la admisión a la UCI comparado con aquellos que no lo recibieron. El riesgo de sesgo fue juzgado como muy serio dado la pobre evaluación de los resultados, variabilidad en el horario de la evaluación, co-intervenciones entre grupos y poco clara

verificación de la exposición. Dado el alto riesgo de sesgo y la imprecisión asociada con los datos observacionales, la calidad de evidencia global es muy baja. Varios factores (recursos, ambiente de la UCI, entrenamiento exhaustivo y la aceptabilidad del paciente) hacen que la implementación de esta opción sea inviable. Por lo tanto el panel emitió una recomendación condicional en contra del uso de hipnosis para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos.

Masaje

Pregunta: ¿Debería utilizarse el masaje (vs el no masaje) para el manejo del dolor en adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos ofrecer masajes para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Observaciones: El masaje como intervención varía en la duración de la sesión (10-30 min), frecuencia (1 o 2 veces al día), tiempo (1-7 días), y área corporal (espalda, manos y pies o solo manos).

Justificación: Se investigó el masaje para el manejo del dolor en pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca y abdominal en UCI (n = 751 y 265, respectivamente) en 5 ECAs (65, 117, 128-130) (**Tabla Suplementaria 7** [Contenido Digital Suplementario 10]). El brazo comparador fue diferente entre los estudios e incluyeron el tratamiento standard (117, 129, 130), atención (129, 130), o masaje simulado (ej., sostener la mano) (65). El análisis global demostró una reducción en la intensidad del score del dolor (0-10 VAS o escala NRS) con la aplicación de masaje luego del primer día de implementación (DM, -0.8cm; IC95%, -1.18 a -0.42; baja calidad). La administración repetitiva del masaje parece reducir la intensidad del dolor con DMs que varían de -0.3 a -1.83 cm del día 1 al día 5 (luego de que el paciente estaba fuera de la UCI). La calidad de evidencia en general fue baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión. No se reportaron eventos adversos relacionados con la administración de masajes en los estudios incluidos. Los recursos variaron a lo largo de los estudios, en los que enfermeras o terapeutas proveían la intervención. Se realizaba mínimos entrenamiento (3-6 hs) a las enfermeras. El panel consideró que la viabilidad del uso del masaje para el manejo del dolor en UCI dependía de la duración de la intervención y recursos requeridos, que podrían afectar el costo.

Música

Pregunta: ¿Debería utilizarse la musicoterapia (vs no musicoterapia) para el manejo del dolor tanto procedimental como no procedimental en adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos ofrecer musicoterapia para aliviar el dolor tanto procedimental como no procedimental en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Justificación: Entre los estudios evaluados, la intervención musical variaba en el tipo de música (elección del paciente de música preseleccionada o música de harpa en vivo), duración (10-45 min) y objetivo del manejo del dolor (procedimental o no procedimental). A los participantes se les proveía auriculares para escuchar la música a excepción del estudio en el que

la música de harpa en vivo era interpretada en la habitación de UCI (116). La intervención musical era administrada una vez al día a excepción de 2 estudios en los que los participantes lo recibieron durante dos procedimientos de cambio de posición (115), y una vez al día hasta un máximo de 3 días (117) (**Tabla Suplementaria 8** [Contenido Digital Suplementario 11]).

La efectividad de la música fue evaluada para manejo del dolor procedimental en 3 ECAs durante diferentes procedimientos incluyendo la RTP en 156 pacientes de cirugía cardíaca en UCI (113), la compresión del sitio de punción con un dispositivo en C después de la intervención coronaria percutánea en 66 pacientes (114), y dos cambios de posición en pacientes postoperatorios en UCI (115). El brazo comparador fue diferente entre los estudios e incluyeron el tratamiento standard y sonido blanco (113), auriculares unidos al reproductor de CD sin música (115) o un período de reposo (114). El análisis global demostró que la musicoterapia reduce la intensidad de dolor (0-10 NRS) (DM, -0.52 cm; IC95% -1.49 a +0.45; baja calidad).

Para el manejo del dolor no procedimental, la efectividad de la música fue evaluada en 4 estudios, 3 de ellos ECAs con un total de 434 pacientes médicos o quirúrgicos (12, 116, 117, 131) y un estudio observacional antes/después con 87 pacientes post cirugía cardíaca (132). El brazo comparador incluyó el tratamiento estándar (117) o un período de reposo (116,131). El análisis global demostró que la música redujo la intensidad de dolor (0-10 NRS) (DM, -0.66cm; IC95%, -0.89 a -0.43; baja calidad). Estas diferencias en intensidad de dolor, tanto en el manejo del dolor procedimental como no procedimental, no fueron consideradas clínicamente significativas. Sin embargo, el beneficio potencial pesa más que cualquier signo de daño o consumo de recursos. Un ECA grande que encontró que la musicoterapia dirigida reduce la ansiedad y el uso de sedantes en pacientes adultos críticamente enfermos no fue incluido en la evidencia para esta pregunta ya que no reportó la evaluación del dolor (133). La calidad de evidencia de los estudios incluidos fue valorada como baja (para el manejo del dolor no procedimental) a muy baja (para el manejo del dolor procedimental) debido al riesgo de sesgo e inconsistencia en el reporte de los resultados entre los estudios. No se reportaron efectos adversos relacionados a la musicoterapia. Aun así, 9 participantes no completaron la intervención de música en 2 estudios porque no les gustaba la música o se retiraron sus auriculares (114, 131). El panel sintió que la música es una intervención segura para el manejo del dolor, pero deben considerarse las preferencias de los pacientes. La viabilidad fue considerada un tema por el panel en función de los recursos necesarios para su implementación incluyendo los profesionales (ej., músicos y musicoterapeutas) y el equipamiento (ej., alquiler de música y auriculares). También deben considerarse el lugar de guardado y las medidas de higiene.

Terapia con frío

Pregunta: ¿Debería utilizarse la terapia con frío (vs no terapia con frío) para el manejo del dolor procedimental en adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos ofrecer terapia con frío para el manejo del dolor procedimental en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja).

Observaciones: Los cold-packs fueron envueltos en apósitos y se aplicaron alrededor del tubo de tórax previo a su remoción durante 10 minutos.

Justificación: La terapia con frío para el manejo del dolor procedimental durante la RTP se evaluó en 2 ECAs (n total=130) en pacientes post cirugía cardíaca (134, 135). En un estudio, el efecto de la terapia con frío se comparó con tratamiento estándar (ej., paracetamol oral cada 6 hs) (n = 40 por grupo) (134), mientras que en el otro estudio, el comparador fue un paquete de agua placebo (135). A pesar que el análisis global de los estudios demostró una reducción no significativa de la intensidad de dolor (0–10 NRS) con la terapia con frío (DM, -1.91cm; IC95%, -5.34 a +1.52; baja calidad), el panel consideró que una reducción de esa magnitud en la escala NRS era clínicamente importante y consistente con una significativa reducción del dolor agudo (1.3–2.4cm) definida en un estudio de 700 pacientes postquirúrgicos (136).

A pesar que solo se investigó la RTP en un grupo homogéneo de pacientes post cirugía cardíaca, el panel sintió que la recomendación era generalizable a otros procedimientos y a otras poblaciones críticamente enfermas. En la literatura incluida no se mencionan los posibles efectos adversos de la terapia con frío, sin embargo, el panel acordó en que estos son triviales (a excepción que el profesional tratante olvide retirar el cold pack después de la RTP). Para la utilización de esta intervención se requiere espacio en el freezer de la UCI y un protocolo escrito. Las intervenciones simples, baratas y ampliamente disponibles como la terapia con frío pueden ser utilizadas frecuentemente en zonas pobres donde la medicación puede no estar disponible.

Técnicas de Relajación

Pregunta: ¿Debería utilizarse técnicas de relajación (vs no técnicas de relajación) durante el procedimiento en adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos ofrecer técnicas de relajación para el manejo del dolor procedimental en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja).

Observaciones: Las técnicas de relajación utilizadas en cada estudio difieren entre sí.

Justificación: Se testearon técnicas de relajación relacionadas a la respiración para el manejo del dolor procedimental coordinado con la administración de opioides durante la RTP en 2 estudios diferentes controlados y pareados que evaluaron un total de 88 pacientes post cirugía cardíaca (137, 138). En un estudio (137) (en el que la rápida técnica de relajación administrada consistió en instruir al paciente a inhalar y mantener al aire por un momento; espirar y aflojarse como una muñeca de trapo; y luego comenzar a bostezar), el tubo de tórax era removido al final del bostezo. En el segundo estudio (138), se les enseñaba ejercicios de respiración a los pacientes que incluían inspirar lentamente por la nariz y espirar lentamente con los

labios fruncidos. Los pacientes eran incentivados a completar los ejercicios ya sea con sus ojos cerrados o focalizados en un objeto de la habitación. Los ejercicios de respiración se iniciaban 5 minutos antes de la RTP y continuaban durante el vendaje, las suturas y el retiro del tubo.

El análisis global demostró un promedio de reducción en la intensidad del dolor (0–10 VAS) a los 15–30 minutos de la RTP (DM, -2.5cm; IC95%, -4.18 a -0.82; muy baja calidad). Una reducción de esta magnitud es clínicamente importante (136). Sin embargo, la calidad de la evidencia fue juzgada como muy baja debido a la imprecisión (tamaño de muestras pequeñas) y riesgo de sesgo. A pesar que la técnica de relajación focalizada en la respiración fue evaluada en un grupo de pacientes relativamente homogéneo y durante un único tipo de procedimiento doloroso, el panel sintió que esta recomendación era generalizable a otros procedimientos dolorosos y a otras poblaciones críticamente enfermas. En los estudios incluidos no se mencionaron los posibles efectos adversos relacionados a la relajación, el panel sintió que estos eran improbable que ocurrieran. El panel acordó que se requerían mínimos recursos y entrenamiento para proveer esta intervención de forma segura y eficiente. Por lo tanto, la relajación utilizando técnicas de respiración son factibles de implementar y aceptables para financiadores. Se podría proporcionar un consentimiento informado para ayudar a los pacientes a familiarizarse con las técnicas de relajación.

Falta de Evidencia: Aún se desconoce el efecto de las intervenciones no farmacológicas en pacientes adultos críticamente enfermos imposibilitados de auto-reportarse. Se podría explorar el rol de los miembros de la familia en la aplicación de algunas intervenciones (ej., relajación, masaje y música). Debería considerarse si el efecto co-analgésico de la música depende de las preferencias musicales del paciente. Deberían evaluarse las intervenciones para reducir el dolor procedimental durante procedimientos diferentes a la RTP. También se requiere la implementación de estudios que documenten la factibilidad y los costos asociados al uso de estas intervenciones. A su vez se necesitan estudios que determinen el efecto de las técnicas de relajación sobre otros resultados como el sueño.

Protocolos basados en la evaluación y manejo del dolor

Pregunta: ¿Debería utilizarse un programa protocolizado de evaluación de analgesia y sedación en pacientes críticos en comparación con los cuidados habituales?

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 por pasos en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia moderada).

Observaciones: Para esta recomendación la analgesia antes sedación (ej., un analgésico [generalmente un opioide] es utilizado antes del sedante

para alcanzar un objetivo de sedación) o analgesia basada en sedación (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 provisión de sedantes.

Justificación: Los cinco resultados considerados críticos para la recomendación incluyen intensidad de dolor, exposición a la medicación (analgésicos/sedantes), eventos adversos, duración de la VM, y LOS en UCI (5, 106–110, 127, 139–156) (**Tabla Suplementaria 9** [Contenido Digital Suplementario 12]). El análisis global sugiere que un programa protocolizado guiado (analgesia/analgesedación) de evaluación y manejo del dolor y la sedación comparado con el tratamiento usual no afectó la incidencia de infección nosocomial, constipación, hipotensión, bradicardia u exposición a opioides, pero sí reduce los requerimientos de sedación (DMS, -0.57 ; IC95%, -0.84 a -0.31 ; baja calidad), duración de la VM (DM, -1.26 d; IC95%, -1.8 a -0.73 ; moderada calidad), estadía en UCI (DM, -2.27 d; IC95%, -2.96 a -1.58 ; moderada calidad), e intensidad del dolor (0–10 VAS o NRS) (DM, -0.35 cm; IC95%, -0.22 a -0.49 ; baja calidad).

Los miembros del panel emitieron una recomendación condicional porque no se observan los beneficios de una estrategia protocolizada en todos los resultados críticos.

Falta de Evidencia: Para poder generar una recomendación fuerte para el uso de un programa protocolizado guiado de analgesia/analgesedación, los futuros estudios randomizados deben abordar las siguientes preguntas: 1) ¿Cuál es el opioide óptimo, u otro analgésico, para utilizar en el protocolo? 2) ¿Qué escenario ó población de UCI es más apropiada para el uso de dicho protocolo? 3) ¿Cuáles son los beneficios potenciales de dichos protocolos basados en su capacidad para reducir el dolor o evitar el uso de sedantes con efectos perjudiciales potenciales? 4) ¿Cuáles son las potenciales cuestiones referentes a la seguridad asociados a dicho protocolo (ej., abstinencia a opioides, trastornos posthospitalarios por el uso de opioides)?

AGITACIÓN/SEDACIÓN

La administración de sedantes a los pacientes críticos es frecuente, para disminuir la ansiedad, el estrés asociado a la ventilación mecánica y prevenir las lesiones relacionadas con la agitación (1). Estas drogas pueden predisponer a un aumento de la mortalidad (157, 158). Las indicaciones específicas para el uso de sedantes deben ser determinadas por los profesionales de la salud. Si se requiere el uso de sedantes, se debe evaluar y reevaluar frecuentemente el nivel de sedación utilizando escalas válidas y confiables (158–161). En los pacientes críticos se pueden presentar efectos adversos debido a que las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas se tornan

impredecibles, como consecuencia de las interacciones entre drogas, la disfunción orgánica, la absorción y unión irregular a proteínas, la inestabilidad hemodinámica y el depósito de drogas (1,162, 163).

En las guías del 2013 (1) se sugiere el empleo de objetivos de sedación superficial o las pruebas de interrupción diaria (112, 164–166) y minimizar el uso de benzodiazepinas (167) para mejorar los resultados a corto plazo (por ejemplo, duración de la ventilación mecánica y estadía en la unidad de cuidados intensivos). Además, el paradigma de sedación y las drogas seleccionadas pueden tener un impacto importante en los resultados post-UCI, incluyendo la mortalidad a los 90 días, la función física y resultados neurocognitivos y psicológicos. Estas cuestiones han sido evaluadas en las presentes guías por medio de tres preguntas de actuación y tres preguntas descriptivas. (Una lista de los temas priorizados se encuentra en la **Tabla Suplementaria 10** [Contenido Digital Suplementario 13], y los resultados de las votaciones se muestran en la **Tabla Suplementaria 11** [Contenido Digital Suplementario 14]. Los resúmenes de la evidencia y las tablas de evidencia a decisión utilizadas para desarrollar las recomendaciones para el grupo de agitación (sedación) están disponibles en la **Tabla Suplementaria 12** [Contenido Digital Suplementario 15] y los forest plots de todos los metaanálisis completados se encuentran disponibles en la **Figura Suplementaria 3** [Contenido Digital Suplementario 16].

Sedación superficial

Pregunta: Sin tomar en cuenta la droga utilizada, ¿La sedación superficial (vs sedación profunda) afecta en forma significativa los resultados de los pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica?

Recomendación: Sugerimos el uso de sedación superficial (vs sedación profunda) en los pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Justificación: Las guías para el manejo del dolor, la agitación y el delirium (PAD) del año 2013 tienen una recomendación sin clasificar sobre la sedación superficial, explicando que mantener a los pacientes en un nivel de sedación superficial acortará el tiempo a la extubación y la estadía en la UCI (1). A pesar de que las guías previas definen la sedación superficial como un puntaje de RASS mayor o igual a -2 y una apertura ocular de al menos 10 segundos (*N. del T. en el texto original dice minutos*) (112), este nivel de sedación probablemente sea más profundo que el requerido para el manejo de los pacientes adultos bajo ventilación mecánica en una UCI. No existe una definición universalmente aceptada de sedación superficial. Para el abordaje de esta pregunta, se evaluaron estudios en los que la sedación profunda y superficial hayan sido definidas a priori, medidas y explícitamente reportadas, en forma sistemática y al menos cada 6 horas, con escalas objetivas que describan si los pacientes cumplen con los objetivos de sedación profunda o superficial a lo largo de toda la internación en UCI. Las evaluaciones indirectas (por ejemplo, la medición de los niveles plasmáticos de sedantes) o la impresión clínica subjeti-

va del estado de conciencia no se consideraron como parte de la definición del nivel de sedación. Se consideró que los trabajos que evalúan la interrupción diaria de la sedación no son indicativos de una estrategia de sedación superficial, dado que sólo informan la superficialización de la sedación en un único punto temporal en lugar de a lo largo del día. En aquellos trabajos que se utilizaron escalas de evaluación, como el RASS (159), se consideró como sedación superficial un rango de -2 a +1 (o su equivalente en otras escalas).

Se cumplieron nuestros criterios de búsqueda en ocho ECAs (156, 168-174). Evaluamos el efecto de la sedación superficial versus profunda en términos de los resultados considerados críticos por el grupo de sedación y los representantes de los pacientes: mortalidad a los 90 días, tiempo a la extubación, delirium, tasa de traqueostomía, deterioro en la función física y cognitiva, depresión y síndrome de estrés post-traumático (PTSD, por sus siglas en inglés, *post traumatic stress disorder*). A diferencia de los resultados a corto plazo evaluados en la pregunta descriptiva sin clasificación de las guías del 2013, los resultados evaluados se miden, en su mayoría, tras el alta de la UCI. La sedación superficial no se asoció con la mortalidad a los 90 días (RR 1.01, IC 95% 0.80-1.27, calidad moderada) (168-169), pero se asoció con un menor tiempo a la extubación (MD -0.77, IC 95% -2.04 a -0.50, baja calidad) (168-170) y una reducción en la tasa de traqueostomía (RR 0.57, IC 95% 0.41-0.80, baja calidad) (170,171). La sedación superficial no se asoció con una disminución en la incidencia de delirium (RR 0.96, IC 95% 0.80-1.16, baja calidad) (168-172), PTSD (RR 0.67, IC 95% 0.12-3.79, baja calidad) (156,174), depresión (RR 0.76, IC 95% 0.10-5.58, muy baja calidad) (156,170) o autoextubación (RR 1.29, IC 95% 0.58-2.88, baja calidad) (168-170, 173). El impacto de la sedación superficial versus profunda sobre la función física o cognitiva no fue evaluado por ningún ECA.

En general, la calidad de la evidencia fue baja. Se consideró que la magnitud tanto de la reducción en el tiempo de extubación como de la tasa de traqueostomía fue baja, mientras que la magnitud del daño asociado con la autoextubación fue incierta. Inicialmente evaluamos datos de ECAs y luego se revisaron trabajos observacionales en relación con aquellos resultados en los que la evidencia de los ECAs fue de mala calidad. Los estudios observacionales sugieren beneficios en la reducción del riesgo de muerte a los 90 días y el tiempo a la extubación, pero no en el delirium (166, 175, 176). Un trabajo de cohorte reciente, que no fue contemplado dentro de la evidencia de las guías, demuestra que la intensidad de la sedación (la sumatoria de las evaluaciones negativas de RASS dividida por la cantidad total de evaluaciones) predice, en forma independiente y en una relación dosis- dependiente ascendente, un aumento en el riesgo de muerte, delirium y tiempo a la extubación (177). La cantidad de sedación que prefieren los pacientes es variable. Algunos pacientes o familiares pueden preferir sedación profunda, aunque esta preferencia pueda no ser apropiada por los médicos, dados los efectos adversos asociados con la sedación profunda. Se tuvo en consideración que no hay certeza con respecto a la relación costo-efectividad de

la sedación superficial. Se considera que la sedación superficial probablemente sea aceptable para médicos y pacientes y que su implementación es factible.

Falta de evidencia: A pesar del amplio uso de escalas validadas para la evaluación de la sedación, no hay consenso en la definición de sedación superficial, moderada y profunda. Se requiere una mayor exploración del concepto de vigilia y sedación superficial. Tampoco se conoce la relación entre la variación de los niveles de sedación y su duración a lo largo de la estadía en la UCI con los resultados clínicos. No hay ECAs que evalúen apropiadamente el efecto de la profundidad de la sedación en los resultados centrados en el paciente al alta de la UCI, como mortalidad a los 90 días de cualquier causa, función cognitiva, recuperación física, PTSD, ansiedad y síntomas depresivos. También es escasa la información con respecto a la interacción entre la elección de drogas, profundidad de sedación y factores específicos del paciente que puedan afectar esta relación. Por último, como se remarcó en otro apartado de estas guías, la relación entre el nivel de sedación y la posibilidad de evaluar dolor, delirium y sueño no ha sido completamente dilucidada.

Interrupción diaria de la sedación/ sedación protocolizada manejada por enfermería

Pregunta: En los pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿Hay diferencias entre los protocolos basados en la interrupción diaria de la sedación (DSI, por sus siglas en inglés, *Daily Sedative Interruption*) y los protocolos con objetivo de sedación superficial manejados por enfermería (NP, por sus siglas en inglés, *Nursing- Protocolized*)?

Recomendación sin clasificar: En los pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica los protocolos basados en la interrupción diaria de la sedación y aquellos con objetivos de sedación superficial pueden alcanzar y sostener un nivel de sedación superficial.

Observaciones: Se define DSI o prueba de despertar (SAT, por sus siglas en inglés, *Spontaneous Awakening Trial*) como un período de tiempo, cada día, en el cual se suspende la medicación sedante y los pacientes pueden despertarse y lograr un estado vigíl y/o alerta, definido por acciones objetivas tales como apertura ocular al llamado, obedecer órdenes simples y/o un puntaje de la escala sedación-agitación (SAS, por sus siglas en inglés, *Sedation Agitation Scale*) de 4 a 7 o RASS de -1 a +1. Los protocolos con objetivos de sedación superficial se definen como la implementación de un protocolo de sedación manejado por enfermería al lado de la cama para determinar la elección de sedantes y su titulación para lograr un objetivo de sedación indicado.

Justificación: Cinco estudios randomizados, prospectivos, no cegados compararon los protocolos con interrupción diaria de la sedación con la sedación guiada por objetivos y manejada por enfermería con el cuidado habitual (178-182) **Tabla Suplementaria 13** [Contenido Digital Suplementario 17]. Algunos de los trabajos comparan la interrupción diaria de la sedación con el “cuidado habitual”, definido como un protocolo manejado por enfermería. La mayoría de los trabajos no evalúa qué

tan efectiva es cada una de las técnicas para obtener un nivel de sedación superficial, sino que estudian las diferencias en los puntajes generales de sedación de los pacientes manejados con la estrategia de interrupción diaria de la sedación o el protocolo guiado por objetivos y manejado por enfermería. Un total de 739 pacientes fueron randomizados entre los cinco trabajos (DSI n = 373, NP n = 366). En ambos grupos fue frecuente la prescripción de benzodiazepinas, generalmente apareadas con opioides como tratamiento analgésico. En dos trabajos no se encontró diferencia en el nivel de sedación logrado con las dos estrategias (178, 179). El resto de los estudios parecen ser contradictorios; en uno de los trabajos se observó un mayor nivel de RASS con los protocolos de interrupción diaria de la sedación, en comparación con aquellos guiados por objetivos de sedación y manejados por enfermería (180), otro encontró una mediana de SAS menor con la interrupción diaria de la sedación, comparándola con los protocolos guiados por objetivos y manejados por enfermería, pero sin encontrar diferencia en el porcentaje de tiempo que estuvieron en el rango de sedación superficial deseado (181). Un tercer trabajo informa niveles más superficiales de sedación con los protocolos de interrupción diaria que con la sedación guiada por objetivos y manejada por enfermería (182).

Como ya se ha mencionado previamente en estas guías, los médicos deberían plantear un objetivo de sedación superficial para aquellos pacientes adultos críticamente enfermos con requerimiento de ventilación mecánica, salvo que tengan indicación de sedación profunda. Nuestra revisión bibliográfica sugiere que tanto los protocolos basados en la interrupción diaria de la sedación como aquellos guiados por objetivo de sedación y manejados por enfermería son seguros y no hay diferencias en términos de lograr y sostener un nivel de sedación superficial. Hay, sin embargo, algunas advertencias importantes al respecto: en primer lugar, la mayoría de los trabajos que evalúan ambas estrategias lo han hecho en el contexto del uso de benzodiazepinas, que ya no están recomendadas para la sedación de los pacientes críticos. Segundo, los protocolos de interrupción diaria de la sedación pueden asociarse con una sobrecarga de trabajo para enfermería (179) y, tercero, una prueba corta de interrupción de la sedación no debería justificar el uso de sedación profunda durante el resto del día cuando no está indicada. Dado que los niveles de sedación superficial se asocian con mejores resultados y que es necesario que los pacientes estén con un nivel de sedación superficial para poder participar en intervenciones tales como la prueba de ventilación espontánea y la movilización temprana, los profesionales de la salud deberían esforzarse por lograr un nivel de sedación superficial la mayor parte del tiempo y en la mayor parte de los pacientes. La sedación superficial, evaluada con una escala de sedación validada, puede alcanzarse ya sea con un protocolo basado en la interrupción diaria de la sedación o con protocolos guiados por objetivos y manejados por enfermería (en los que se mantiene, durante la infusión de sedantes, un objetivo de sedación superficial).

Falta de evidencia: La frecuencia y reporte de la evaluación de la sedación por parte de enfermería y la forma de adminis-

trar la sedación (infusión continua vs bolos) difiere entre las distintas instituciones. La elección de drogas más frecuentemente descripta en los trabajos (benzodiazepinas) puede no reflejar la práctica actual. Deberían considerarse las preferencias y la educación de los pacientes y sus familiares en cuanto a profundidad de sedación, dentro de un rango de “sedación superficial”. No obstante, las investigaciones futuras deberían enfocarse en el efecto de los niveles de sedación en resultados centrados en el paciente.

Elección de agentes sedantes

Los pacientes adultos críticamente enfermos pueden requerir sedación para disminuir la ansiedad y el estrés y facilitar los procedimientos invasivos y la ventilación mecánica. Las indicaciones, objetivos, farmacología clínica y costos de adquisición son determinantes importantes al momento de elegir una droga sedante. Las guías PAD del 2013 sugieren (en una recomendación condicional) que se prefieren las drogas no benzodiazepínicas (propofol o dexmedetomidina) por sobre las benzodiazepinas (midazolam o lorazepam) en los pacientes adultos con requerimientos de ventilación mecánica, ya que tienen mejores resultados a corto plazo, como estadía en UCI, duración de la ventilación mecánica y delirium (1). En las presentes guías hemos considerado para la evaluación resultados críticos tanto los de corto como los de largo plazo. Se incluyeron tiempo a la extubación, tiempo a la sedación superficial y delirium y resultados a largo plazo, como mortalidad a los 90 días, funcionalidad física y cognitiva, institucionalización y disfunción fisiológica.

Los pacientes de cirugía cardíaca programada son distintos de los pacientes críticos clínicos o quirúrgicos, cuyos motivos de ingreso raramente son electivos y que suelen tener mayor duración de la ventilación mecánica y estadía en la UCI. Por lo tanto, separamos los estudios que describen a los pacientes de cirugía cardíaca programada con requerimiento de ventilación mecánica de aquellos que describen a pacientes críticos con ventilación mecánica por motivos clínicos o quirúrgicos. Se revisaron los factores farmacogenómicos que pueden influenciar la respuesta a los sedantes y otras drogas en los pacientes críticamente enfermos (163).

Cirugía cardíaca

Pregunta: ¿Debería usarse propofol, en comparación con benzodiazepinas, para la sedación de pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica tras cirugía cardíaca?

Recomendación: Sugerimos el uso de propofol en lugar de benzodiazepinas para la sedación de pacientes adultos con ventilación mecánica tras una cirugía cardíaca (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Justificación: Identificamos ocho ECAs, siete de los cuales compararon infusiones de ambos agentes (183-189) y uno comparo infusión de propofol con bolos de midazolam (190). Consideramos clínicamente significativa una reducción en el tiempo hasta la sedación superficial de, al menos, 30 minutos y del tiempo de extubación de, al menos, una hora en los pacientes de cirugía cardíaca. Dos ECAs pequeños (n = 70) informaron un menor tiempo a la sedación superficial con propofol al

compararlo con benzodiazepinas (MD -52 min, IC 95% -77 a -26, baja calidad) (185-186). Siete ECAs (n = 409), incluyendo un estudio que solo utilizó benzodiazepinas en bolos, reportaron menor tiempo a la extubación con propofol que con benzodiazepinas (MD -1.4 hs., IC 95% -2.2 a -0.6, baja calidad) (183-189). No pudimos encontrar ECAs que compararan los efectos del propofol y las benzodiazepinas en otros resultados críticos en la población de cirugía cardíaca.

Pacientes clínicos y quirúrgicos no sometidos a cirugía cardíaca

Preguntas: En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse propofol en lugar de una benzodiazepina?

En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse dexmedetomidina en lugar de una benzodiazepina?

En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse dexmedetomidina en lugar de propofol?

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

Justificación: En tres análisis separados, evaluamos los efectos de propofol vs benzodiazepinas, dexmedetomidina vs benzodiazepinas y propofol vs dexmedetomidina, en términos de los resultados considerados críticos. En la mayoría de los estudios las benzodiazepinas fueron administradas en infusión continua y no en forma intermitente. Combinamos los estudios que utilizaron midazolam y lorazepam. Se consideró clínicamente significativa, en pacientes críticos con ventilación mecánica, una disminución en el tiempo a sedación superficial de, al menos, 4 horas y tiempo a la extubación de, al menos, 8-12 hs (un turno de enfermería).

Propofol versus benzodiazepinas. Siete trabajos (n = 357) (191-197) informan un menor tiempo a la sedación superficial al comparar propofol con benzodiazepinas (MD -7.2 hs., IC 95% -8.9 a -5.5, baja calidad). Nueve estudios (n = 423) (191, 196-202) reportan un menor tiempo a la extubación cuando compararon propofol con benzodiazepinas (MD -11.6 hs, IC 95% -15.6 a -7.6, baja calidad). Solo un ECA evaluó delirium y no encontró diferencias (196). No se encontraron datos sobre el resto de los resultados críticos. A pesar de que el propofol se asoció con un mayor riesgo de autoextubación (RR 2.2, IC 95% 0.30- 26.45, baja calidad) no se puede sacar ninguna conclusión confiable para este resultado, dado el amplio intervalo de confianza. Además, no queda claro si las autoextubaciones fueron nocivas (por ejemplo, requerimiento de reintubación). A pesar de que esto fuera una consideración importante para los médicos en el panel del grupo de sedación, los pacientes de UCI podrían opinar distinto. En líneas generales, el panel consideró que los efectos buscados con el uso del propofol probablemente superen los efectos no deseados y, por lo tanto, emitió una recomendación condicional en favor del uso de propofol por sobre una infusión de benzodiazepinas.

Dexmedetomidina versus benzodiazepinas. Cinco ECAs (n = 1052) evaluaron la duración de la ventilación mecánica (167, 172, 202-204), tres estudios (n = 969) evaluaron la estadía en UCI (167, 172, 203) y 4 ECAs (n = 1007) evaluaron la prevalencia de delirium (167, 172, 203, 205). El trabajo con el menor riesgo de sesgo (n = 366), “Seguridad y eficacia de la dexmedetomidina en comparación con midazolam” (SEDCOM, por sus siglas en inglés, *Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam*) tiene el mayor beneficio en términos de tiempo a la extubación (MD -1.90 días, IC 95% -2.32 a -1.48) y delirium (RR 0.71, IC 95% 0.61-0.83) con el uso de dexmedetomidina, en comparación con una infusión continua de benzodiazepina, e influyó la forma de clasificar la evidencia durante el desarrollo de esta recomendación (167).

A pesar de que el trabajo de Xu y cols. (205) también mostró una disminución del delirium con el uso de dexmedetomidina, y el estudio “dexmedetomidina versus midazolam para sedación continua en la UCI” (MIDEX, por sus siglas en inglés, *Dexmedetomidine Versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU*) (203) demostró una disminución en la duración de la ventilación mecánica al comparar el uso de dexmedetomidina con una infusión continua de benzodiazepinas, el análisis combinado de todos los trabajos evaluados no mostró un beneficio significativo de la dexmedetomidina en comparación con una infusión de benzodiazepinas, en términos de duración de la ventilación mecánica (MD -0.71 días, IC 95% -1.87 a 0.45, baja calidad), estadía en UCI (MD -0.23, IC 95% -0.57 a 0.11, baja calidad) y riesgo de delirium (RR 0.81, IC 95% 0.60 a -1.08, baja calidad). Cabe destacar que el estudio MIDEX (203), en el que sólo se evaluó delirium una vez a las 48 hs de la interrupción de la sedación, no evidenció mejoría en la prevalencia del delirium con dexmedetomidina.

Tanto el SEDCOM (167) como el estudio “Maximizando la eficacia de la sedación reduciendo la disfunción neurológica (MENDS, por sus siglas en inglés, *Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction*) (172) demostraron una mayor incidencia de bradicardia en el grupo tratado con dexmedetomidina, aunque en ninguno de los trabajos se requirieron intervenciones por la bradicardia. En líneas generales, el panel consideró que los efectos buscados con el uso de dexmedetomidina probablemente superen los efectos no deseados y, por lo tanto, emitió una recomendación condicional en favor del uso de dexmedetomidina por sobre una infusión de benzodiazepinas.

Propofol vs dexmedetomidina: Tres ECAs (n = 850) estudiaron el tiempo a la extubación y no encontraron diferencias en este resultado (202, 203, 206). No hay información sobre otros resultados críticos. Un único ECA, el estudio “propofol versus dexmedetomidina para la sedación continua en la UCI” (PRODEX, por sus siglas en inglés, *Propofol Versus Dexmedetomidine For Continuous Sedation in the ICU*) demostró una disminución en la incidencia de delirium con el uso de dexmedetomidina en único punto en el tiempo, 48 hs después de la interrupción de la sedación (203). Los pacientes que fueron tratados con dexmedetomidina tenían mayor capacidad de comunicación que los que fueron tra-

tados con propofol (203). No hubo diferencias en el reporte de bradicardia o hipotensión entre los pacientes que usaron dexmedetomidina y propofol (203).

En líneas generales la calidad de la evidencia evaluada para estos resultados fue baja, con un beneficio moderado (disminución del tiempo a sedación superficial y a la extubación) cuando se comparó propofol o dexmedetomidina con benzodiazepinas. No se observaron diferencias importantes en los resultados entre el uso de propofol y dexmedetomidina. Los efectos adversos del propofol o la dexmedetomidina informados en estos trabajos se consideraron escasos y no significativos clínicamente. La relación costo-efectividad de estos esquemas de sedación es incierta, dado que los costos de compra del propofol y de la dexmedetomidina son menores ahora que cuando fueron estudiados inicialmente. Además, el costo de estas drogas varía ampliamente a nivel mundial, haciendo difícil la generalización de la relación costo-efectividad. Sin embargo, pareciera posible y aceptable incorporar tanto el propofol como la dexmedetomidina a la práctica diaria. Es importante reconocer que la dexmedetomidina no debería utilizarse cuando se requiere sedación profunda (con o sin bloqueantes neuromusculares). Los miembros del panel consideraron que los efectos buscados y no deseados del uso de propofol en comparación con dexmedetomidina son similares y, por lo tanto, emitieron una recomendación condicional de utilizar cualquiera de las dos drogas para la sedación en pacientes adultos críticamente enfermos. La implementación probablemente dependa de la disponibilidad de las drogas y los costos asociados para cada institución individual.

Falta de evidencia: Se necesitan estudios grandes, con una buena metodología que evalúen los resultados que definimos como críticos. A pesar que una extubación más rápida y un aumento de la supervivencia son las piedras fundamentales de los resultados a largo plazo, ya no son suficientes como únicos descriptores de los resultados centrados en el paciente. Se necesita mejorar muchos aspectos significativos de la supervivencia, incluyendo el regreso a la misma calidad de vida, independencia funcional y actividad laboral (207). Se requiere mayor cantidad de trabajos que evalúen la importancia de la comunicación del paciente con sus familiares durante la estadía en UCI y tras el egreso. También se necesita investigar la percepción de los pacientes cuando se encuentran bajo los efectos de estas drogas. Es destacable que los pacientes que formaron parte del panel describieron experiencias subjetivas muy distintas del tiempo en el que se encontraban recibiendo sedantes que no pudieron trasladarse al contenido de las recomendaciones de estas guías. Las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas deberían incorporarse tanto a la selección de las drogas como a los métodos de administración (162, 163). Por ejemplo, deberían estudiarse los riesgos y beneficios de una estrategia de administración intermitente de benzodiazepinas, una vez lograda la analgesia, en comparación con el uso de infusiones continuas de sedación. En áreas de bajos recursos las benzodiazepinas continúan siendo el pilar del tratamiento y los riesgos y beneficios deberían ser evaluados en el contexto de sus costos. Además, debería ser

mejor evaluado el rol de los agentes sedantes en el marco de un enfoque que priorice la analgesia o como suplemento de la analgesia. Es necesario estudiar el rol de las benzodiazepinas en comparación con propofol y dexmedetomidina en pacientes con inestabilidad hemodinámica, con requerimiento de sedación profunda, tienen riesgo de desarrollar delirium o que presentan signos de abstinencia alcohólica. Con el aumento en el uso de propofol se requieren estrategias para detectar en forma temprana el síndrome relacionado con la infusión de propofol, así como también estudios con registro a larga escala para caracterizar su prevalencia y riesgos asociados. Es incierto el rol de las estrategias no farmacológicas para disminuir la agitación, ansiedad y estrés, en términos de requerimiento y selección de drogas y, por lo tanto, no puede hacerse ninguna recomendación al respecto.

Evaluación objetiva de la sedación

Pregunta: En pacientes adultos con requerimientos de ventilación mecánica, ¿son útiles las herramientas de monitoreo objetivo (monitores basados en electroencefalografía o herramientas como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, actigrafía y potenciales evocados) para el manejo de la sedación?

Declaración sin clasificar: El monitoreo con índice bispectral (BIS, por sus siglas en inglés, *Bispectral Index*) parece ser más apropiado para la titulación de la sedación durante la sedación profunda o el bloqueo neuromuscular, a pesar de que hay datos observacionales que sugieren un beneficio potencial también con sedación superficial.

La evaluación del nivel de sedación con BIS, en comparación con las escalas subjetivas, podría mejorar la titulación de la sedación cuando una escala subjetiva no puede ser utilizada.

Justificación: La bibliografía sobre el uso de herramientas objetivas de evaluación de la sedación consiste, principalmente, de reportes de monitores basados en electroencefalografía (particularmente el BIS). Son pocos los estudios realizados en UCI que evalúan los beneficios sobre los resultados (208-210). En la **Tabla Suplementaria 14** [Contenido Digital Suplementario 18] se describe la metodología utilizada para evaluar la precisión del BIS en la UCI y en la **Tabla Suplementaria 15** [Contenido Digital Suplementario 19] se resumen las características de los 32 estudios incluidos (161, 208-239).

Se han identificado varias dificultades en el diseño de estos trabajos. Una percepción inadecuada es asumir que la relación entre los datos del electroencefalograma y las escalas subjetivas es lineal y constante. Dado que a medida que se profundiza la sedación los pacientes se tornan no reactivos, las escalas de evaluación subjetiva de la sedación alcanzan un valor mínimo (SAS 1 o RASS -5), mientras que las herramientas objetivas basadas en electroencefalografía pueden continuar disminuyendo hasta obtener un electroencefalograma plano **Figura Suplementaria 4** [Contenido Digital Suplementario 20] (211). En el extremo opuesto, a medida que aumenta la agitación, las herramientas objetivas alcanzan un valor máximo (por ejemplo, BIS 100) mientras que las escalas de evaluación subjetiva permiten describir niveles ascendentes de agitación **Figura Suplementaria 5** [Contenido Digital Suplementario 21]. Ade-

más, los monitores objetivos, como el BIS, permiten el monitoreo sin estimular a los pacientes, mientras que las escalas de evaluación subjetiva requieren la evaluación de la respuesta a estímulos auditivos, táctiles e incluso nociceptivos. Esta estimulación modifica el estado previo del paciente e incrementa el valor de BIS, dependiendo del momento de la medición de BIS (antes, durante o después de la estimulación), afectando el acuerdo entre ambas técnicas de evaluación.

Los 32 estudios realizados en UCI que comparan BIS con escalas de evaluación subjetiva de la sedación fueron clasificados según el momento de evaluación de BIS en relación con la evaluación subjetiva (0 a 4 puntos), el tipo de estimulación (0 a 2 puntos), el ajuste por sedación profunda (0 a 2 puntos) y si hubo definición de calidad de la señal electroencefalográfica y versión del software (0 a 2 puntos) (161, 208-239). Hubo una tendencia hacia mejor acuerdo entre BIS y escalas subjetivas en aquellos trabajos con menor potencial de confusión (4 puntos en el aspecto temporal) ($p=0.09$), mientras que los trabajos en donde no se tuvo en cuenta el efecto de la estimulación subjetiva (puntaje temporal 0) tuvieron la peor concordancia entre BIS y las escalas subjetivas (ver la elipse roja en la **Figura Suplementaria 6** [Contenido Digital Suplementario 22]).

Tres estudios compararon el efecto de utilizar BIS para la evaluación de sedación con una herramienta subjetiva (209-211). Estos trabajos muestran una disminución en el uso total de drogas y un despertar más rápido a pesar de un mismo nivel clínico de sedación (Ramsay 4) (208), una reducción en los eventos adversos relacionados con procedimientos (Ramsay 2-3) (209), menor dosis de midazolam y fentanilo, menor agitación, menor requerimiento de traqueostomía y una estadía más corta en la UCI (210).

Falta de evidencia: La metodología utilizada para la evaluar los monitores de sedación en la UCI no está estandarizada, generando una gran variabilidad en los diseños de los estudios, como se mencionó previamente. Definir cuáles son los mejores enfoques y componentes va a mejorar la calidad de los estudios. Al mejorar la calidad de la investigación podría ser posible realizar comparaciones válidas entre las distintas herramientas de monitoreo objetivo y entre las herramientas de evaluación objetivas y subjetivas. Se requiere mayor investigación para definir cuál es el mejor enfoque para tratar temas como la profundidad de sedación (particularmente en una era con mayor cantidad de pacientes bajo sedación superficial), la estimulación durante la evaluación de la sedación y cómo las distintas patologías (procesos neurológicos vs no neurológicos) pueden afectar la confiabilidad de las herramientas objetivas. Por último, se necesita mayor cantidad de trabajos que evalúen los resultados, para confirmar si estas herramientas mejoran los resultados de los pacientes o disminuyen el consumo de recursos en comparación con las escalas subjetivas.

Contención física

Pregunta: En pacientes adultos críticamente enfermos, intubados o no, ¿Cuál es la prevalencia, justificación y resultados (daño y beneficio) del uso de contención física?

Declaración no clasificada: La contención física es utilizada frecuentemente en los pacientes adultos críticos, a pesar de que la prevalencia varía ampliamente según el país.

El personal de áreas críticas reporta el uso de contención física para prevenir autoextubaciones y desplazamiento de dispositivos, evitar caídas y proteger al personal de pacientes agresivos, a pesar de la falta de estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la contención física (por ejemplo, extubaciones no programadas y mayor agitación).

Justificación: En un tiempo en que el foco está puesto en mejorar los cuidados centrados en los pacientes, el efecto que tiene la contención física en el cuidado y en los resultados de los pacientes adultos críticamente enfermos es controvertido. Se define a la contención física como “cualquier método manual, físico, mecánico, material o equipamiento que inmoviliza o reduce la capacidad de los pacientes de mover sus brazos, piernas, cuerpo o cabeza libremente” (240). Esta pregunta está específicamente orientada a la contención física utilizada en tobillos, muñecas o torso superior. El uso de contención física varía ampliamente de 0% en algunos países europeos a más de 75% en Norteamérica **Figura Suplementaria 16** [Contenido Digital Suplementario 23] (168, 241-261). El tipo y localización de la contención física (muñecas, tobillos o torso superior) varía en forma similar, en donde los países de altos ingresos reportan el uso de dispositivos comerciales de contención física (242, 245-247, 249, 252, 255, 260, 262-268).

Históricamente, el uso de contención física en la UCI ha sido justificado por el personal de salud por muchas razones, que incluyen aumentar la seguridad de los pacientes (242, 249, 252, 262, 263), prevenir las autoextubaciones, desplazamientos del tubo y/o remoción de dispositivos médicos (242, 246, 249, 255, 262, 262, 263, 265, 266, 269), controlar el comportamiento de los pacientes (249, 262, 265, 266, 269), proteger al personal de pacientes agresivos (263) y prevención de caídas (242, 263, 266). Algunas razones menos frecuentemente citadas incluyen: preservar la postura o posición de los pacientes (249, 266), falta de personal o de supervisión durante los descansos del personal a cargo (249, 263, 265) y actuación en conformidad con las sugerencias del paciente, familiares u otro miembro del equipo tratante (265).

A la fecha, ningún ECA ha estudiado la seguridad y eficacia del uso de contención física en pacientes adultos críticamente enfermos. Los pocos estudios descriptivos que evalúan el uso de contención física y los resultados de los pacientes críticos, paradójicamente, informan mayores tasas de aquellos eventos que se busca prevenir con el uso de la contención física. Estos incluyen más extubaciones no planificadas con reintubaciones frecuentes (245, 247, 267, 268), mayor remoción no intencional de dispositivos (268), mayor estadía en UCI (245), aumento de la agitación, mayor uso de benzodiazepinas, opioides y drogas antipsicóticas (244, 268) y aumento del riesgo de delirium o desorientación (257, 259, 268, 270, 271).

Existen ciertos factores modificables y no modificables que parecen aumentar el riesgo del uso de contención física en los pacientes críticos adultos. Estos factores incluyen: mayor edad (250, 264), nivel de conciencia distinto al coma, trastornos

neurológicos o psiquiátricos, incluyendo el delirium (257, 258, 261, 268), estrategia de sedación y drogas empleadas (169, 242, 261, 272), requerimiento de ventilación mecánica (242, 261, 263), uso de dispositivos invasivos (246, 250), relación enfermero- paciente y carga de trabajo percibida (242, 268, 271) y momento del día (249). Es interesante que en los pacientes que participaron de programas de movilización temprana (273), aquellos que recibieron tratamiento farmacológico para el delirium en forma temprana (272) y los que tenían antecedentes de consumo de alcohol se utilizó menos contención física (268).

La percepción de los pacientes de estar bajo contención física durante la estadía en la UCI es variable, pero frecuentemente genera respuestas emocionales fuertes que persisten tras el alta de la UCI (169, 269). Dada la prevalencia, consecuencias no intencionales y las percepciones de los pacientes del uso de contención física, el personal de áreas críticas debería sopesar los riesgos y beneficios de esta práctica en el escenario de cuidados intensivos de adultos antes de iniciar o mantener la contención física. A pesar de que algunos países reportan un ambiente “libre de contención física”, es probable que aumente el empleo de contención farmacológica o de cuidadores.

Falta de evidencia: Se desconoce si el esfuerzo para reducir la contención física traerá como consecuencia no intencional un aumento en la exposición de los pacientes a drogas sedantes y antipsicóticas potencialmente nocivas. También es necesario determinar el efecto de la dotación de enfermería, educación del personal y defensa de los pacientes y familiares sobre la incidencia del uso de contención física en la UCI. Un tema particularmente relevante en el escenario de la UCI, que requiere mayor investigación, es la necesidad y la ética tras el uso de contención física durante el cuidado de fin de vida. Por último, debería explorarse en ECAs el verdadero efecto del uso de contención física sobre los resultados que son relevantes para los pacientes.

DELIRIUM

El delirium es frecuente en adultos críticamente enfermos. El delirium en la UTI y en otras áreas se asume que tienen el mismo mecanismo fisiopatológico. El delirium se diagnostica clínicamente; la mayoría de los estudios detecta delirium utilizando herramientas clínicas como el CAM-ICU (método de evaluación de la confusión) o ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Checklist*; lista de cotejo para evaluación del delirium) (274,275). El delirium puede alterar a los pacientes afectados y sus familiares, además de asociarse con peores resultados clínicos y mayor estadía hospitalaria y en la UTI (276). Todavía quedan muchas dudas y puntos sin definir en este área de investigación (277). En esta guía abordamos seis preguntas de actuación y cinco preguntas descriptivas (ver la lista de tópicos más importantes en la **Tabla Suplementaria 17** [Contenido Digital Suplementario 24] y resultados de la votación en la **Tabla Suplementaria 18** [Contenido Digital Suplementario 25]). La evidencia resumida y las tablas de evidencia a la toma de conductas usadas para desarrollar las

recomendaciones para el grupo de delirium están disponibles en las **Tablas Suplementaria 19** (Contenido Digital Suplementario 26), y los *forest plot* (tabla de resultados estadísticos) para todos los metaanálisis se encuentran disponibles en la **Figura Suplementaria 7** (Contenido Digital Suplementario 27).

Factores de riesgo

Pregunta: ¿Qué factores de riesgos predisponentes y precipitantes impactan en el riesgo de delirium (incluyendo incidencia, prevalencia, apariciones momentáneas durante el día), duración del delirium o su gravedad en adultos críticamente enfermos?

Recomendaciones sin clasificar: Existe evidencia fuerte que indica que los siguientes factores de riesgo se asocian con mayor riesgo de delirium en enfermos adultos críticos: “modificables”- uso de benzodiazepinas y transfusiones sanguíneas, y “no modificables” edad avanzada, demencia, coma previo, cirugía de emergencia previo a UCI, trauma, APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) Y ASA (American Society of Anesthesiologists) elevados.

Justificación: Se evaluaron 68 estudios publicados entre el año 2000 y noviembre de 2015 que evaluaron pacientes críticos adultos que no fueron sometidos a cirugía cardiovascular en busca de delirium y examinaron mediante análisis multivariado o randomización los potenciales factores de riesgo (**Tablas Suplementaria 20**, Contenido Digital Suplementario 28). Se evaluó y clasificó el riesgo de sesgo en cada trabajo evaluado (en el caso de trabajos de cohorte se utilizó el Scottish Intercollegiate Guidelines Network quality checklist[s] y para estudios por medio de los métodos Cochrane), y con ello los estudios fueron clasificados como de alto, aceptable o baja calidad (**Tabla Suplementaria 21**, Contenido Digital Suplementario 29). Cada variable fue evaluada usando tres criterios: 1) cantidad de estudios que la investigaron; 2) la calidad de esas investigaciones y 3) que hubiese consistencia entre los distintos estudios (es decir, que la dirección de la asociación fuese consistente en >50% de los estudios). La fuerza de la asociación no fue informada debido a la heterogeneidad entre los estudios. El siguiente criterio no validado se utilizó para definir si existía evidencia fuerte, moderada o indefinida que un factor de riesgo se asociara con aumento del delirium: fuerte – dos o más artículos de alta calidad y asociaciones consistentes; moderado - un artículo de alta calidad y uno o más artículo/s de aceptable calidad con asociación consistente; NO concluyente- resultados inconsistentes e incumplimiento para evidencia fuertes y moderada (278). La evaluación para factores de riesgos predisponente y precipitantes fue combinada porque estos fueron estudiados en la mayoría de las investigaciones en forma simultánea.

Sólo el uso de benzodiazepinas y las transfusiones sanguíneas se asociaron fuertemente con mayor incidencia de delirium (**Tabla Suplementaria 22**, Contenido Digital Suplementario 30). Los factores de riesgos no modificables con evidencia fuerte para la asociación con delirium incluye edad avanzada, demencia, coma previo, cirugía de emergencia o trauma previo a la UCI y mayor scores de APACHE y ASA. También

hay evidencia fuerte de la falta de asociación del sexo, uso de opioides y ventilación mecánica con mayor riesgo de delirium. Existe evidencia moderada que apunta a los siguientes como factores que podrían aumentar el riesgo de delirium: antecedentes de hipertensión; ingreso o internación por enfermedad neurológica, trauma; y el uso de medicación psicoactiva (por ej., antipsicóticos, anticonvulsivantes). Por otro lado, existe evidencia moderada que indica que los siguientes factores no aumentan el riesgo de delirium: antecedentes de enfermedad respiratoria, internación clínica, consumo de tabaco, diálisis, hemofiltración venosa continua, y un menor score en la Escala de Coma de Glasgow. Se remite al lector a la sección “Sedación” y “Sueño”, donde se discute el impacto de esas áreas sobre el delirium. La evidencia es no concluyente respecto al resto de los factores de riesgo potenciales para delirium.

Predicción

Pregunta: ¿Se puede predecir el delirium en pacientes adultos críticamente enfermos?

Recomendación sin clasificar: Los modelos predictivos que incluyen factores de riesgos de Delirium al ingreso de la UTI y en las primeras 24 hs. del ingreso de la UTI han sido validados y mostraron ser capaces de predecir el Delirium críticamente enfermos.

Justificación: Identificamos cuatro estudios que usaron un modelo para predecir delirium en la UCI (279-282), tres de los cuales fueron considerados psicométricamente fuertes (**Tabla Suplementaria 23**, Contenido Digital Suplementario 31) (280-282). De estos, dos estudios intentaron predecir la aparición de delirium en UTI dentro de las primeras 24hs de admisión usando el modelo PRE-DELIRIC (*PREDiction of DELIRium in ICU Patients*) (280-281). En un estudio internacional se logró realizar un modelo compuesto por 10 predictores (edad, score de APACHE-II, tipo de ingreso, ingreso urgente, infección, coma, sedación, uso de morfina, concentración de urea y acidosis metabólica) con un AUROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor) de 0,77 (IC95%, 0,74-0,79) (281). En otro estudio internacional de alta calidad (282), se construyó un modelo para predecir el delirium utilizando datos de cada paciente disponibles a su ingreso a la UTI. Este modelo temprano de predicción o (T)-PRE DELIRIC incluye nueve predictores (edad, antecedentes de deterioro cognitivo, antecedentes de abuso de alcohol, urea nitrogenada en sangre, categoría de ingreso, ingreso de urgencias, presión arterial media, uso de corticoesteroides, insuficiencia respiratoria) y se encontró que tenía un AUROC 0,76 (IC95%, 0,73-0,77). Debido a que ambos PRE-DELIRIC y el E-PRE-DELIRIC tienen valores predictivos similares, la elección del modelo a utilizar debe basarse en la disponibilidad de los predictores en cada caso (**Tabla Suplementaria 24**, Contenido Digital Suplementario 32). Ambos modelos utilizaron como método de detección el CAM-ICU.

Falta de evidencia: Estudios futuros sobre la etiología del delirium deben enfocarse en factores de riesgo potenciales pero para los que actualmente no existe evidencia concluyente, más aún si son modificables. No se conoce el impacto sobre

la incidencia de delirium y el resultado clínico de los pacientes de la reducción de los factores de riesgos conocidos incluyendo comorbilidades, sepsis, abuso de alcohol o tabaco y el uso de opioides y corticoesteroides sistémicos. Los estudios que se realicen en el futuro sobre los factores de riesgo para delirium deben ajustar sus resultados a los factores de riesgo ya conocidos (278).

Evaluación

Pregunta: ¿Deberíamos utilizar una herramienta validada para la detección de delirium (en comparación con no realizar esta evaluación con una herramienta valida) en adultos críticamente enfermos?

Declaración de Buena Práctica: Los pacientes adultos críticamente enfermos deberían ser evaluados regularmente para delirium utilizando una herramienta validada.

Observaciones: Las guías previas proporcionan evaluación psicométrica de dolor, sedación, y herramientas de detección de delirium (1). No se volvió a evaluar la psicometría correspondiente a las herramientas para diagnóstico de delirium disponibles en esta guía. Esta pregunta se centra en el efecto de usar una herramienta de delirium (en comparación con no usarlas) en la práctica clínica.

Justificación: La mayoría de los estudios que evalúan las herramientas de diagnóstico lo hacen en combinación con una o más estrategias de manejo del delirium (8,110,283), por ende no se puede evaluar los resultados teniendo en cuenta sólo el impacto de la herramienta de evaluación. Tres estudios específicamente evaluaron los efectos de la evaluación del delirium (284-286) y variaron significativamente en el diseño y la elección de los resultados evaluados. Dos (284-285) estudios no encontraron relación entre la evaluación del delirium y el tiempo de internación en la UCI o la permanencia de la ventilación mecánica. Tres estudios evaluaron el tiempo para el diagnóstico del delirium y su tratamiento. Un estudio comparó el screening usando el CAM-ICU versus la evaluación clínica (285) y no encontraron diferencia en el tiempo de diagnóstico y tratamiento con antipsicóticos. La rama de CAM-ICU tenía más días de medicación con antipsicóticos, pero la dosis total de medicación antipsicótica administrada fue similar en ambas ramas. El estudio más grande de los cuatro (286) comparó la implementación de la herramienta de asesoramiento y el uso de haloperidol, una aproximación en ese estudio de la incidencia del delirium y sudoración. En el período de post implementación muchos pacientes fueron tratados con haloperidol, pero con menor dosis y cuatro veces menos en el tiempo que los pacientes en el grupo de pre implementación. En un estudio cruzado, Reade et al (287) compararon durante un periodo la evaluación con CAM-ICU con un periodo de evaluación de enfermería no estructurado, usando un formulario con la definición de delirium. La rama asignada a CAM-ICU tuvo una proporción significativamente menor de turnos de enfermería con delirium y menor duración del delirium comparado con el periodo de evaluación no estructurada. La detección de delirium de forma sistemática puede elevar de manera espuria la prevalencia reportada de delirium, haciendo

difícil la evaluación real del impacto de las intervenciones para reducir el delirium. La implementación de estrategias difiere, y las limitaciones significativas del diseño de los estudios conlleva una baja o muy baja calidad de evidencia. Estos estudios se encuentran resumidos en la **Tabla Suplementaria 25** (Contenido Digital Suplementario 33). Si bien ninguno de los estudios reportaron daños a los pacientes, este nivel de calidad y de heterogeneidad en el diseño de los estudios y resultados impiden una recomendación. Esta evidencia no puede establecer si la evaluación del delirium en forma aislada es beneficiosa.

En vez de una recomendación graduada, emitimos una declaración de buenas prácticas sin clasificar, dado que los beneficios potenciales del monitoreo del delirium supera con creces cualquier desventaja potencial. Resumir la literatura y evaluar la calidad de la evidencia no fue fácil debido a la complejidad de los estudios. El beneficio potencial más importante de monitorear el delirium es su reconocimiento temprano que podría acelerar la evaluación e intervención clínica. La detección temprana podría llevar a la pronta identificación y corrección (cuando sea posible) de la etiología, confortar a los pacientes con delirium y ansiosos por los síntomas, indicar un tratamiento (farmacológico o no farmacológico) y evaluar la efectividad del tratamiento. Muchos estudios tanto en la UCI como fuera de ella encontraron que sin las herramientas de screening validadas, las enfermeras y médicos al lado de la cama del paciente fallan en el reconocimiento del delirium (285,287-294).

¿Cuáles son las consecuencias de no detectar el delirium y además la posible detección precoz de las causas subyacentes? El delirium es una experiencia estresante para los pacientes en UCI, sus familiares y los profesionales de la UCI (295-298). Si bien no está probado, es lógico suponer que se puede mitigar en parte ese impacto mediante la discusión entre el equipo de salud y los familiares sobre el delirium. Monitorear regularmente al delirium puede funcionar como puntapie inicial para esa conversación (299). Estudios cualitativos de las experiencias en UCI remarcan consistentemente que los pacientes con delirium sienten mayor confianza y se sienten más apoyados por los miembros de las familias en comparación con el equipo médico (295, 300). La identificación y detección temprana del delirium beneficiaría a los pacientes fomentando la tranquilidad cuando se producen los síntomas aterradores.

El screening del delirium utilizando el CAM-ICU o el ICDSC es rápido (2-5 min) (284-286). Una reciente revisión sistemática actualizó las características psicométricas de las herramientas de screening del delirium para pacientes críticamente enfermos (301). La sensibilidad y especificidad de las herramientas de screening de delirium cuando son comparadas con la evaluación clínica, así como su reproducibilidad y fiabilidad cuando las herramientas de screening son sustituidas con un diagnóstico clínico varían entre las distintas poblaciones de UCI (por ej., cirugía cardíaca en UCI o pacientes con enfermedades neurológicas) (51,302,303). Una publicación reciente (304) describe una nueva herramienta validada (la ICU-7) para documentar la severidad de delirium y sugiere que la severidad está relacionada con peor evolución. Casi todos los

ensayos clínicos que investigaron estrategias para prevenir y/o tratar delirium están basados en las herramientas de evaluación del delirium. La generalización de cualquier estudio enfocado en el delirium se basa en estos instrumentos en la práctica clínica. Debido a que las características de estas herramientas (junto con sus confundidores) se encuentran bien descritas, los resultados de estas investigaciones ayudarían a guiar a los futuros estudios clínicos.

Deberían ser consideradas las desventajas del screening del delirium. Un screening falso positivo, aunque poco frecuente con el CAM-ICU o ICDSC, podría resultar en un tratamiento farmacológico o no farmacológico innecesario. Los antipsicóticos que se inician en UCI suelen no discontinuarse al alta de la UCI e incluso continuarse al alta hospitalaria (305-307). La detección del delirium puede resultar una carga para el personal de enfermería (287). En el contexto de la necesidad de un criterio para generar una declaración de buena práctica clínica, el panel consideró que los beneficios de la evaluación generalizada del delirium con CAM-ICU y ICDSC supera a las posibles desventajas que pueda tener este método.

Falta de evidencia: La evidencia actual que apoya la evaluación sistemática de la sedación y el dolor, con mucho más camino recorrido que lo referido a delirium, podría proporcionar una guía para las investigaciones futuras en este último campo (19, 106, 110, 308-310). Algunos estudios (18,310) sugieren que la capacidad de las herramientas de evaluación para mejorar los resultados o la evolución de los pacientes estarían asociadas con la intensidad del entrenamiento y la calidad de las iniciativas y mejoras realizadas. Un reciente estudio observacional (311) encontró una asociación entre una alta adherencia al monitoreo del delirium (evaluación en más del 50% los días de UCI) y la mejoría de los resultados de los pacientes (es decir, menor mortalidad hospitalaria, menor estancia en UCI y menor tiempo de ventilación mecánica). Los estudios futuros deberían incluir varias poblaciones de cuidados críticos como pacientes con diagnóstico primario neurológico. La falta de estudios de alta calidad que investiguen los efectos de la evaluación del delirium subraya las fallas en la comprensión de la relación de la evaluación del delirium y la evolución de los pacientes, decisiones de tratamiento, satisfacción de los familiares y del staff de salud.

Nivel de sedación y evaluación

Pregunta: ¿Influye el nivel de sedación en el resultado de la evaluación de delirium con una herramienta validada?

Recomendación sin clasificar: El nivel de excitación puede influir en la evaluación del delirium como una herramienta de detección validada.

Justificación: Se han examinado cuatro estudios observacionales de cohorte de evaluaciones del delirium a diferentes niveles de vigilia y sedación según lo evaluado por CAM-ICU, ICDSC y RASS (312-315). Debido a que muchos pacientes con RASS -3 se consideraron en estos estudios como “no evaluables”, los datos se limitan a una evaluación de la influencia de un rango RASS de 0 a -2 en la positividad al delirium. Estos datos no permiten la discriminación entre el delirium que es

potencialmente inducido por la sedación en comparación con lo relacionado con otras alteraciones patológicas (con o sin sedación).

Se realizaron un total de 12.699 evaluaciones de delirium (97% con el CAM-ICU) en pacientes con RASS entre 0 y -2. La probabilidad de una evaluación positiva de delirium fue significativamente mayor (77% vs 23%; $p < 0,0001$) cuando los pacientes tuvieron un RASS -2 (vs un RASS -1 a 0), lo que podría sugerir que ese nivel de sedación influye en el resultado de la evaluación de delirium. Sin embargo, considerando que el delirium puede presentarse con un nivel de vigilia disminuido, no se pueden realizar inferencias a partir de estos datos (Tabla Suplementaria 26, Contenido Digital Suplementario 34). Aparte del estudio Patel et.al. (312) en el que el 12% de los pacientes que presentaron delirium tenían infusión de sedantes 2 horas después de interrumpir la infusión, no hay otro estudio que informe sobre si una evaluación positiva de delirium como resultado de la sedación concomitante afecta el resultado del paciente o si la sedación simplemente representa un problema de confusión para la evaluación de los pacientes con delirium. Dado que los estudios hasta la fecha han demostrado que el delirium está asociado con peores resultados, incluso cuando se asocia con mayor grado de sedación, los médicos no deben desestimar la importancia clínica del delirium en este contexto (316-318).

Falta de evidencia: Debe estudiarse más a fondo el efecto del nivel de excitación en el delirium. Esto incluye evaluar el impacto del delirium en distintos niveles de sedación sobre la evaluación de delirium (con o sin sedación concomitante), sobre resultados importantes como lugar de alta hospitalaria y afección cognitiva a largo plazo.

Resultados

Delirium

Preguntas: ¿Cuáles son los resultados a corto y largo plazo del delirium en adultos críticamente enfermos y están relacionados de manera causal?

Recomendación sin clasificar: La presencia de delirium en pacientes adultos críticamente enfermos está fuertemente asociados con el deterioro cognitivo a las 3 y 12 meses después del alta de la UCI (316-319) y puede estar asociado con una estadía hospitalaria más prolongada (257,279,316,320,327).

El delirium en adultos críticamente enfermos ha demostrado NO estar asociado con el desarrollo de Síndrome de Stress Post-Traumático (PTSD) (328-333) o angustia post UCI (316-333-336).

El delirium en adultos críticamente enfermos NO se ha asociado consistentemente con mayor estadía en UCI (257, 258, 272, 279, 318, 320, 326, 334, 337-352), externación a un lugar que no sea su hogar (257, 342, 344, 353, 354), depresión (330, 356), funcionalidad/dependencia (330, 334, 350, 353, 354, 357-360), o mortalidad (316,357).

Justificación: A pesar del hecho de que 48 estudios que incluyeron 19,658 pacientes describen los posibles resultados asociados con delirium en la UCI, la compleja relación que une el delirium con estos resultados aún no permite generar

conclusiones certeras (257, 258, 279, 316-326, 330-332, 334-354, 356-358, 360-365) (Tabla Suplementaria 27, Contenido Digital Suplementario 35). Destacamos que estas asociaciones no implican causalidad y que destacan áreas para futuros estudios en particular aquellos que involucran lo cognitivo. Otra brecha significativa en los datos de resultados del delirium en la UCI incluyen la carga psicológica que el delirium ejerce en tiempo real en pacientes, familiares y cuidadores.

Delirium rápidamente reversible

Pregunta: ¿Cuáles son los resultados a corto y largo plazo del delirium rápidamente reversible?

Recomendación sin clasificar: El delirium rápidamente reversible se asocia con resultados que son similares a los pacientes que nunca experimentaron delirium.

Justificación: Un estudio observacional prospectivo con evaluación ciega, incluyó 102 pacientes (312) e informó que los resultados (tiempo de estadía en UCI y al alta hospitalaria así como la mortalidad al año) fueron similares entre los 12 pacientes que desarrollaron delirium reversible rápidamente relacionado con la sedación y los 10 pacientes que nunca experimentaron delirium. La mayoría de los pacientes ($n=80$) que tenían delirium o delirium no siempre rápidamente reversible tuvieron peores resultados que los pacientes con reversibilidad rápida, de delirium relacionado con la sedación o que nunca desarrollaron delirium. Estos datos preliminares sugieren que para un pequeño grupo de pacientes con delirium rápidamente reversible, el delirium no se asocia con los resultados clínicos adversos específicamente medidos. Las evaluaciones de delirium deben realizarse antes y después de una interrupción diaria de sedantes (vacación de sedación) para identificar estos subtipos de delirium.

Prevención y tratamiento

Prevención

Pregunta: ¿Debería usarse una droga (en comparación con no usarla) para “prevenir” el delirium en todos los pacientes adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos no utilizar haloperidol, antipsicóticos atípicos, dexmedetomidina, inhibidores de la β -hidroxi β -metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) o ketamina para prevenir el delirium en los pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, evidencia de muy baja a baja calidad).

Justificación: Los resultados que se consideran críticos para esta recomendación incluyen la incidencia y duración del delirium, tiempo de ventilación mecánica, estadía en la UCI y mortalidad. Se revisaron estudios randomizados unicéntricos de adultos internados en la UCI cursando el período postoperatorio para el uso de haloperidol (366), el antipsicótico atípico risperidona (367) y dexmedetomidina (368). Cada trabajo informó una disminución en la incidencia de delirium en favor de la droga: haloperidol endovenoso reglado en el postoperatorio de cirugía no cardíaca ($n = 457$) (RR 0.66, IC 95% 0.45-0.97, baja calidad) (366), una única dosis de risperidona en el postoperatorio de cirugía cardíaca programada ($n = 126$) (RR 0.35, IC 95% 0.16-0.77, baja calidad) (366) y baja dosis

de dexmedetomidina reglada en postoperatorio de cirugía no cardíaca ($n = 700$) (odds ratio, OR, 0.35, IC 95% 0.22-0.54, baja calidad) (368). Un ECA a doble ciego, controlado con placebo publicado recientemente, no incluido en el análisis de la evidencia, que incluyó a 1789 pacientes adultos críticamente enfermos sin delirium, encontró que la administración de una dosis baja de haloperidol endovenoso hasta que se desarrolle el delirium no contribuyó con la prevención del delirium ni afectó la supervivencia a los 90 días (369). Otro trabajo sugiere que el uso de una dosis baja de dexmedetomidina por la noche se asoció en forma significativa con una mayor proporción de pacientes que permanecieron libres de delirium (80% vs 54%, $p = 0.008$) durante la internación en la UCI de pacientes con APACHE II de 22 (desvío estándar ± 7.8) (370).

A pesar de una reducción consistente en la incidencia de delirium en cada uno de los estudios, ninguno reporta una diferencia estadísticamente significativa o de relevancia clínica en el resto de los resultados que el grupo considera críticos. Los estudios aleatorizados que informan esta pregunta incluyeron pacientes adultos cursando el período postoperatorio con una severidad de enfermedad, en promedio, menor a la mitad de los pacientes de UCI (predominantemente clínicos) representados en estos trabajos (366-368). Dada la fuerte asociación que existe entre la severidad de la enfermedad y la aparición de delirium (365), debe interpretarse en forma cautelosa la información que deriva de pacientes quirúrgicos con una baja severidad de enfermedad.

Muchos pacientes críticos agudos tienen delirium en el ingreso a la UCI y, por lo tanto, las estrategias para la prevención del delirium no se podrían aplicar a esta parte de la población de la UCI. Dada esta falta de evidencia y la poca posibilidad de generalizar los hallazgos de la población de cada estudio a la amplia población de adultos críticos, la recomendación actual refleja la preocupación del panel de que los riesgos potenciales y los costos de exponer una gran proporción de la población de adultos críticos a una o más drogas orientadas a la prevención del delirium superarían los beneficios logrados.

Tres estudios de cohorte sugieren que cuando se suspende el tratamiento con estatinas durante la patología crítica, aumenta la aparición de delirium (371-373). Sin embargo, un estudio aleatorizado reciente sobre pacientes sin delirium que ingresan a la UCI por cirugía cardíaca (no incluido en el perfil de evidencia de esta pregunta) encontró que el uso de atorvastatina preoperatoria no afectó la incidencia de delirium (374). Al momento del desarrollo de estas guías se estaba evaluando, en un ECA prospectivo, el rol de un agonista del receptor NDMA en la prevención primaria del delirium en adultos críticos. Un ECA reciente encontró que una única dosis subanestésica de ketamina, administrada en el período perioperatorio, no redujo el delirium en pacientes adultos mayores tras cirugía mayor, algunos de los cuales requirieron ingreso a la UCI (375).

Tratamiento del delirium subclínico

Pregunta: ¿Debería usarse una droga (en comparación con no usarla) para “tratar el delirium subclínico” en todos los pacientes críticos adultos con delirium subclínico?

Recomendación: Sugerimos no usar haloperidol ni antipsicóticos atípicos para el tratamiento del delirium subclínico en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja a baja).

Justificación: El delirium subclínico es parte de un espectro de síntomas del delirium que pueden funcionar como predictores de resultados. Se encuentra cuando el puntaje de la ICDSC es de 1 a 3 de 8 y se presenta en cerca del 30% de los pacientes críticos adultos (342). Un paciente crítico que desarrolla delirium subclínico, en comparación con quien no desarrolla ni delirium (ICDSC ≥ 4) ni delirium subclínico, tiene más probabilidades de morir en la UCI, de tener mayor tiempo de internación y de ser trasladado a un centro de cuidados crónicos en vez de a su hogar (342). La duración del delirium subclínico, cuando es evaluado con el CAM-ICU, es un predictor independiente de aumento de la probabilidad de institucionalización (376). Los resultados que se consideraron críticos para esta recomendación incluyeron incidencia, duración y severidad de delirium, tiempo de ventilación mecánica, estadía en UCI y mortalidad. Los dos ECA utilizaron la ICDSC para identificar aquellos pacientes con delirium subclínico y clínico (ICDSC ≥ 4). La administración reglada de 1 mg de haloperidol endovenoso cada 6 hs, en comparación con placebo en 60 pacientes adultos bajo ventilación mecánica, no se asoció con un cambio en la incidencia, duración o tiempo hasta el primer episodio de delirium, días de ventilación mecánica o estadía en UCI en pacientes críticos clínicos y quirúrgicos (377). La risperidona (0.5 mg cada 8 horas), en comparación con placebo en 101 pacientes de cirugía cardíaca, se asoció con una disminución en la probabilidad de transición de delirium subclínico a clínico (RR 0.41, IC 95% 0.02-0.86) (378).

A pesar de esta disminución en la incidencia de delirium, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes para el resto de los resultados considerados críticos por el grupo. Dada la falta de evidencia, el beneficio clínico cuestionable y el riesgo potencial de aplicar los resultados del estudio de Hakim y cols. (378) a toda la población de pacientes críticos clínicos y quirúrgicos con mayor severidad de enfermedad y distintos factores de riesgo para delirium, la recomendación actual refleja la preocupación del panel acerca de los riesgos de exponer hasta el 35% de todos los pacientes adultos críticos a tratamiento antipsicótico (379). El rol de la dexmedetomidina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) o antagonistas NMDA (ketamina) en el tratamiento del delirium subclínico no ha sido evaluado en estudios aleatorizados.

Tratamiento del delirium

Pregunta: ¿Debería utilizarse alguna droga (en comparación con no usarla) para tratar el delirium en todos los pacientes críticos adultos con delirium?

Antipsicóticos/ estatinas

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

Justificación: Los resultados que se consideraron críticos para esta pregunta incluyen duración del delirium, tiempo de ventilación mecánica, estadía en UCI y mortalidad. En total se identificaron 6 ECAs: haloperidol (n = 2) (380, 381), antipsicóticos atípicos (quetiapina) (n = 1) (382), ziprasidona (n = 1) (380), olanzapina (n = 1) (383) y una estatina (rosuvastatina) (n = 1) (384). Un ECA reciente de pacientes adultos críticos, no incluido en el perfil de evidencia, encontró que dosis altas de simvastatina no reduce los días de coma y delirium (385). No se encontró evidencia para poder realizar una recomendación acerca del uso de un agonista NMDA (ketamina) para el tratamiento del delirium.

La evidencia actual sugiere que el uso de antipsicóticos típicos (haloperidol), atípicos (quetiapina, ziprasidona) o estatinas no se asocia con una menor duración del delirium, menor tiempo de ventilación mecánica o de estadía en la UCI ni menor mortalidad. A pesar de que los ECAs revisados para esta pregunta se realizaron tanto en pacientes clínicos como quirúrgicos críticamente enfermos, todos fueron abiertos y utilizaron antipsicóticos como drogas de rescate para la agitación o las alucinaciones (368, 380-384, 386). En estos trabajos, la administración de estas drogas en forma abierta al grupo placebo puede sesgar los resultados hacia la hipótesis nula. Se desconocen los efectos no deseados del haloperidol y los antipsicóticos atípicos, dado el pequeño tamaño muestral de los estudios disponibles.

A pesar de que esta recomendación desalienta el uso “rutinario” de antipsicóticos en el tratamiento del delirium, y en base a la experiencia clínica del panel, aquellos pacientes que experimentan un distrés significativo consecuencia de los síntomas del delirium, tales como ansiedad, miedo, alucinaciones o ideas delirantes o quienes presentan agitación y pueden ser peligrosos para sí mismos o para otros, podrían beneficiarse de un uso a corto plazo de haloperidol o antipsicóticos atípicos hasta que esta sintomatología se resuelva. Los pacientes que inician tratamiento para el delirium con antipsicóticos en la UCI frecuentemente permanecen bajo tratamiento con estas drogas en forma innecesaria tras el alta (305-307). La exposición continua a drogas antipsicóticas puede llevar a una morbilidad significativa y costos financieros. Los miembros del panel consideran que las consecuencias no deseadas de usar haloperidol o antipsicóticos atípicos son mucho mayores a sus beneficios potenciales en la mayoría de los pacientes críticos adultos con delirium y, por lo tanto, emitieron una recomendación condicional en contra de su uso rutinario.

Dexmedetomidina

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

Justificación: El único ECA que se utilizó para evaluar el rol de la dexmedetomidina como tratamiento de la agitación que retrasa la desvinculación de la ventilación mecánica en pacientes con delirium filtró 21500 pacientes intubados de 15 UCIs para enrollar los 71 pacientes que participaron del estudio y

terminó en forma temprana porque se utilizó todo el financiamiento (del fabricante de dexmedetomidina) (386). A pesar de que la dexmedetomidina (en comparación con placebo) se asoció con un pequeño, aunque estadísticamente significativo, aumento en las horas libres de ventilación mecánica en los primeros 7 días tras la randomización del estudio (mediana 17,3 hs, IC 95% 4.0-33.2, muy baja calidad) su uso no afectó la estadía en UCI ni hospitalaria o el lugar al cual el paciente egreso del hospital. Fue poco frecuente la administración de opioides, por lo que parte de la agitación pudo haber estado relacionada con el dolor y no se informó el número de pacientes con abstinencia alcohólica incluidos.

Los miembros del panel consideran que las consecuencias deseadas del uso de dexmedetomidina en los pacientes bajo ventilación mecánica con agitación que retrasa la desvinculación o extubación superan los riesgos potenciales asociados con su uso y, por lo tanto, emiten una recomendación condicional en favor de su uso en esta pequeña población de pacientes críticos adultos. El rol de la dexmedetomidina en pacientes con delirium pero sin agitación o que tienen agitación que no evita la liberación de la ventilación mecánica permanece incierto. Las recomendaciones con respecto a la selección de sedantes en pacientes con requerimientos de ventilación mecánicas en el contexto de delirium se encuentran en las recomendaciones respecto a la selección de sedantes.

Falta de evidencia: Los trabajos que estudian las estrategias de prevención farmacológica necesitan evaluar pacientes sin delirium, incluir pacientes críticos severamente enfermos, identificar subgrupos de pacientes en los que la prevención del delirium tiene mayores beneficios y evaluar resultados clínicamente significativos. Para mejorar la metodología de los trabajos de tratamiento del delirium subclínico, nuestra comprensión de la significancia, características y evaluación del delirium subclínico necesita ser mayor. Además, los estudios futuros deberían orientarse hacia síntomas específicos (por ejemplo, la ansiedad) en lugar de en el delirium subclínico como una entidad. Los trabajos sobre tratamiento del delirium deberían enfocarse en poblaciones más homogéneas y de alto riesgo, dado que la causa del delirium (y, por lo tanto, su respuesta al tratamiento) puede ser distinta. Debería evaluarse el distrés sintomático (por ejemplo, agitación) y los resultados cognitivos y funcionales a largo plazo. Debería realizarse una evaluación rigurosa de las drogas que muestran una disminución de la sintomatología del delirium en pequeños estudios (por ejemplo, el ácido valproico). Por último, se necesitan innovaciones en el sistema para garantizar que los pacientes no permanezcan en forma indefinida bajo tratamiento con drogas como los antipsicóticos tras el comienzo para controlar los síntomas durante un episodio de delirium en la UCI.

Prevención y tratamiento no farmacológicos

Componente único

Pregunta: ¿Debería implementarse una estrategia no farmacológica de un solo componente que no esté enfocada únicamente en la mejoría del sueño o la movilización temprana

(en comparación con no usar dicha estrategia) para disminuir el delirium en los pacientes críticos adultos?

Recomendación: Sugerimos no utilizar terapia de luz brillante para disminuir el delirium en pacientes críticos adultos (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia).

Justificación: Los trabajos sobre intervenciones no farmacológicas para el delirium en UCI se han enfocado ya sea en un factor de riesgo modificable con una intervención única o varios factores de riesgo modificables con múltiples intervenciones (**Tabla Suplementaria 28**, Contenido Digital Suplementario 36). A los efectos de las presentes guías, una pregunta se dirige a los estudios de intervención única y otra a los estudios de intervenciones múltiples. Para las dos preguntas, los resultados que se consideraron más relevantes son la incidencia, prevalencia y duración del delirium. La estadía en UCI, hospitalaria y mortalidad hospitalaria también se consideraron resultados críticos para estas preguntas. La terapia de luz brillante, participación familiar en los cuidados y programas psicoeducativos fueron las intervenciones que han sido estudiadas en la UCI en forma aislada.

Tres trabajos evaluaron los efectos de la terapia de luz brillante, que no demostró efectos positivos en la incidencia de delirium ni en la estadía en la UCI (**387-389**). Un trabajo de antes y después evaluó el efecto de la participación familiar en los cuidados (**390**). Los miembros del panel consideran que las consecuencias no deseadas de utilizar terapia de luz brillante superan los potenciales efectos buscados con su uso y, por lo tanto, emiten la recomendación condicional en contra de su uso.

Intervenciones múltiples

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

Recomendación: Sugerimos el uso de múltiples intervenciones no farmacológicas que se enfoquen (pero no se limiten) en la reducción de los factores de riesgo modificables para delirium, mejorar la cognición y optimizar el sueño, la movilidad, la audición y la visión en pacientes críticos adultos (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Observaciones: Estas 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 (por ejemplo, minimizar la luz y el sonido), mejorar la vigilia (reducir la sedación), disminuir la inmovilización (movilización o rehabilitación temprana) y disminuir las deficiencias visuales o auditivas (permitir el uso de dispositivos como anteojos o audífonos).

Justificación: Los estudios de intervenciones múltiples evalúan paquetes de medidas. Muchos ejemplos de paquetes de medidas (8, 283, 391-396) han demostrado mejorar los resultados en los pacientes críticos (**Tabla Suplementaria 29**, Contenido Digital Suplementario 37). Estudios piloto sugieren que combinar la terapia física con la cognitiva en el curso temprano de la enfermedad crítica es factible y seguro (391) y que el uso

de intervenciones múltiples no farmacológicas es posible en los pacientes de UCI (392). Los trabajos sobre intervenciones múltiples, muchos de los cuales no son randomizados, se enfocan en los trastornos cognitivos (por ejemplo, reorientación, estimulación cognitiva, música, uso de relojes), la sedación y la disrupción del sueño (por ejemplo, disminuir la sedación, la luz y el sonido), la inmovilización (movilización o rehabilitación tempranas) y los déficits auditivos y visuales (por ejemplo el uso de audífonos y anteojos). En líneas generales, el uso de dichas estrategias logro reducir el delirium en forma significativa (5 estudios, n = 1318, OR 0.59, IC 95% 0.39-0.88) (392-396). Además disminuyó la duración del delirium en la UCI (16 hs vs 20 hs) (395), la estadía en UCI (387) y la mortalidad hospitalaria (393).

Otro enfoque de múltiples intervenciones, 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 (n = 296, 49% vs 62%, OR 0.55, IC 95% 0.33-0.93) (7) al ser evaluado en un trabajo de antes y después en un único centro. 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 (en el que se incluye la F de participación familiar) en el que el delirium también fue evaluado utilizando el CAM-ICU, un análisis ajustado mostro 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 (9). En estos estudios de intervenciones no farmacológicas no se informaron efectos adversos. Las intervenciones en seis de los ocho trabajos fueron heterogéneas y los estudios con hallazgos positivos fueron observacionales. Los miembros del panel consideran que las consecuencias buscadas con el uso de estas intervenciones múltiples para disminuir el delirium superan cualquier potencial efecto no deseado y, por lo tanto, emiten una recomendación condicional que soporta su uso.

Falta de evidencia: En general, la certeza de la evidencia que apoya las intervenciones únicas o múltiples es baja. Dado que el delirium generalmente responde a una etiología multifactorial, las intervenciones múltiples son más prometedoras que las intervenciones únicas. Sin embargo, una gran brecha en la comprensión de los datos disponibles es la incertidumbre de cuáles son las intervenciones que determinan el efecto. El rol de los familiares en la reducción del estrés de los pacientes y facilitar la prevención y manejo no farmacológico del delirium requiere mayor investigación. La experiencia de los pacientes con delirium no ha sido evaluada en forma cualitativa. Algunos artículos describen las mismas intervenciones en forma distinta (2) por lo que deberían establecerse definiciones consistentes.

INMOVILIDAD (REHABILITACIÓN/ MOVILIZACIÓN)

Con frecuencia los sobrevivientes de una enfermedad crítica experimentan muchas secuelas a largo plazo, incluida la debi-

alidad muscular adquirida en la UCI (DAUCI). Entre el 25 y el 50% de los enfermos críticos pueden presentar DAUCI (397) y ésta se asocia con deterioro en la sobrevivencia a largo plazo, en la función física y en la calidad de vida de los pacientes (398-400). Un factor de riesgo importante para la DAUCI es el reposo en cama (398-401). 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 (1), 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 (402). Dada la creciente literatura en este campo y la interacción de la rehabilitación/movilización con el dolor, la agitación y el delirio, este tema se introdujo como una nueva parte de la presente guía. Se abordó una pregunta práctica y tres preguntas descriptivas [consulte la lista de temas prioritarios en la **Tabla Suplementaria 30**, (Contenido Digital Suplementario 38) y los resultados de la votación en la (**Tabla Suplementaria 21**, Contenido Digital Suplementario 39)] (403). Puede encontrar un glosario de intervenciones de rehabilitación/movilización y resultados relevantes para este tema en la **Tabla Suplementaria 32**, Contenido Digital Suplementario 40). Los resúmenes de la evidencia y las tablas de evidencia para la decisión utilizadas para desarrollar recomendaciones para el grupo de inmovilidad (rehabilitación / movilización) están disponibles en la (**Tabla Suplementaria 33**, Contenido Digital Suplementario 41), y los forest plot para todos los metaanálisis están disponibles en la **Figura Suplementaria 8**, Contenido Digital Suplementario 42).

Eficacia y beneficio

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” (404). 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 (405). 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.

Justificación: Se estudió una amplia variedad de poblaciones de pacientes críticos [consulte los criterios de selección de los estudios en la **Tabla Suplementaria 34** (Contenido Digital Suplementario 43)]. Los estudios evaluaron diferentes tipos de intervenciones y diferentes momentos de comienzo de la intervención, lo que nos impide hacer recomendaciones más específicas en estas áreas. Los comparadores de las intervenciones incluyeron la rehabilitación o movilización como atención habitual; intervenciones de rehabilitación o movilización de menor duración o frecuencia; o un inicio tardío en comparación con el grupo de intervención. Como se describe a continuación, se evaluaron cinco resultados para esta pregunta. 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.

Identificamos un total de 16 ECAs (391, 406-420) (Tabla Suplementaria 25, Contenido Digital Suplementario 33) que cumplieron con los criterios de elegibilidad e informaron sobre cinco resultados principales. Las estimaciones agrupadas de seis ECAs (304 pacientes) mostraron que la rehabilitación/movilización mejoró la fuerza muscular al momento del alta de la UCI [MD en el puntaje de la suma de la escala Medical Research Council (rango, 0-60): 6.24 puntos (IC 95%, 1.67-10.82; baja calidad de evidencia)] (408-410, 414, 415, 420). La duración de la ventilación mecánica (11 ECAs, 1.128 pacientes) se redujo en 1.31 días (IC 95%, -2.44 a -0.19; baja calidad de evidencia) (406-409, 411, 413-416). Para la calidad de vida relacionada con la salud medida utilizando una encuesta del cuestionario de salud abreviado de 36 ítems (SF-36) dentro de los 2 meses del alta, se observó en cuatro ECAs (303 pacientes) una mejora de tamaño moderado [SMD, 0.64 (IC 95%, - .05 a 1.34)] que no alcanzó significancia estadística, con una calificación general de baja calidad de la evidencia (412, 416-418). Para los dos resultados principales restantes, en 13 ECAs (1421 pacientes), no hubo efecto sobre la mortalidad hospitalaria (calidad de la evidencia moderada) (391, 407, 408, 410-418, 420). La función física se evaluó a través de la prueba “Time Up and Go” en tres ECAs (209 pacientes) y del “Registro de Prueba de Función Física en la UCI” en tres ECAs (209 pacientes), sin efecto significativo de la rehabilitación/movilización (calidad de evidencia moderada) (391, 411, 414, 416, 420). Según cinco ensayos y ocho estudios observacionales la incidencia de eventos adversos para los pacientes fue muy baja (calidad de evidencia moderada).

La rehabilitación/movilización se evaluó como factible, aceptable para las partes interesadas y es probable que sea costo-efectiva según los datos preliminares. Además, la evidencia indirecta (421), junto con una discusión entre los miembros del panel (incluido un paciente de la UCI como representante), sugiere que los pacientes probablemente valorarán los beneficios de la rehabilitación/movilización. Dado el pequeño beneficio de las intervenciones de rehabilitación/movilización (realizadas dentro o fuera de la cama) y la baja calidad en

neral de la evidencia, los miembros del panel estuvieron de acuerdo en que los efectos deseados para los pacientes probablemente superen a los no deseados y emiten una recomendación condicional a favor de las intervenciones de rehabilitación/movilización

Seguridad y riesgo

Pregunta: En adultos críticamente enfermos, ¿la rehabilitación/movilización (realizada dentro o fuera de la cama) está comúnmente asociada a eventos de seguridad o de lesiones en el paciente?

Declaración sin clasificar: Durante la rehabilitación física o la movilización no ocurren de manera habitual eventos de seguridad graves o lesiones.

Justificación: Se revisaron los datos de 10 estudios observacionales y nueve ECAs (Tabla Suplementaria 35, Contenido Digital Suplementario 44) para responder a esta pregunta. Los eventos de seguridad graves o daños se definieron como un cambio en el estado fisiológico o una lesión que requería una intervención. Estos eventos fueron raros, con solo 15 reportes durante más de 12.200 sesiones en 13 estudios (283, 391, 416–418, 422–429). No pudo calcularse una tasa de incidencia de estos eventos, dado que en muchos estudios la información sobre el número de pacientes en riesgo y/o el número de sesiones de rehabilitación/movilización por paciente no se reportó de manera consistente o clara.

La mayoría de los eventos de seguridad o daños se relacionaron con problemas respiratorios, con cuatro eventos de desaturación que requirieron aumento de FiO₂ (423, 429) y tres extubaciones no planeadas (285). Se produjeron tres eventos relacionados con el sistema músculo esquelético: una caída (427), una rotura del tendón de Aquiles (418) y una exacerbación de poliartralgia (416). Se produjeron dos eventos relacionados con enfermedad cardiovascular: una urgencia hipertensiva (391) y un episodio sincopal (416). En general, la posibilidad de que el paciente sufra un daño relacionado con la rehabilitación/movilización es rara; esta conclusión es apoyada por un metanálisis reciente (430).

Indicadores de Iniciación

Pregunta: En adultos críticamente enfermos, ¿qué aspectos del estado clínico del paciente son los indicadores para el inicio seguro de la rehabilitación/movilización (realizada dentro o fuera de la cama)?

Recomendación sin clasificar: Los principales indicadores para iniciar de manera segura la rehabilitación/movilización incluyen la estabilidad cardiovascular, respiratoria y neurológica.

Las infusiones de vasoactivos o la ventilación mecánica no son barreras para iniciar la rehabilitación/movilización, asumiendo que los pacientes se mantengan estables con el uso de estas terapias.

Justificación: El inicio seguro de la rehabilitación física o movilización fue evaluado en 17 estudios (283, 391, 407, 408, 413, 416–418, 424–426, 429, 431–435) que reclutaron a 2 774 pacientes y reportaron eventos cardiovasculares, respiratorios o neurológicos (Tabla Suplementaria 36, Contenido Digital

Suplementario 45). Se resumieron los datos de estos estudios y se utilizó la opinión de expertos para determinar los rangos sugeridos para los criterios cardiovasculares, respiratorios, neurológicos, y otros criterios relevantes, dentro de los cuales se puede iniciar la rehabilitación/movilización de manera segura (Tabla 1). Si bien estos parámetros se basaron en investigaciones con una aplicación clínica interpretada a través de la opinión de expertos, no deberían ser un sustituto del juicio clínico. Todos los umbrales deben interpretarse o modificarse, según sea necesario, en el contexto de los signos clínicos individuales de cada paciente, los valores esperados, las tendencias recientes y los objetivos o metas prescritos por el profesional a cargo.

Indicadores para detención

Pregunta: En adultos críticamente enfermos, ¿qué aspectos del estado clínico del paciente son indicadores de que la rehabilitación/movilización (realizada dentro o fuera de la cama) debe detenerse?

Recomendación sin clasificar: Los principales indicadores para detener la rehabilitación/movilización incluyen el desarrollo de un evento nuevo de inestabilidad cardiovascular, respiratoria o neurológica.

Otros eventos, como una caída o la remoción/mal funcionamiento de un dispositivo médico, o la incomodidad del paciente también son indicaciones para detenerse.

Justificación: Los indicadores para detener la rehabilitación/movilización se informaron en 14 estudios (283, 391, 407, 408, 413, 416, 418, 424, 425, 429, 431–434) que reclutaron a 2.617 pacientes (Tabla suplementaria 37, Contenido Digital Suplementario 46). Se identificaron criterios específicos de detención para la inestabilidad cardiovascular, respiratoria o neurológica. Se resumieron los datos de estos estudios y se usó la opinión de expertos para determinar los criterios cardiovasculares, respiratorios, neurológicos y otros criterios relevantes para detener la rehabilitación/movilización (Tabla 1). Si bien estos parámetros se basaron en investigaciones con una aplicación clínica interpretada a través de la opinión de expertos, no deberían ser un sustituto del juicio clínico.

Falta de evidencia: El campo de la rehabilitación/movilización realizada en UCI se encuentra en una etapa temprana con material de evidencia en rápida evolución. Muchas preguntas de investigación siguen pendientes. Las futuras investigaciones deberían intentar lograr la comprensión de la diferencia en los resultados de los pacientes según el tipo de intervención, como así también al momento, la frecuencia, la duración y la intensidad de las intervenciones. La manera en la que se realiza la intervención, incluida la experiencia/capacitación del personal que las realiza, necesita aún más investigación. Se debe examinar la influencia de las condiciones del paciente (por ejemplo, el estado funcional pre-UCI, el delirio y el nivel de sedación, la pérdida muscular y la disfunción nerviosa y muscular) en los resultados después de las intervenciones de rehabilitación/movilización. Estas variables pueden ayudar a identificar posibles subgrupos de pacientes en estado crítico que puedan obtener el mayor beneficio de las intervenciones

TABLA 1. Resumen de los criterios de seguridad para iniciar y detener la rehabilitación física o movilización realizadas tanto en la cama como fuera de la cama

Sistema	Iniciar una sesión de Rehabilitación/Movilización ^a	Detener una Sesión de Rehabilitación/Movilización ^a
Sistema	La rehabilitación o movilidad podría “iniciarse” cuando estén presentes TODOS los siguientes parámetros:	La rehabilitación o movilidad deberían “detenerse” cuando esté presente ALGUNO de los siguientes parámetros:
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • La Frecuencia Cardíaca esté entre 60 y 130 lat/min, • La Presión Arterial Sistólica esté entre 90 y 180 mmHg, o • La Presión Arterial Media esté entre 60 y 100 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • La Frecuencia Cardíaca disminuye por debajo de 60 o se incrementa por encima de 130 lat/min, • La Presión Arterial Sistólica disminuye por debajo de 90 o se incrementa por encima de 180 mmHg, o • La Presión Arterial Media disminuye por debajo de 60 o se incrementa por encima de 100 mmHg
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • La Frecuencia Respiratoria esté entre 5 y 40 resp/min • SpO₂ ≥ 88% • FiO₂ < 0,6 y presión positiva al fin de la espiración <10 • La vía aérea (tubo endotraqueal o traqueostomía) esté asegurada adecuadamente 	<ul style="list-style-type: none"> • La Frecuencia Respiratoria disminuye por debajo de 5 o se incrementa por encima de 40 resp/min • SpO₂ disminuye por debajo de 88% • Existen problemas para asegurar adecuadamente la vía aérea (tubo endotraqueal o traqueostomía)
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Capaz de abrir los ojos ante la voz <p>Además, deben estar “ausentes” los siguientes signos clínicos y síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmia nueva o sintomática • Dolor de pecho con preocupación sobre la isquemia de miocardio • Injuria o lesión medular inestable • Fractura inestable • Hemorragia gastrointestinal activa o incontrolada 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la conciencia, así como no seguir direcciones, aturdido, combativo, o agitado <p>Además, si se desarrollan y con relevancia clínica aparente los siguientes signos clínicos, síntomas o eventos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmia nueva/sintomática • Dolor de pecho con preocupación sobre la isquemia de miocardio • Asincronía con el ventilador • Caída • Hemorragia • Remoción o mal funcionamiento de dispositivo médico • Disconfort referido por el paciente u observado por los Profesionales
Otro	<p>Las sesiones de movilidad pueden realizarse con los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispositivos de acceso vascular femoral, con excepción de accesos femorales en los que la movilización de cadera es evitada • Durante la terapia de reemplazo renal continuo • Infusión de medicaciones vasoactivas 	

SpO₂ = saturación de oxígeno

^aBasado en estudios clínicos publicados y opinión de expertos, pero no debe ser un sustituto del juicio clínico. Todos los límites deben ser interpretados o modificados, según necesidad, en el contexto de los síntomas clínicos individuales del paciente, los valores “normales”, y las tendencias actuales en el hospital, y cualquier meta u objetivo prescripto por los profesionales.

de rehabilitación/movilización. Además, están justificados los métodos para evaluar la experiencia del paciente durante la rehabilitación/movilización, especialmente en pacientes críticos que no pueden comunicarse. El reporte estandarizado de los detalles de la intervención (por ejemplo, el tiempo, la frecuencia, la duración y la intensidad), los posibles eventos de seguridad y los resultados a corto y largo plazo facilitarán las comparaciones entre los estudios y los entornos. Finalmente, en el futuro la investigación debe continuar evaluando las propiedades de la medición de las variables de resultado a corto

y largo plazo, y así determinar los abordajes más efectivos y eficientes para evaluar los efectos de la rehabilitación/movilización.

DISRUPCIÓN DEL SUEÑO

La falta de sueño es una queja común y una fuente de estrés para muchos pacientes críticos (436, 437). La disrupción del sueño en los pacientes críticos puede ser grave y se caracteriza por la fragmentación del sueño, anomalías en los

ritmos circadianos, aumento del sueño ligero (fases N1 + N2) y disminución del sueño de ondas lentas (fase N3) de movimientos oculares rápidos (REM *Rapid Eye Movement*, por sus siglas en inglés) (438–440). La interacción de los medicamentos, la enfermedad crítica, el delirium, la perfusión cerebral y el sueño es compleja, pero es importante y es un foco de investigación creciente. Se puede encontrar un glosario de los términos relacionados con el sueño utilizados en esta sección en la **Tabla Suplementaria 38** (Contenido Digital Suplementario 47), y un resumen del sueño normal y su arquitectura representada por polisomnografía se puede encontrar en la **Tabla Suplementaria 39** (Contenido Digital Suplementario 48).

Además del estrés emocional, también se ha formulado la hipótesis de que la disrupción del sueño contribuye al delirium de la UCI (441–443), a prolongar la duración de la ventilación mecánica (444), perturbar la función inmune (445, 446) y a la disfunción neurocognitiva. Dado que el sueño es un factor de riesgo potencialmente modificable que influye en la recuperación de los adultos críticamente enfermos, este tema fue introducido en la presente guía y es abordado en cuatro preguntas de actuación y seis descriptivas (consulte la lista de temas priorizados en **Tabla Suplementaria 40** (Contenido Digital Suplementario 49) y los resultados de las votaciones en la **Tabla Suplementaria 41** (Contenido Digital Suplementario 50). Los resúmenes de evidencia y las tablas de evidencia para la decisión utilizadas para desarrollar las recomendaciones para el grupo de disrupción del sueño están disponibles en **Tabla Suplementaria 42** (Contenido Digital Suplementario 51), y los forest plots de todos los metanálisis completos están disponibles en **Figura Suplementaria 9** (Contenido Digital Suplementario 52).

Descripción

Críticamente enfermo versus sano

Pregunta: ¿Cómo se diferencia el sueño en adultos críticamente enfermos del sueño normal en adultos sanos?

Recomendación sin clasificar: El tiempo total de sueño (TTS) y la eficiencia del sueño son a menudo normales.

La fragmentación del sueño, la proporción de tiempo empleado en el sueño ligero (fases N1 + N2) y el tiempo dedicado a dormir durante el día (en comparación con la noche) son mayores.

La proporción de tiempo empleado en el sueño profundo (fases del sueño N3 y REM) es menor.

La calidad subjetiva de sueño está reducida.

Justificación: Pocos estudios sugieren que el TTS y la eficiencia del sueño son normales durante la enfermedad crítica, aunque existe una considerable variabilidad entre pacientes (443, 447). Durante la enfermedad crítica, la proporción de tiempo empleado en el sueño ligero (fases N1 + N2) aumenta y el tiempo que se pasa en el sueño profundo (fases del sueño N3 + REM) disminuyen (438, 440, 448–450). La fragmentación del sueño (a saber, el número de microdespertares y despertares por hora) es mayor en adultos críticamente enfermos que en sujetos sanos (449, 451, 452). Entre adultos sanos expuestos

al ambiente de la UCI, se observó que el sueño diurno aumenta cada día transcurrido en el entorno de la UCI y representa un tercio del sueño total (453). En adultos críticamente enfermos, la proporción del total de sueño durante el sueño diurno ha demostrado ser tan alta como 57% (444, 454). La calidad subjetiva del sueño se ve gravemente alterada durante la enfermedad crítica. Los pacientes evalúan su calidad de sueño en la UCI como considerablemente peor que dormir en su casa (449, 455, 456).

Delirium versus No Delirium

Pregunta: ¿Es diferente el sueño en adultos críticamente enfermos si el delirium (vs no delirium) está presente?

Recomendación sin clasificar: La presencia de delirium puede no afectar la TTS, la eficiencia o la fragmentación del sueño.

La influencia del delirium en relación con el tiempo empleado en sueño ligero (N1 + N2) versus el profundo (N3) es desconocida.

El sueño REM está reducido ante la presencia de delirium.

El delirium se asocia con una mayor disrupción del ciclo circadiano del sueño y un aumento del sueño diurno.

Es incierto si el delirium afecta el reporte de la calidad subjetiva del sueño.

Justificación: El delirium no se ha evaluado en la mayoría de los estudios con polisomnografía de sueño en la UCI. Cuatro estudios han evaluado el sueño con polisomnografía en adultos críticamente enfermos con delirium, analizado con una herramienta de detección validada (443, 447, 457). Dos de los estudios excluyeron a los pacientes que recibieron sedación (443, 447). La TTS y la eficiencia del sueño son similares entre pacientes delirantes y no delirantes (443, 447). Un estudio pequeño en pacientes con ventilación no invasiva (VNI) encontró que la fragmentación del sueño es similar independientemente la condición de delirium (443). La influencia del delirium en la proporción de tiempo dedicado al sueño ligero (N1 + N2) (vs el sueño profundo N3) no fue citado en ninguno de los estudios. La cantidad de sueño REM fue significativamente menor en pacientes con delirium (443). Los días con delirium fueron mayores en aquellos pacientes que tenían una cantidad muy baja de sueño REM, lo que sugiere que existe una asociación entre la cantidad de sueño REM y el delirium (442). Un estudio encontró que el delirium está asociado con una mayor disrupción del ciclo circadiano de sueño, evidenciado en el hecho de que una mayor proporción el TTS corresponde al sueño diurno (443).

El reporte de mayor calidad subjetiva del sueño se asoció con una menor incidencia de delirium en un estudio observacional (312), y en un ECA, el uso de tapones para los oídos redujo el delirium y mejoró la calidad subjetiva del sueño (458). En un estudio antes - después sobre la mejoría de la calidad del sueño, los pacientes calificaron su sueño antes y durante el protocolo multicomponente de sueño de manera similar aunque significativamente menos pacientes tuvieron coma / delirium durante la intervención (459). El reporte subjetivo de la calidad del sueño por pacientes delirantes puede ser poco confiable.

Ventilación mecánica versus No ventilación mecánica

Pregunta: ¿Es diferente el sueño en adultos críticamente enfermos quienes están en ventilación mecánica (vs no ventilados mecánicamente)?

Recomendación sin calificar: El uso de ventilación mecánica en adultos críticamente enfermos puede agravar la fragmentación del sueño, la arquitectura y el ritmo circadiano (sueño diurno) en comparación con el sueño normal, pero estos efectos a menudo son variables y aún no se han investigado por completo.

El uso de ventilación mecánica (frente a períodos sin ventilación mecánica) en pacientes con insuficiencia respiratoria puede mejorar la eficiencia del sueño y reducir la fragmentación, pero los datos son limitados.

Justificación: La ventilación y el sueño comparten relaciones complejas y recíprocas. Durante el sueño, el consumo de oxígeno y la producción de CO₂ disminuyen, lo que conduce a una reducción fisiológica de la ventilación en comparación con la vigilia. Excesiva presión de soporte, la asincrónica con el ventilador, o las alarmas del ventilador pueden desencadenar despertares e interrupción del sueño. Con respecto a esta pregunta, “ventilado” se refiere a pacientes ventilados mecánicamente (tanto de forma invasiva como no invasiva) y “no ventilado” como pacientes que respiraban sin asistencia respiratoria (a saber, sin soporte de presión, los pacientes pueden recibir presión positiva continua en las vías respiratorias). Solo los estudios que incorporaron la valoración polisomnográfica son analizados.

Aunque tres estudios de polisomnografía compararon diferentes grupos de ventilados y no ventilados (451, 454, 461), dos estudios evaluaron a los mismos pacientes antes y después de la asistencia ventilatoria (451, 454). Durante la ventilación, se ha reportado que la duración del sueño es más baja de lo normal (241, 443, 448, 453, 454, 462–464), normal (438, 465) o mayor que lo normal (466, 467). Los índices de despertares son más bajos durante la ventilación (460) y la fragmentación del sueño es más baja con la VNI que sin ventilación (243, 443, 448, 453, 454, 462–464).

La fragmentación del sueño es más alta durante la ventilación mecánica (vs no ventilación) (449) y VNI (vs no ventilación) (454). La proporción de tiempo empleado en la etapa N3 del sueño está disminuido en adultos críticos ventilados (0–27%) (438, 439, 448, 449, 453, 462, 464, 467–473), como así la proporción de tiempo empleado en la etapa REM del sueño disminuye (0–14%) (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464–473). El índice de fragmentación del sueño durante la ventilación mecánica oscila entre 18 a 35 microdespertares y despertares por hora de sueño (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464–474). Se presume que los microdespertares relacionados con la respiración son un factor importante involucrado en la fragmentación del sueño en adultos críticamente enfermos, según se reporta en un estudio como causante del 19% (11–30) de microdespertares y despertares (241, 438, 440, 448, 448, 450, 451, 453, 454, 460, 462, 464–474). Entre los adultos críticamente enfermos ventilados, los estudios muestran consistentemente que la proporción de

tiempo que se emplea en el sueño diurno oscila entre 36% a 57% y es mayor que en los pacientes no ventilados (438, 440, 443, 450, 453, 454, 470).

Comparando ventilación mecánica (vs no ventilación mecánica) en adultos críticamente enfermos, tres estudios mostraron un TTS mayor durante la ventilación mecánica (241, 436, 438), mientras que un estudio no mostró diferencias (461). En los pacientes con traqueostomía, la mediana (rango intercuartílico) de eficiencia del sueño es mayor durante la ventilación [61% (38–74)] que sin soporte ventilatorio [44% (9–63)] (451). Dos estudios han demostrado que la fragmentación del sueño es significativamente menor durante la ventilación mecánica (vs no ventilación) (472, 473), en tanto un estudio no mostró diferencias (451). Dos estudios no mostraron diferencias significativas en las etapas del sueño, mientras que un estudio mostró una mejoría de la arquitectura del sueño con menos luz, sueño (etapa N1) y sueño más profundo (etapas 3 y sueño REM) durante los períodos con VNI que sin (454).

Falta de evidencia: En líneas generales, se requieren estudios adicionales para definir la influencia de la enfermedad crítica, el delirium y la ventilación mecánica en la calidad del sueño. Se debería realizar una evaluación sistemática del delirium en paralelo con el registro de polisomnografía (472). Entre los estudios se ha reportado una considerable variabilidad en relación con todos los parámetros del sueño. Estas discordancias pueden deberse a varios factores, como el tiempo total de grabación, la calidad de las grabaciones, la experiencia del observador (conocimiento del sueño atípico), los criterios utilizados para analizar el sueño (es decir, las reglas de Rechtschaffen et Kales vs Drouot-Watson) (457, 475, 476), gravedad de la enfermedad, estadía en UCI en el día de la evaluación polisomnográfica, tanto el tipo de sedante como la profundidad de la sedación, y si el delirium está presente. La armonización en las reglas de calificación y las prácticas de grabación (p.ej., la grabación sistemática de los niveles de ruido y el estado mental) y el estudio de grupos homogéneos de pacientes podrían ayudar a evaluar la prevalencia de alteraciones del sueño en pacientes críticamente enfermos. La información detallada sobre los potenciales trastornos del sueño es importante cuando se evalúa la fragmentación del sueño. El efecto de disrupción del sueño sobre los resultados clínicamente relevantes a corto y largo plazo en grandes grupos de pacientes homogéneos sigue siendo incierto. Finalmente, todavía no han sido identificadas herramientas confiables para la evaluación la disrupción del ritmo circadiano.

Prevalencia de sueño inusual / disociado

Pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de patrones de sueño inusuales o disociativos en adultos críticamente enfermos?

Recomendación sin calificar: La prevalencia de patrones de sueño inusuales o disociados es altamente variable y depende de las características del paciente.

Justificación: El sueño atípico, caracterizado por ondas δ sin ninguna organización cíclica y por la ausencia de complejos K y husos del sueño que son considerados las características del electroencefalograma del sueño en etapa N2, fue repor-

tado por primera vez en pacientes sedados (438). El insomnio patológico está a menudo asociado con el sueño atípico y se caracteriza por un electroencefalograma lento no reactivo y por la disociación entre los ritmos electroencefalográficos y la conducta del insomnio. Durante el sueño atípico, no incluido en las reglas de puntuación de Rechtschaffen y Kales convencionales del electroencefalograma, el electroencefalograma puede mostrar ondas δ o θ (evocadoras de sueño) en el comportamiento de pacientes despiertos u ondas α - β (evocadoras de insomnio) en pacientes comatosos (457, 476).

Once estudios han reportado la prevalencia de patrones electroencefalográficos anormales del sueño que cumplen con los criterios para el sueño atípico (438, 440, 443, 450, 457, 464, 476–481). En pacientes de la UCI conscientes sin sedación o ligeramente sedados, la prevalencia del patrón electroencefalográfico anormal del sueño oscila entre el 23% y el 31% (440, 443, 450, 457, 480). Cuando se utiliza criterios para excluir a los pacientes con factores conocidos de patrones anormales de electroencefalografía (p. ej., recibir sedantes / opioides, tener delirium, coma o sepsis, o con antecedentes de epilepsia), la prevalencia de sueño atípico se torna inexistente (0%) (464). En pacientes sedados, la prevalencia de al menos un patrón disociado electroencefalográfico (disociado despierto o dormido) varía de 60% a 97% (438, 476, 481), y la prevalencia de patrones electroencefalográficos de sueño inusuales aislados varía de 50% a 70%. (475, 481). La variabilidad en la presencia de estos factores (a saber, sedación, sepsis y delirium) que influyen en los patrones anormales electroencefalográficos del sueño probablemente explica la variabilidad en la prevalencia entre los estudios (438, 440, 457, 476).

Falta de evidencia: Los registros del sueño en adultos críticamente enfermos deben examinarse cuidadosamente para identificar nuevos patrones de sueño inusuales o disociados utilizando enfoques publicados y criterios específicos (457, 476). Las características clínicas de los pacientes con estos patrones inusuales, y sus mecanismos y resultados asociados, ambos durante y mucho después de la estadía en la UCI, deberían ser investigados.

Factores de Riesgo

Antes de la admisión en la UCI

Pregunta: ¿Qué factores de riesgo existentes antes del inicio de una enfermedad crítica afectan la calidad del sueño en adultos críticamente enfermos en la UCI?

Recomendación sin calificar: Los pacientes que refieren una baja calidad de sueño y/o el uso de ayuda farmacológica para dormir en el hogar tienen más probabilidades de referir un sueño de mala calidad en la UCI.

Justificación: Los siguientes factores existentes antes del inicio de la enfermedad crítica se han examinado para determinar si afectan la calidad del sueño en la UCI: sexo femenino, edad avanzada, reporte de baja calidad del sueño en el hogar, uso regular de medicación de apoyo para dormir en el hogar y condiciones clínicas específicas premórbidas (p. ej., hipertensión, diabetes, cáncer y enfermedad tiroidea) (Tabla Suplementaria 43, Contenido Digital Suplementario 53). De esto,

solo “reporte de baja calidad de sueño en el hogar” (459, 482, 483) y “el uso regular de ayuda farmacológica para dormir en el hogar” (450, 482) han sido reportados consistentemente en más de un estudio, como estar relacionados con una percepción de menor calidad de sueño en la UCI.

Durante la estadía en la UCI

Pregunta: ¿Qué factores de riesgo adquiridos en la UCI afectan la calidad del sueño en adultos críticamente enfermos?

Recomendación sin calificar: El dolor, los estímulos del entorno, las interrupciones relacionadas con la atención médica, los factores psicológicos, los factores respiratorios y los medicamentos afectan la calidad del sueño en la UCI.

Justificación: Los factores percibidos por el paciente que contribuyen a un pobre descanso percibido por el paciente entre adultos en estado crítico se reportan según su gravedad (grado en el que alteraron el sueño) o incidencia (frecuencia con la que se reportaron) en 12 estudios observacionales (455, 456, 460, 482, 484–492) (Tabla Suplementaria 44, Contenido Digital Suplementario 54). Los factores más frecuentemente citados por los pacientes como perturbadores del sueño fueron el ruido, el dolor y la incomodidad, la inmovilidad / el movimiento restringido, las intervenciones de atención de enfermería, y la preocupación / ansiedad / miedo (449, 455, 456, 482, 484–490, 492, 493). Cuatro estudios (449, 456, 482, 492) utilizaron el “Cuestionario de sueño en la UCI” (455) para evaluar la gravedad de la interrupción causada por siete factores extrínsecos (ambientales) (clasificados en una escala de 1–10 siendo 1 sin interrupción y 10 interrupción significativa). Los tres principales factores extrínsecos reportados de interrupción del sueño fueron el ruido, la iluminación y las intervenciones de enfermería (p.ej., los baños). Los siete factores, incluidos los tres principales, tuvieron un puntaje de 5 o menos (de un posible de 10 puntos) en la escala de interrupción del sueño (455, 482, 484). Cuando se les preguntó a los pacientes de la UCI que clasificaran 35 factores intrínsecos y extrínsecos en una escala de 0 a 4 (basado en cómo perturba cada factor para dormir), los principales factores intrínsecos fueron el dolor, la incapacidad de sentirse cómodo, la cama y los procedimientos que se realizan en el paciente (456, 485–490, 492, 493). Una lista completa de los factores identificados por el paciente se resume en la Tabla 2.

Además de pedir a los pacientes que identifiquen los factores que perciben como perturbadores, otros estudios han medido el sueño objetivamente mediante la polisomnografía o la actigrafía, tratando de correlacionar los factores de riesgo con diferentes medidas del sueño. Los factores que han mostrado tener correlato con la interrupción del sueño en el análisis univariado incluyen la gravedad de la enfermedad (494), el delirium (442, 443), hipoxemia y alcalosis (494), recibir benzodiazepinas (442) o propofol (464), asincronía paciente-ventilador (454), respiración espontánea (vs asistencia mecánica) (452) y un modo de ventilación espontáneo (frente a un modo controlado) (472, 495). Se ha encontrado que el ruido se correlaciona temporalmente con los despertares, pero parece ser el responsable de solo el 10-17% de todos los despertares (449,

TABLA 2. Lista de factores que reportan los pacientes como perturbadores del sueño

Ambientales	Fisiológicos y fisiopatológicos
Ruido (447, 453, 454, 480, 483–488, 490, 491)	Dolor (454, 483–486, 488, 490, 491)
Luz (241, 453, 454, 480, 482–484, 486–488)	Disconfort (454, 483, 486, 488, 490)
Confort de la cama (483, 486–488)	Sensación excesiva de calor o frío (484, 486, 488)
Actividades en camas contiguas (483, 486, 487)	Dificultad para respirar (484, 491)
Visitas (personal de salud o familia) (483)	Tos (484, 491)
Sistema de ventilación de la habitación (483)	Sed (484, 486) y hambre (486, 488)
Lavado de manos por los médicos (483)	Náusea (484, 488)
Mal olor (486, 488)	Necesidad de uso de bacineta/orinal (486, 488)
Relacionado con el cuidado	Psicológico
Cuidados de enfermería (447, 453, 480, 482–484, 486, 488, 491)	Ansiedad/preocupación/estrés (483, 484, 486, 489–491)
Procedimientos en el paciente (447, 453, 480, 482, 483, 487, 488)	Miedo (485, 486, 489)
Medición de signos vitales (442, 448, 475, 477, 481, 483)	Entorno extraño (485, 488, 491)
Pruebas diagnósticas (447, 453, 480, 483)	Desorientación en tiempo (454, 486)
Administración de fármacos (447, 453, 480, 482)	Soledad (488, 491)
Restricción de la movilidad por vías/catéteres (454, 486, 488)	Falta de privacidad (485, 488)
Equipo de monitoreo (454, 486, 488)	Indumentaria hospitalaria (486, 488)
Máscara de oxígeno (486, 488)	Horario habitual de acostarse alterado (483)
Tubo endotraqueal (491)	Desconocer los nombres de las enfermeras (486)
Sonda vesical (486)	Incomprensión de términos médicos (486)

455, 482, 484). Solo un estudio incluyó un análisis multivariado y encontró que la presencia del tubo endotraqueal (a saber, recibiendo ventilación mecánica) parecía atribuir una mejoría a la calidad del sueño (460).

El propio sueño de los pacientes puede ser afectado de manera diferente por varios factores de riesgo (p. ej., algunos pacientes pueden ser más perturbados por el ruido que otros) y el significado o la relevancia para los pacientes (p. ej., algunos pacientes están cómodos al oír a la enfermera cerca, mientras que otros están molestos por ello) y la condición intrínseca del paciente (p. ej., la vulnerabilidad de sentirse preocupado, asustado o incómodo bajo similares circunstancias).

Falta de evidencia: Los estudios utilizaron cuestionarios y entrevistas, aunque están centrados en el paciente, están sujetos a sesgos de memoria y excluyen a los pacientes que no pueden autoevaluarse debido a sedación, delirium, demencia o lesión cerebral aguda. Además, los pacientes pueden tener un sueño severamente fragmentado con microdespertares, pero pueden no ser capaces de identificar los factores perturbadores porque no se despiertan completamente del sueño.

Los estudios que utilizaron polisomnografía son limitados a aquellos que pueden analizarse con criterios estándar y excluyen electroencefalogramas altamente anormales o aquellos con señales de electroencefalograma de baja calidad. Los es-

tudios que correlacionaron diversos factores con la alteración del sueño por polisomnografía no demuestran la causalidad, solo asociación, y fueron asociaciones muy débiles en el análisis univariado.

Resultados

Pregunta: ¿Las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano durante la internación en la UCI afectan los resultados durante y / o después de la estadía en la UCI en adultos críticamente enfermos?

Recomendación sin clasificar: Aunque existe una asociación entre la calidad del sueño y la incidencia de delirium en adultos críticamente enfermos, no se ha establecido una relación causa-efecto.

No es clara la asociación entre la calidad del sueño y la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estadía en la UCI y la mortalidad en la UCI en adultos críticamente enfermos.

Se desconocen los efectos de las alteraciones de la calidad del sueño y del ritmo circadiano en los resultados en pacientes en estado crítico tras el alta de la UCI.

Justificación: algunos estudios ayudan a responder estas preguntas (**Tabla Suplementaria 45**, Contenido Digital Suplementario 55). Frecuentemente se asume que la baja calidad

del sueño es un factor de riesgo potencialmente modificable para el delirium en la UCI y varios estudios han evaluado esta relación.

Los adultos críticamente enfermos que tienen privación de sueño severa tienen un 30% más de probabilidad de tener cambios en el estado mental (441). Estudios de polisomnografía subsiguientes apoyan más esta asociación (442, 451). Los adultos críticamente enfermos con severa privación REM (442, 451) y disrupción del ciclo circadiano del sueño (como se evidencia por una mayor proporción de sueño diurno) tienen más probabilidad de experimentar delirium (451). También se ha encontrado que una baja calidad de sueño es un factor de riesgo independiente (496) de delirium en la UCI en cirugía cardíaca. Además, estudios observacionales de antes y después de paquetes multidisciplinarios que incluyen protocolos de mejoría del sueño, han demostrado que disminuyen la prevalencia de delirium (312, 454), aunque en un solo estudio se logró mejorar la eficiencia del sueño con la intervención (312). Aunque existe una asociación entre la calidad del sueño y la incidencia de delirium, aún permanece desconocido si la falta de sueño es la causa del delirium.

El uso de un protocolo de prevención de delirium que incorporó un protocolo no farmacológico de mejoría del sueño se asoció con una duración más corta del delirium y más días libres de ventilación mecánica. La relación del sueño con estos resultados permanece poco clara, ya que el sueño no fue medido en el estudio. Los pacientes con un sueño anormal (aumento del sueño diurno; REM reducido) tuvieron más probabilidades de fallar a la VNI y requerir intubación y ventilación mecánica (443). En un pequeño estudio de pacientes con lesión cerebral traumática moderada / severa, mejorar o aumentar la consolidación del ciclo de actividad- descanso ($\geq 80\%$ de la actividad diurna) fue asociado con una estadía más corta en la UCI y hospitalaria (498). Entre los pacientes donde un sueño anormal fue considerado ser la causa del fracaso tardío de la VNI, la estadía en la UCI fue más prolongada y las tasas de mortalidad en la UCI y hospitalaria fueron mayores (443). Un estudio de mejoría de la calidad no mostró diferencias en la mortalidad con su uso a pesar de la reducción del delirium (459). La presencia de patrones de sueño eficientes en pacientes con una lesión cerebral traumática reciente predice una mejor supervivencia (479). Aunque un número de estudios han encontrado que el sueño permanece afectado después del alta de la UCI, no se encontraron estudios en la literatura que evalúen el efecto del sueño en la UCI sobre los resultados después del alta de la UCI.

Falta de evidencia: Los estudios disponibles no pueden dilucidar completamente la relación entre las alteraciones del sueño en los pacientes críticos y los resultados importantes, como la aparición de delirium, la duración de la ventilación mecánica, la estadía en UCI y la mortalidad y son insuficientes para confirmar si existe asociación entre las alteraciones del sueño observadas en adultos críticamente enfermos y resultados importantes mencionados anteriormente. El mal dormir puede afectar negativamente al sistema inmunológico, el control glucémico y el bienestar psicológico de individuos sanos,

por lo que es de gran importancia comprender si existen efectos clínicos sobre estos y otros resultados en los adultos en estado crítico. Se necesitan estudios que combinen estos resultados con una medición confiable del sueño en la UCI, mientras se controlan los múltiples factores que son asociados con estos resultados. Además, se necesitan estudios para determinar los efectos de la calidad del sueño en la UCI en los resultados posteriores a la UCI.

Evaluación del sueño

Pregunta: ¿Debería utilizarse rutinariamente monitoreo fisiológico para evaluar el sueño en los adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos no utilizar monitoreo fisiológico del sueño rutinariamente en adultos críticamente enfermos. (Recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia)

Observaciones: Monitoreo fisiológico se refiere a el uso de actigrafía, análisis biespectral (BIS), electroencefalografía y polisomnografía, para determinar si un paciente está dormido o despierto. Específicamente *no* incluye al monitoreo del sueño percibido por el paciente ya sea evaluado con un instrumento validado (ej. Cuestionario de Sueño de Richards Campbell) o por evaluación subjetiva junto a la cama del paciente.

Justificación: Ninguno de los cinco resultados críticos elegidos para esta pregunta (ocurrencia de delirium, duración de la ventilación mecánica, duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y satisfacción del paciente) fueron estudiados. Estudios observacionales han evaluado el rol del monitoreo fisiológico sobre otros resultados (**Tabla Suplementaria 46**, Contenido Digital Suplementario 56). El monitoreo fisiológico identificó trastornos respiratorios asociados al sueño en pacientes con síndromes coronarios agudos (499, 500), pero el impacto de esta evaluación no ha sido determinado. Cuando la actividad motora (medida con actigrafía) fue comparada con las evaluaciones de sueño y sedación realizada por enfermeras, en pequeñas series de adultos ventilados mecánicamente (501), se encontró que los movimientos de los miembros correlacionaban con los índices neurológicos medidos. El empleo de los registros del electroencefalograma derivado de la polisomnografía de pacientes neurológicos sin trauma de cráneo (479) y con encefalopatía traumática (480) concluyó que la presencia de trazados de sueño reconocibles se asoció a un pronóstico más favorable. Finalmente, tres pequeños estudios encontraron que la polisomnografía puede utilizarse para optimizar la estrategia de soporte ventilatorio artificial en pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda (443, 502, 503). A pesar del rol potencial de la polisomnografía, su uso rutinario en la unidad de cuidados intensivos no es factible.

El panel llegó a esta recomendación basado en la falta de evidencia de alta calidad combinada al alto costo de los recursos necesarios para implementar la mayoría de las tecnologías relevantes. El monitoreo fisiológico y su interpretación tienen limitaciones significativas, como se ha descrito más arriba. Además, ningún estudio ha investigado el monitoreo del sueño en poblaciones no seleccionadas de pacientes críticos, por con-

siguiente pone en duda la posibilidad de generalización de los datos disponibles.

Aunque la monitorización fisiológica rutinaria del sueño no está recomendada, nosotros enfatizamos en que los profesionales *deberían* rutinariamente preguntar sobre el sueño de los pacientes o intentar monitorearlo ya sea por medio del uso de una herramienta de evaluación validada, como el Cuestionario de Sueño de Richards Campbell o informalmente en la cabecera de la cama del paciente. El Cuestionario de Sueño de Richards Campbell ha mostrado ser una herramienta válida y confiable para evaluar la percepción de los pacientes de su propio sueño, en adultos críticamente enfermos, que se encuentren tanto alertas como orientados (504).

La falta de sueño es considerada como una de las tensiones más comunes experimentadas por los pacientes críticos (435, 437). Preguntar acerca del sueño de los pacientes puede servir para validar las preocupaciones de pacientes y familiares y es un primer paso necesario para enfocar una intervención. El sueño observado por enfermería (439, 448, 505, 506) sobrestimó el tiempo total de sueño en comparación con la evaluación polisomnográfica. Cuando se compara la percepción del sueño entre enfermeras y pacientes, la enfermera puede a veces sobrestimar la percepción de la calidad del sueño del paciente (485, 492, 505, 507).

Falta de evidencia: La mejor forma para medir el sueño de los pacientes críticos continúa siendo debatida (476, 508). El monitoreo rutinario de cualquier actividad cerebral en la unidad de cuidados intensivos sigue siendo un desafío. El problema de monitorear el sueño es aún más complicado por el hecho de que la actividad eléctrica cerebral sola (es decir: electroencefalograma) es insuficiente para determinar los estadios de sueño, la actividad circadiana y los trastornos respiratorios asociados al sueño. Un sistema simplificado y generalizable para monitorear el sueño en la UCI, que sea resistente a la fisiología cambiante del paciente crítico y que permita su uso regular en la UCI, podría mejorar nuestra comprensión de la relación entre el sueño y los resultados de la UCI. En contraste con los individuos sanos, los pacientes críticos presentan variaciones en los estados de vigilia y patrones electroencefalográficos no sólo por estados naturales de vigilia/sueño sino también por el uso de sedación y presencia de delirium. Se desconoce si el sueño inducido por sedación provee los mismos beneficios reparadores que el sueño natural. Se necesitan estudios grandes para determinar el mejor método para evaluar y clasificar el sueño y medir de qué manera los factores individuales (sueño, sedación, encefalopatía inducida por la enfermedad) o la combinación de estos afecta los resultados, incluyendo la satisfacción personal. La naturaleza costosa y el tiempo necesario para la implementación de la polisomnografía han hecho que la investigación de la medición del sueño y de los resultados sea dificultosa. Otras estrategias de medición tales como el electroencefalograma o los dispositivos de electroencefalograma procesado pueden aportar datos valiosos, pero necesitan ser validados por estudios que los comparen con la polisomnografía.

Intervenciones no farmacológicas para mejorar el sueño

Una descripción de los modos ventilatorios evaluados en la pregunta de esta sección y de los métodos usados para identificar estudios y resumir datos puede encontrarse en la (Tabla Suplementaria 47, Contenido Digital Suplementario 57).

Modo Ventilatorio

Pregunta: ¿Debería utilizarse ventilación asistido-controlada (vs. ventilación con presión de soporte) durante la noche para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos emplear ventilación asistido-controlada durante la noche (vs. ventilación con presión de soporte) para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Justificación: Muchos de los resultados considerados críticos o importantes por el panel para esta pregunta no fueron evaluados o informados. Los datos combinados de tres estudios (n=61) (469, 472, 473) encontraron que la ventilación asistido-controlada (vs. la ventilación con presión de soporte) se asoció a un incremento en la eficiencia del sueño (MD, 18,33%, 85% CI, 7,89- 28,76; calidad moderada). Aunque los datos combinados de dos estudios (472, 473) (n=41) encontraron que la ventilación asistido-controlada (vs. ventilación con presión de soporte) no se asoció con diferencias en el porcentaje del tiempo total de sueño en la etapa 1 (MD, 0,31%;95% CI, -5,17 a 5,79; baja calidad) o en la etapa 2 (MD, 5,29%;95% CI, -4,38 a 14,97; muy baja calidad) sí se asoció a un incremento del tiempo en la etapa REM (MD, 2,97%;95% CI, 0,53 a 5,05; baja calidad). Aun cuando la calidad es consideraba baja, dados los beneficios potenciales de esta intervención, su bajo riesgo y el hecho de que todos los ventiladores tienen la modalidad asistido-controlada, se hizo la recomendación condicional de emplear ventilación asistido-controlada nocturna para mejorar la calidad del sueño. Sin embargo, para aquellos pacientes que, a pesar de realizados todos los esfuerzos para optimizar la programación del ventilador en modalidad asistido-controlada, persisten asincrónicos, será decisión médica, evaluando los casos individuales, si se regresa a la ventilación por presión de soporte o si se considera sedar al paciente, teniendo en cuenta los efectos adversos que el propofol y las benzodiazepinas tienen sobre la calidad del sueño y la sincronía.

Pregunta: ¿Debería emplearse un modo proporcional durante la noche (vs. ventilación con presión de soporte) para mejorar la calidad del sueño en los adultos críticamente enfermos?

Recomendación: No realizamos ninguna recomendación en términos del empleo de un modo proporcional durante la noche (vs. ventilación con presión de soporte) para mejorar el sueño en los adultos críticamente enfermos (sin recomendación, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: Cinco ensayos clínicos de diseño cruzado compararon un modo ventilatorio proporcional con el modo de presión de soporte en una unidad de cuidados intensivos médica. Evaluando los resultados, el panel los consideró im-

portantes pero no críticos. Los modos proporcionales estudiados fueron: ventilación de soporte adaptable (473), ventilación asistida proporcional (462), ventilación asistida proporcional con carga ajustable (PAV+) (468, 471) y ventilación asistida con ajuste neuronal (NAVA) (465). La aplicabilidad podría ser también un motivo de preocupación debido a que algunas unidades de cuidados intensivos pueden no tener ventiladores o personal entrenado para suministrar este tipo de modalidades ventilatorias. En base a estas cuestiones, a la reticencia a emitir una recomendación basada en este pequeño ensayo realizado en un único centro y dada la preocupación en torno a la aplicabilidad/disponibilidad en otros centros, no hemos sido capaces de realizar una recomendación en torno a la implementación de la ventilación proporcional durante la noche.

Equipos de Ventilación no invasiva

Pregunta: ¿Debería emplearse un equipo apto para VNI (equipos de flujo continuo) (vs. un ventilador microprocesado apto para ventilación no invasiva) para mejorar el sueño de los pacientes adultos críticamente enfermos que tengan requerimiento?

Recomendación: Sugerimos utilizar ya sea un equipo apto para VNI o un ventilador microprocesado apto para ventilación no invasiva para los adultos críticamente enfermos que requieran ventilación no invasiva para mejorar el sueño. (Recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

Justificación: Sólo se encontró un ensayo randomizado pequeño que respondiera esta pregunta y el mismo no evaluó la mayor parte de los resultados definidos (454). No se encontraron diferencias significativas entre el uso de un equipo apto para VNI o un ventilador microprocesado, en relación a la eficiencia del sueño; porcentaje del tiempo transcurrido en la etapa 1, etapa 2, etapas 3/4 o en sueño REM ni en el índice de fragmentación del sueño. En comparación con los períodos sin ventilación no invasiva, el sueño durante el uso de ventilación no invasiva resultó en un incremento de la fase REM y de las etapas 3/4 con una disminución del índice de fragmentación. Basado en lo anterior, los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica mejoraron la calidad del sueño durante el uso de ventilación no invasiva en comparación con la no implementación de ventilación no invasiva, y recomendamos que el empleo de cualquier tipo de ventilador es aceptable, dependiendo de la conveniencia y aplicabilidad, para los pacientes críticos que requieran ventilación no invasiva.

Falta de evidencia: No se han publicado estudios que comparen el sueño entre la ventilación asistida, la ventilación controlada y los modos proporcionales. Los estudios emplearon polisomnografía para monitorear el sueño en varias modalidades, pero en ninguno se evaluó la percepción del sueño referida por el paciente.

Aromaterapia/Digitopuntura/Música

Pregunta: ¿Deberían emplearse aromaterapia, digitopuntura o música en la noche (vs. no emplearse) para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos?

Recomendación: No sugerimos utilizar aromaterapia, digitopuntura o música en la noche para mejorar el sueño de los

adultos críticamente enfermos [recomendación condicional, baja calidad de evidencia (aromaterapia y digitopuntura), muy baja calidad de evidencia (música)].

Justificación: Dos ensayos clínicos randomizados y controlados sin cegamiento (509, 510) evaluaron el uso de aromaterapia para mejorar el sueño de pacientes críticos conscientes y comunicativos. No se reportaron efectos adversos, pero el análisis combinado demostró la falta de efectos de su implementación (vs. no utilización) en la calidad del sueño manifestada por los pacientes (MD 0,02 puntos, IC 95% -0,36 a 0,41. Baja calidad) y la calidad de la evidencia en conjunto fue baja. Aunque es una intervención de bajo costo y considerada segura en términos generales, la falta de beneficios probados, sumada a la preocupación acerca del uso de sustancias potencialmente irritantes para el aparato respiratorio en la población de los pacientes críticos llevó al panel a realizar una recomendación condicional en contra del empleo de aromaterapia en la unidad de cuidados intensivos.

Un estudio randomizado y controlado pequeño (n=85) evaluó el uso de digitopuntura en pacientes críticos con compromiso leve. Los investigadores, que habían recibido instrucción en digitopuntura, aplicaban 3 minutos de presión en cada uno de seis puntos de acupuntura entre las 19 y las 22hs y encontraron que la digitopuntura (vs. el no uso de digitopuntura) se asoció a un incremento en la duración del sueño evaluada por actigrafía (MD 0,5 horas, IC 95% 0,09 a 0,91 baja calidad) o por la enfermera (MD 1.1 horas, IC 95%, 0,39 a 1,81, baja calidad) y a una menor somnolencia diurna en la Escala de Somnolencia de Standford (MD 0,4 puntos, IC 95% 0,66 a 0,14, baja calidad). Dado el alto riesgo de sesgo del único estudio incluido, el pequeño número de pacientes incluidos, el costo de disponer de un profesional entrenado para suministrar la digitopuntura, y la falta de disponibilidad de esta modalidad en muchos centros, hemos decidido recomendar en contra del uso de la digitopuntura para mejorar el sueño de los pacientes críticos. Sin embargo, para aquellas instituciones que cuentan con personal entrenado y experiencia en su uso, puede ser una intervención sensata, especialmente si es solicitada por los pacientes.

Un pequeño ensayo clínico randomizado y controlado (n=28) (512) evaluó el efecto de escuchar música (4 piezas relajantes en piano durante 45 minutos) en los resultados de sueño (registrados durante las primeras dos horas) en adultos críticamente enfermos. La música tuvo un pequeño efecto en mejorar la calidad del sueño (evaluada mediante la Escala de sueño de Verran y Snyder Halpern) (MD 48 puntos, IC 95% 34,5- 130,5, muy baja calidad) y eficiencia del sueño (evaluada por polisomnografía) (MD 2,3 %, IC 95% 27,3 a 32,0, muy baja calidad) Dada la baja calidad de la evidencia (sin cegamiento ni control en el ruido ambiental) y los recursos necesarios para implementar esta intervención, hemos recomendado en contra del uso de la música para mejorar el sueño de los pacientes críticos. La música puede jugar un papel en la disminución del dolor (ver sección de dolor) y la ansiedad en la unidad de cuidados intensivos (133). Si los pacientes (o sus familiares) la solicitan, debería considerarse su uso.

Reducción del ruido y la luz

Pregunta: ¿Deberían emplearse estrategias para reducir el ruido y la luz (vs. no implementarlas) durante la noche para mejorar el sueño de los pacientes críticos?

Recomendación: Sugerimos utilizar estrategias de reducción del ruido y la luz durante la noche para mejorar el sueño de los pacientes críticos. (Recomendación condicional, baja calidad de evidencia)

Justificación: Dos ensayos clínicos aleatorizados (458, 513) y dos estudios observacionales (514,515) evaluaron estrategias para disminuir el ruido y la luz en la unidad de cuidados intensivos durante la noche mediante el uso de tapones para los oídos, con o sin el uso de antifaces. El uso de tapones y antifaces (vs. control) en la primera noche del postoperatorio en la unidad de terapia intensiva luego de una cirugía cardíaca, mantuvo la calidad del sueño al mismo nivel que en el preoperatorio (523). El uso de tapones para los oídos (vs. no usar tapones para los oídos) en pacientes críticos adultos sin sedación mejoró la calidad del sueño informada por los pacientes y redujo la incidencia de delirium (458). El análisis combinado de ambos estudios (n=164) encontró que el uso de tapones para los oídos (vs. no usar tapones) se asoció a un mayor porcentaje de alcance de más de 4 horas de sueño. (RR 1,2, IC 95% 0,64-2,24, baja calidad) (513,515) La calidad, en conjunto, de la evidencia es baja, dada la falta de cegamiento, una población de pacientes sin compromiso severo y la negativa de algunos de los pacientes a dejarse los tapones colocados. Los tapones para los oídos, con o sin antifaces, representan una intervención de bajo costo que puede implementarse en todas las unidades de cuidados intensivos para mejorar la calidad de sueño y reducir la incidencia de delirium. A todos los pacientes en general, y a aquellos con dificultades para iniciar el sueño en particular, se les debería preguntar si quieren esta intervención y los tapones para los oídos deberían siempre ser retirados durante la mañana.

Falta de evidencia: Las intervenciones no farmacológicas destinadas a mejorar el sueño en la unidad de cuidados intensivos necesitan ser evaluadas mediante ensayos clínicos grandes que incluyan pacientes con mayor severidad y evalúen rigurosamente el efecto de estas intervenciones en la calidad del sueño. Es necesario dilucidar cuál es el grupo de pacientes que puede obtener el mayor beneficio de este tipo de intervenciones.

Intervenciones farmacológicas para mejorar el sueño

Dadas las dificultades para promover el sueño natural en la unidad de cuidados intensivos, los pacientes y sus familiares pueden solicitar medicación para mejorarlo. Aunque sus solicitudes deben siempre ser atendidas, esta presión y nuestro esfuerzo para brindar atención compasiva puede, en ocasiones, derivar en la administración de medicamentos que están pobremente evaluados en términos de seguridad y eficacia en los pacientes críticos y que pueden incrementar el riesgo de polimedición y delirium en lugar de promover el sueño. Las intervenciones farmacológicas fueron consideradas por droga

tipo/clase y revisadas por el panel en relación exclusivamente a su efecto en la promoción del sueño.

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)

Justificación: Se analizaron tres pequeños ensayos randomizados, placebo-control, (n=60) que evaluaban la administración nocturna de melatonina. El primero encontró que la administración de 10 mg de melatonina a la noche (vs. placebo) a 12 pacientes críticos con insuficiencia respiratoria crónica no se asoció a mejorías significativas tanto en la calidad como la cantidad del sueño [evaluado por análisis biespectral (BIS)] (516) Un segundo ensayo clínico evaluó, utilizando actigrafía, el sueño tras la administración nocturna de 3 mg de melatonina (vs. placebo) a 16 pacientes de una población similar, y llegó a las mismas conclusiones (517). Un tercer ensayo que comparó la administración nocturna de 3 mg de melatonina vs. placebo a 32 pacientes críticos con insuficiencia respiratoria crónica, al igual que los dos anteriores, no encontró diferencias apreciables en la duración del sueño nocturno observado por enfermería (518). Las limitaciones de evaluar el sueño en la unidad de cuidados intensivos utilizando BIS, actigrafía o valoración subjetiva por enfermería en lugar de la polisomnografía han sido resaltadas previamente en las guías.

La fabricación de melatonina en los Estados Unidos no se encuentra regulada por la Administración de alimentos y drogas (FDA, *Food and Drug Administration* por sus siglas en inglés). Preocupaciones en torno a la calidad y consistencia del producto (519) han impedido que se agregara a los formularios de varios hospitales. La melatonina, sin embargo, se asocia a relativamente pocos efectos adversos (sedación leve, cefaleas) y es poco costosa. El panel decidió no realizar una recomendación dado el equilibrio existente entre los resultados deseados y adversos y a la falta de evidencia de alta calidad.

El Ramelteon, un agonista de los receptores de melatonina aprobado por la FDA, se evaluó en un único estudio (no incluido en este análisis) para prevenir el delirium en los adultos mayores (520). Un pequeño número de pacientes en dicho ensayo eran críticos, sin embargo no se demostró mejoría en la calidad subjetiva del sueño. Al igual que la melatonina, se informaron pocos efectos adversos con esta droga, pero no se demostró que potencie el sueño y su costo es mayor que el de la melatonina. Un ensayo a doble ciego, placebo vs. control, realizado en un único centro, tampoco incluido en este análisis, encontró que la administración diaria de 8 mg de ramelteon a las 20hs a adultos críticamente enfermos sin delirium, se asoció a una disminución significativa de la incidencia de delirium (521).

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)

Justificación: Dos ensayos randomizados (n=74) evaluaron los efectos de la dexmedetomidina en pacientes críticos con ventilación mecánica y requerimiento de sedación (470) y en pacientes críticos no ventilados sin requerimiento de sedantes en infusión continua (521). Ambos estudios demostraron que la dexmedetomidina incrementó el estadio 2 del sueño (MD 47,85 %, IC 95% 24,05-71,64, calidad moderada) y disminuyó el estadio 1 (MD -30,37 %, IC 95% -50,01 a -10,73, calidad moderada) ambos considerados por el panel como resultados favorables (470-521). Sin embargo, ninguno de los dos estudios demostró una disminución en la fragmentación del sueño o un incremento en el sueño profundo o REM, que son las etapas consideradas como reparadoras y potencialmente las más importantes para la recuperación. Un tercer estudio, observacional, no incluido en este análisis, corroboró estos hallazgos en relación a la arquitectura del sueño y señaló la preservación del ciclo día/ noche con la administración nocturna de dexmedetomidina en pacientes críticos con ventilación mecánica (522). Un ensayo clínico a doble ciego placebo vs. control, recientemente publicado y no incluido en la reseña de evidencia, no encontró diferencias en los puntajes del Cuestionario de Evaluación del Sueño Leeds, entre el grupo que recibió de dosis bajas de dexmedetomidina y el que recibió placebo (370).

Se contempló la posibilidad de realizar una recomendación condicional en favor del uso de dexmedetomidina nocturna con el único fin de promover el sueño, sin embargo, las consideraciones clínicas incluyen su alto costo, efectos hemodinámicos adversos y las posibilidades de generalización de los estudios existentes. Si está indicada la infusión nocturna de un sedante en un paciente crítico con estabilidad hemodinámica, la dexmedetomidina puede ser una alternativa razonable por su potencial de mejoría de la arquitectura del sueño (523). Remitirse a la sección de sedación para una evaluación más profunda de la selección de sedantes en los pacientes adultos críticamente enfermos.

Propofol

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

Justificación: Dos ensayos clínicos aleatorizados compararon propofol con benzodiazepinas (454, 524) y uno comparó propofol con placebo (525). No se demostró mejoría del sueño con propofol en comparación con placebo. Además, el propofol se asoció a la supresión del REM, efectos adversos hemodinámicos y depresión respiratoria, en algunos casos con necesidad de ventilación mecánica. Aunque recomendamos no emplear propofol con el sólo propósito de mejorar el sueño de los pacientes adultos críticamente enfermos, esta recomendación no intenta abordar su uso en pacientes con requerimiento de sedación continua o para la realización de un procedimiento.

Otros fármacos administrados con el objetivo de mejorar la calidad del sueño en los pacientes críticos adultos incluyen los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos e hipnóticos como las benzodiazepinas y los agonistas a los receptores de benzodiazepinas. En la actualidad, no hay información suficiente como para contemplar la recomendación de ninguna de estas drogas para ayudar a estimular el sueño en los pacientes críticos. Aun cuando sus efectos adversos están bien descritos, se desconocen sus beneficios en términos de la mejoría del sueño.

Falta en la evidencia: Faltan estudios, adecuadamente controlados y de gran tamaño, que evalúen fármacos administrados durante la noche con el único propósito de promover el sueño de los pacientes críticos. Especialmente para los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos atípicos, que se emplean frecuentemente para estos fines, dado que es menos probable que precipiten el desarrollo de episodios de delirium, tienen menos repercusión negativa hemodinámica y respiratoria y porque su efecto sedante sugiere la posibilidad de que promuevan el sueño. Estos fármacos, sin embargo, deben ser estudiados rigurosamente a fin de determinar su eficacia en esta población y si los beneficios justifican sus daños potenciales.

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).

Justificación: Los protocolos son una forma frecuente de incorporar múltiples intervenciones a la vez dentro de una guía de práctica clínica (526), incluidos los descriptos más adelante en relación a la mejoría de la calidad del sueño en pacientes críticos. Los protocolos elegibles para promover el sueño varían en su composición, tal como se describen más abajo (459, 527-529). Todos incluyeron el ofrecimiento de tapones para los oídos y antifaces a los pacientes que elegían utilizarlos y discontinuar su uso si así lo deseaban, dos de ellos también incluían música de relajación (459, 526). Entre los dos compuestos por un mayor número de intervenciones, uno especificaba una guía de fármacos que desalentaba el uso de sedantes conocidos por alterar el sueño o precipitar el delirium, e introducía intervenciones escalonadas durante un período de 5 meses (459). En todos los estudios los protocolos se aplicaron a la totalidad de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos y no se destinaron al subgrupo de pacientes en los que la peor calidad de sueño es conocida.

Los resultados críticos examinados fueron las etapas, duración, fragmentación del sueño, el ritmo circadiano, delirium, duración de la ventilación mecánica, mortalidad, estadía (en cuidados intensivos y hospitalaria) y la experiencia de los pacientes. Los datos publicados en la actualidad contienen cuatro estudios que informan resultados relevantes para esta pregunta, un ensayo clínico aleatorizado (527) y tres estudios obser-

vacionales (459, 528, 529) (Tabla suplementaria 48 Contenido suplementario digital 58). Un pequeño ensayo en pacientes con cirugía cardíaca a cielo abierto demostró que los taponos para los oídos, los antifaces y la música relajante mejoró la calidad del sueño autopercebida (528) Entre los tres estudios observacionales, de tipo antes y después, uno encontró una mejoría del sueño en una unidad de terapia intensiva polivalente (529), en tanto los otros dos no (459, 528). El análisis combinado de los tres estudios demostró una disminución global de la prevalencia de delirium con los protocolos de promoción del sueño (RR 0,62, IC 95% 0,42-0,91, muy baja calidad). Uno de los estudios observacionales usó una intervención similar a la de Hu y colaboradores (527), taponos para los oídos, antifaces y música, en tanto los otros dos evaluaron intervenciones más complejas, y a las mencionadas incorporaban intervenciones ambientales: agrupación de intervenciones para minimizar las interrupciones nocturnas y movilización precoz (459, 529). Un estudio específicamente incluía guías farmacológicas: administración de zolpidem a pacientes sin delirium y haloperidol o un antipsicótico atípico a pacientes con delirium (458). En un esfuerzo para minimizar la influencia de los fármacos en los resultados, Patel y colaboradores (529) excluyeron pacientes que habían recibido sedantes en las 24 hs previas al enrolamiento. No es posible discernir cuáles de las intervenciones, o qué combinación de intervenciones son efectivas para mejorar el sueño y disminuir el delirium en los estudios mencionados. En conjunto, la evidencia fue de baja o muy baja calidad dado el riesgo de confusión, imprecisión y riesgo potencial de sesgo en los estudios incluidos. El panel realizó una recomendación condicional basada en el potencial beneficioso (reducción de delirium) y el mínimo daño previsto. El panel reconoció, sin embargo, que implementar y sostener protocolos multimodales de práctica clínica puede requerir de muchos recursos (530).

Falta de evidencia: En el futuro, deberá investigarse cuál de las intervenciones o qué combinación de estas intervenciones, son efectivas para mejorar el sueño y reducir el delirium. El efecto reductor de delirium es notable en los estudios revisados, pero es menos demostrable en cuanto a la calidad del sueño, reforzando la idea de que es necesario trabajar más en la evaluación del sueño de los pacientes críticos, tal como se recomienda más arriba. A pesar de que existen varios miles de publicaciones en cuanto a la práctica basada en la evidencia, relativamente pocas abordan la mejoría del sueño en los pacientes críticos; este tópico en particular debería beneficiarse con más investigación. La mortalidad, estadía en terapia intensiva y duración de la ventilación mecánica se informó en los estudios revisados, pero los números fueron demasiado pequeños para sacar conclusiones. Estos, así como la experiencia de los pacientes y los resultados a mediano y largo plazo centrados en los pacientes, tales como calidad del sueño, salud mental y calidad de vida e independencia funcional continúan sin ser explorados.

Observaciones finales en torno al sueño en UCI

A la fecha, los estudios son consistentes en términos de demostrar que los pacientes críticos duermen mal como resultado

de la presencia de factores propios y de la unidad de cuidados críticos. La importancia de mejorar el sueño en esta población, puede no estar probada en los ensayos clínicos, pero es intuitiva y, al menos, debería ser considerada como una importante medida de confort que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes críticos sino también otros resultados. Aunque una selecta pequeña cantidad de estudios de intervención han sido publicados, la información disponible sugiere que un abordaje multimodal protocolizado para mejorar el sueño que favorezca la implementación de medidas no farmacológicas puede ofrecer a nuestros pacientes la mejor opción para mejorar el sueño nocturno. En el futuro la investigación debe enfocarse en mejorar los métodos de medición del sueño y la implementación de medidas dirigidas a los resultados centrados en el paciente. Los hábitos de sueño son altamente variables entre los individuos sanos, por lo tanto, deberá considerarse un abordaje más personalizado.

RESUMEN

Los autores de estas guías invirtieron miles de horas en la redacción y revisión de las mismas, con el apoyo constante de colaboradores formales e informales y en un periodo de 3 años y medio. Como expertos convocados por la Sociedad Americana de Cuidados Críticos, intentamos aportar a los profesionales de la salud una revisión de la evidencia más reciente para garantizar el mejor cuidado de los pacientes críticos adultos (531, 532) utilizando los procesos más rigurosos y transparentes a nuestra disposición. Ya que esos procesos no necesariamente son accesibles a los profesionales de la salud y los usuarios (533), establecimos formas alternativas para presentar las preguntas relevantes y centradas en el paciente referidas al dolor, sedación, delirium, inmovilidad y prácticas relacionadas con el sueño. La diversidad de nuestro panel de expertos (534), representando profesionales de 3 continentes distintos, generó una discusión vigorosa respecto a los enfoques clínicos y los aspectos del cuidado que diferían de acuerdo a la disponibilidad geográfica (de fármacos, por ejemplo) y la cultura institucional. Ya que no limitamos nuestra revisión a publicaciones en inglés, la evidencia que utilizamos en este trabajo representa literatura de todo el mundo.

La justificación para las recomendaciones, producto de intensos debate y discusión, también incluyó la experiencia al lado de la cama del paciente junto con la perspectiva del propio paciente de qué era mejor para él, proceso que realizaron todos los panelistas y expertos en metodología. En las secciones agregadas a esta Guía desde su última versión de 2013 (1), referidas a la rehabilitación/movilización precoz y el sueño, intentamos aclarar definiciones conceptuales dentro de estos dominios de investigación relativamente nuevos para los cuidados críticos. Quisimos, entonces, hacerlo más accesible para facilitar su incorporación en el razonamiento complejo que se realiza en cada caso y con cada paciente. Cuestionamos, asimismo, prácticas habituales como por ejemplo administrar antipsicóticos a pacientes con delirium. Invitamos a los médicos a incluir más intervenciones en comparación con lo pro-

puesta en las Guías 2013 (1); un ejemplo es la evaluación de múltiples abordajes farmacológicos y no farmacológicos de co-adyuvantes analgésicos en pacientes de UCI. Cuando la evidencia publicada no era suficiente, se limitaba a una población muy acotada o a una única intervención específica (por ej., analgesia para procedimientos) o bien no existía evidencia que permita responder las preguntas planteadas, se describió detalladamente esas faltas de evidencia intentando proveer suficiente información para informar a los investigadores que intentarán luego responder esas dudas.

Estamos concientes de las limitaciones de nuestro trabajo. El requisito de trabajos randomizados para definir la “buena evidencia” tiene sus bemoles; se intentó considerar en la medida de lo posible los problemas de adecuación a la práctica habitual (535) y los confundidores diagnósticos (312), aunque es probable que existan factores “desconocidos” que potencialmente podrían influir la evidencia. Un ejemplo es la introducción reciente de estratificación por fragilidad (536) en trabajos que involucran pacientes críticos, que no pudo considerarse ya que esta comorbilidad no había sido tomada muy en cuenta en la literatura que utilizamos para justificar nuestras recomendaciones. Otro ejemplo es el hecho de que aunque todos los pacientes estaban internados en la UCI, existía una gran variabilidad en la razón de ingreso y la gravedad de enfermedad, lo que obliga a ajustar nuestras recomendaciones a cada caso en particular. Es inherente a la práctica clínica y por ende al proceso de investigación y sus conclusiones un grado variable de incertidumbre (537). Nuestro propósito de hacer transparente y accesible nuestro proceso de toma de decisión y de innovaciones sucesivas dio lugar a la redacción del artículo referido a la metodología que acompaña a estas guías (13).

Finalmente, sólo el desarrollo de estas guías no garantiza su uso (538). Algunos programas de educación y la evaluación posterior (*feedback*) que buscaban mejorar el manejo de la sedación y analgesia relacionadas con objetivos fueron inefectivos en estudios prospectivos (3,4). En otro artículo que acompaña a esta guía discutimos en detalle estrategias de difusión e implementación de los contenidos y estrategias aquí discutidos (2). Además de intentar superar la brecha entre el conocimiento actual y su aplicación, creemos que ese artículo proveera sustento a los médicos, equipo de salud y administradores para implementar proceso de mejora de calidad en el manejo del dolor, la agitación, el delirium, la movilidad precoz y el sueño, lo que se enmarca en el proceso de mejora continua en el cuidado con la mejor evidencia disponible.

RECONOCIMIENTOS

Extendemos nuestro agradecimiento a todos los que contribuyeron de manera directa o indirecta a este esfuerzo: Margaret McIvor, una sobreviviente a la UCI que pudo contribuir hasta que tuvo que volver a continuar tratamiento por sus enfermedades; muchos estudiantes, aprendices y colegas ayudaron con la revisión del resumen y del texto completo, ellos son: Julie C. Reid, PT, MSc; Anastasia Newman, PT, MSc; David J. Gagnon, PharmD; Lauren E. Payne, PharmD; Nicole Kovacic, PharmD;

Kimia Honarmand, MD, MSc; Jamie Le, MD; Sindu Mohan, MD; Peter J. Hurh, MD; Justin D. Dumont, DO, MS; M. Farhan Nasser, MD; Venkat R. Venna, MD; Aparna Nallagangula, MBBS; Kimberly J. Terry, PharmD y Jeremy R. DeGrado, PharmD. Miembros del grupo GRADE que también colaboraron como Fayez Alshamsi, MD y ayudaron con el análisis. Charlie Kishman, MSL, que inició la revisión de la literatura como continuación a su aporte en las guías PAD 2013; Matt Dupprey, PharmD, por su apoyo inestimable durante la reunión en Hawaii 2017; Lori Harmon y Sylvia Quintanilla que brindaron apoyo estructural; y Deb McBride que revisó y editó la versión final. Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de colegas, familia y amigos, que vieron resignado tiempo de cada uno de los colaboradores en pos de completar esta guía. A ellos, nuestro sentido reconocimiento. Asimismo, reconocemos a los pacientes, maestros y colegas que inspiraron este esfuerzo académico.

La iniciativa Liberación de la UCI de la SCCM está comprometida a proveer recursos y herramientas de implementación concernientes al mejor manejo del dolor, la agitación, el delirium y la inmovilidad. Por favor, visita el sitio de la campaña en <http://www.iculiberation.org/About/Pages/default.aspx> para más información.

REFERENCIAS

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
2. Balas MC, Weinhouse, GL, Denehy L, et al: Interpreting and implementing the 2018 Pain, Agitation (Sedation), Delirium, Immobility, and Sleep (Disruption) (PADIS) Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med* 2018 (in press)
3. Walsh TS, Kydonaki K, Antonelli J, et al.: Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4:807–817
4. Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, et al.: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42:e791–5
5. 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
6. Kamdar BB, Yang J, King LM, et al.: Developing, implementing, and evaluating a multifaceted quality improvement intervention to promote sleep in an ICU. *Am J Med Qual* 2014; 29:546–554
7. 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:S116–27
8. Hoyer EH, Friedman M, Lavezza A, et al.: Promoting mobility and reducing length of stay in hospitalized general medicine patients: A quality-improvement project. *J Hosp Med* 2016; 11:341–347
9. 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
10. Selva A, Sanabria AJ, Pequeño S, et al.: Incorporating patients' views in guideline development: a systematic review of guidance documents. *J Clin Epidemiol* 2017; 88:102–112

11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al.: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353:i2089
13. Devlin JW, Skrobik Y, Rochweg B, et al: Methodological innovation in creating clinical practice guidelines: insights from the 2018 SCCM Pain, Agitation (Sedation), Delirium, Immobility and Sleep (Disruption) Guideline Effort. *Crit Care Med (in press)*
14. Joint Commission: New and revised standards related to pain assessment and management. https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint_Commission_Enhances_Pain_Assessment_and_Management_Requirements_for_Accredited_Hospitals1.PDF (assessed January 5 2018)
15. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al.: A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858–860
16. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, et al.: Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:39–47
17. Loeser JD, Treede R-D: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137:473–477
18. Pain: clinical manual for nursing practice Pain: clinical manual for nursing practice Margo McCaffery Alexander Beebe Mosby Yearbook UK £17.25 0 7234 1992 2. *Nurs Stand* 1994; 9:55
19. Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain., et al.: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
20. Vervest AC, Schimmel GH: Taxonomy of pain of the IASP. *Pain* 1988; 34:318–321
21. 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
22. 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
23. 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
24. Macintyre PE, Huxtable CA, Flint SLP, et al.: Costs and consequences: a review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:558–574
25. Yi P, Pryzbylkowski P: Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med* 2015; 16 Suppl 1:S32–6
26. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al.: Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: a multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105–117
27. Puntillo K, Weiss SJ: Pain: its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. *Nurs Res* 1994; 43:31–36
28. Al Sutari MM, Abdalrahim MS, Hamdan-Mansour AM, et al.: Pain among mechanically ventilated patients in critical care units. *J Res Med Sci* 2014; 19:726–732
29. Navarro-García MA, Marín-Fernández B, de Carlos-Alegre V, et al.: Preoperative mood disorders in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and postoperative morbidity in the intensive care unit. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2011; 64:1005–1010
30. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al.: Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med* 1996; 24:1953
31. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al.: Detecting pain in traumatic brain injured patients exposed to common procedures in the ICU: Typical or atypical behaviors. *Clin J Pain* 2014; 30:960–969
32. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, et al.: Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004; 32:421–427
33. Faigles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, et al.: Predictors and use of nonpharmacologic interventions for procedural pain associated with turning among hospitalized adults. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:85–93
34. Stotts NA, Puntillo K, Bonham Morris A, et al.: Wound care pain in hospitalized adult patients. *Heart Lung* 2004; 33:321–332
35. Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, et al.: Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? [Internet]. *Acute Pain* 2007; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1366007107001258>
36. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, et al.: Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10:252–259
37. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al.: Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:20–27
38. Puntillo K, Gélinas C, Chanques G: Next steps in ICU pain research [Internet]. *Intensive Care Med* 2017; 43(9):1386-88
39. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, et al.: The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010; 151:711–721
40. Gélinas C: Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:298–303
41. Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, et al.: Validity and sensitivity of 6 pain scales in critically ill, intubated adults. *Am J Crit Care* 2015; 24:514–523
42. Karahan A, Ersayın A, Yıldırım F, et al.: Comparison of three rating scales for assessing pain intensity in an intensive care unit. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 20:050–055
43. Gélinas C: The Faces Pain Thermometer: a new tool for critically ill adults. *Perspect Infirm* 2007; 4:12–20
44. Gélinas C, Klein K, Naidech A, et al.: Pain, sedation, and delirium management in the neurocritically ill: Lessons learned from recent research. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:236–243
45. Terai T, Yukioka H, Asada A: Pain evaluation in the intensive care unit: observer-reported faces scale compared with self-reported visual analog scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:147–151
46. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, et al.: Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care* 2013; 22:412–422
47. Paulson-Conger M, Leske J, Maidl C, et al.: Comparison of two pain assessment tools in nonverbal critical care patients. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:218–224
48. Gélinas C, Puntillo KA, Levin P, et al.: The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: a validation study in 28 countries. *Pain* 2017; 158:811–821
49. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al.: Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. *Nurs Crit Care* 2013; 18:307–318
50. Dehghani H, Tavangar H, Ghandehari A: Validity and reliability of behavioral pain scale in patients with low level of consciousness due to head trauma hospitalized in intensive care unit. *Arch Trauma Res* 2014; 3:e18608
51. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al.: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multi-institutional study. *Crit Care Med* 2013; 41:2002–2007
52. Echegaray-Benites C, Kapoustina O, Gélinas C: Validation of the use of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) with brain surgery patients in the neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30:257–265
53. Joffe AM, McNulty B, Boitor M, et al.: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in brain-injured critically ill adults. *J Crit Care* 2016; 36:76–80

54. Lee J, Jung J, Noh JS, et al.: Perioperative psycho-educational intervention can reduce postoperative delirium in patients after cardiac surgery: a pilot study. *Int J Psychiatry Med* 2013; 45:143–158
55. Li Q, Wan X, Gu C, et al.: Pain assessment using the critical-care pain observation tool in Chinese critically ill ventilated adults. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48:975–982
56. Kwak E-M, Oh H: [Validation of a Korean translated version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) for ICU patients]. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42:76–84
57. Vázquez M, Pardavila M-I, Lucia M, et al.: Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011; 16:178–185
58. Nürnberg Damström D, Saboonchi F, Sackey PV, et al.: A preliminary validation of the Swedish version of the Critical-Care Pain Observation Tool in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:379–386
59. Liu Y, Li L, Herr K: Evaluation of Two Observational Pain Assessment Tools in Chinese Critically Ill Patients. *Pain Med* 2015; 16:1622–1628
60. Puntillo KA, Neuhaus J, Arai S, et al.: Challenge of assessing symptoms in seriously ill intensive care unit patients: can proxy reporters help? *Crit Care Med* 2012; 40:2760–2767
61. Bae KH, Jeong IS: [Pain perception of nurses and pain expression of patients in critical care units]. *J Korean Acad Nurs* 2014; 44:437–445
62. Desbiens NA, Mueller-Rizner N: How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients? *Crit Care Med* 2000; 28:1347–1352
63. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, et al.: Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005; 101:1470–1476
64. Arbour C, Gélinas C: Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:83–90
65. Boitor M, Martorella G, Arbour C, et al.: Evaluation of the preliminary effectiveness of hand massage therapy on postoperative pain of adults in the intensive care unit after cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:354–366
66. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, et al.: Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 2009; 35:2060–2067
67. Chen H-J, Chen Y-M: Pain assessment: validation of the physiologic indicators in the ventilated adult patient. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:105–111
68. Gélinas C, Arbour C: Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care* 2009; 24:628. e7–17
69. Gélinas C, Johnston C: Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007; 23:497–505
70. Kapoustina O, Echegaray-Benites C, Gélinas C: Fluctuations in vital signs and behavioural responses of brain surgery patients in the Intensive Care Unit: are they valid indicators of pain? *J Adv Nurs* 2014; 70:2562–2576
71. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al.: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29:2258–2263
72. Siffleet J, Young J, Nikolett S, et al.: Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007; 16:2142–2148
73. Young J, Siffleet J, Nikolett S, et al.: Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:32–39
74. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al.: Can fluctuations in vital signs be used for pain assessment in critically ill patients with a traumatic brain injury? *Pain Res Treat* 2014; 2014:175794
75. Hadjistavropoulos T, Craig KD: A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behav Res Ther* 2002; 40:551–570
76. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, et al.: Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2016; 11:e0147720
77. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, DeJong A, Carr J, Moinari N, Jaber S.: Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017;
78. Ben-Israel N, Kligler M, Zuckerman G, et al.: Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:659–668
79. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, et al.: Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24:472.e9–13
80. Lukaszewicz A-C, Dereu D, Gayat E, et al.: The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120:1297–1300
81. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, et al.: Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:R161
82. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al.: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380–96, table of contents
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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, table of contents
87. Payen J-F, Genty C, Mimoz O, et al.: Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 2013; 28:534. e7–12
88. Kim K, Kim W-J, Choi D-K, 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
89. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al.: Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106:336–343
90. Corbonnois G, Iohom G, Lazarescu C, et al.: Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e113–5
91. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, et al.: Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:555–558
92. Godier A, Babinet A, el Metaoua S, et al.: [A new cause of postoperative confusion syndrome: nefopam]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:538–539
93. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, et al.: Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 2016; 157:2854–2864
94. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al.: Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth* 2016; 63:311–325
95. 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
96. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al.: Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-con-

- trolled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95:1719–23, table of contents
97. 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; 101:220–5, table of contents
 98. Pesonen A, Suojäranta-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
 99. 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
 100. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, et al.: Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:541–546
 101. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al.: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009642
 102. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1182–1187
 103. Oberhofer D, Skok J, Neseck-Adam V: Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29:446–449
 104. Wick EC, Grant MC, Wu CL: Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg* 2017; 152:691–697
 105. Soriano SG: Neurotoxicity of ketamine: known unknowns. *Crit Care Med* 2012; 40:2518–2519
 106. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, et al.: 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
 107. 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
 108. Quenot J-P, 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
 109. Robinson BRH, 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 Acute Care Surg* 2008; 65:517
 110. 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
 111. Marshall J, Finn CA, Theodore AC: Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008; 36:427–433
 112. 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
 113. Broscious SK: Music: an intervention for pain during chest tube removal after open heart surgery. *Am J Crit Care* 1999; 8:410–415
 114. Chan MF: Effects of music on patients undergoing a C-clamp procedure after percutaneous coronary interventions: a randomized controlled trial. *Heart Lung* 2007; 36:431–439
 115. Cooke M, Chaboyer W, Schluter P, et al.: The effect of music on discomfort experienced by intensive care unit patients during turning: a randomized cross-over study. *Int J Nurs Pract* 2010; 16:125–131
 116. Chiasson AM, Linda Baldwin A, McLaughlin C, et al.: The effect of live spontaneous harp music on patients in the intensive care unit. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:428731
 117. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, et al.: Complementary alternative medical therapies for heart surgery patients: feasibility, safety, and impact. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:201–205
 118. Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al.: Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1380–1385
 119. Ahlers SJGM, van Gulik L, van Dongen EPA, et al.: Efficacy of an intravenous bolus of morphine 2.5 versus morphine 7.5 mg for procedural pain relief in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit: a randomised double-blind controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:417–426
 120. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra M-À, et al.: Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study. *Intensive Care Med* 2016; 42:183–191
 121. Akrofi M, Miller S, Colfar S, et al.: A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100:205–209
 122. Van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, et al.: The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2:22
 123. Bryden FM, McFarlane H, Tunstall ME, et al.: Isoflurane for removal of chest drains after cardiac surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:173–175
 124. Puntillo K, Ley SJ: Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal. *Am J Crit Care* 2004; 13:292–301; discussion 302; quiz 303–4
 125. Singh M, Gopinath R: Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:719–722
 126. Mosso-Vázquez JL, Gao K, Wiederhold BK, et al.: Virtual reality for pain management in cardiac surgery. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17:371–378
 127. Berger MM, Davadant M, Marin C, et al.: Impact of a pain protocol including hypnosis in major burns. *Burns* 2010; 36:639–646
 128. Asadzaker M, Fathizadeh A, Haidari A, et al.: The effect of foot and hand massage on postoperative cardiac surgery pain. *Indian J Nucl Med* 2011; 3:165–169
 129. Piotrowski MM, Paterson C, Mitchinson A, et al.: Massage as adjuvant therapy in the management of acute postoperative pain: a preliminary study in men. *J Am Coll Surg* 2003; 197:1037–1046
 130. Mitchinson AR, Kim HM, Rosenberg JM, et al.: Acute postoperative pain management using massage as an adjuvant therapy: a randomized trial. *Arch Surg* 2007; 142:1158–67; discussion 1167
 131. Jaber S, Bahloul H, Guétin S, et al.: Effects of music therapy in intensive care unit without sedation in weaning patients versus non-ventilated patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:30–38
 132. Özer N, Karaman Özlü Z, Arslan S, et al.: Effect of music on postoperative pain and physiologic parameters of patients after open heart surgery. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:20–28
 133. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, et al.: Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:2335–2344
 134. Gorji HM, Nesami BM, Ayyasi M, et al.: Comparison of ice packs application and relaxation therapy in pain reduction during chest tube removal following cardiac surgery. *N Am J Med Sci* 2014; 6:19–24
 135. Sauls J: The use of ice for pain associated with chest tube removal. *Pain Manag Nurs* 2002; 3:44–52
 136. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al.: What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105:151–157
 137. Houston S, Jesurum J: The quick relaxation technique: effect on pain associated with chest tube removal. *Appl Nurs Res* 1999; 12:196–205
 138. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR: Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006; 35:269–276
 139. Aday AW, Dell'orfano 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

140. Awissi D-K, 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
141. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, et al.: A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med* 2013; 41:2610–2617
142. Degrado JR, Anger KE, Szumita PM, et al.: Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J Pain Res* 2011; 4:127–134
143. Diby M, Romand J-A, 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
144. 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
145. Erdek MA, Pronovost PJ: Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:59–64
146. 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
147. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al.: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
148. 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
149. Sneyers B, Laterre P-F, Perreault MM, et al.: Current practices and barriers impairing physicians' and nurses' adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit—a national survey. *Crit Care* 2014; 18:655
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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:R200–10
154. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al.: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8:R268–80
155. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al.: 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
156. 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
157. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al.: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
158. 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
159. 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
160. 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
161. 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
162. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI: Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72:1881–1916
163. MacKenzie M, Hall R: Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anaesth* 2017; 64:45–64
164. Treggiari MM, Romand J-A, Yanez ND, et al.: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527–2534
165. 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
166. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al.: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
167. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
168. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al.: Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:1983–1991
169. Bugedo 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
170. Treggiari M: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:349–350
171. Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, et al.: Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R156
172. 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
173. 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.e1–8
174. Samuelson KAM, Lundberg D, Fridlund B: Light versus heavy sedation during mechanical ventilation after oesophagectomy—a pilot experimental study focusing on memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1116–1123
175. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al.: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39:910–918
176. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, et al.: Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015; 19:197
177. Shehabi Y, Bellomo R, Kadisman S, et al.: Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2018 (ahead of press March 1)
178. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al.: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326–1332
179. Mehta S, Burry L, Cook D, et al.: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
180. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, et al.: Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12:R70
181. Nassar Junior AP, Park M: Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care* 2014; 4:14

182. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, et al.: The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16:521–526
183. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al.: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 1987; 294:397–400
184. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, et al.: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 1990; 45:322–326
185. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al.: The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1990; 16:312–316
186. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S: Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:142–147
187. Searle NR, Côté S, Taillefer J, et al.: Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:629–635
188. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al.: Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 2001; 86:68–76
189. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, et al.: Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol versus midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs* 2008; 17:1510–1517
190. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Murari T, et al.: A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:110–119
191. 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
192. 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
193. 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
194. 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
195. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al.: Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28:3612–3619
196. 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
197. 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
198. 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
199. 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
200. 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
201. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al.: Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151–1159
202. 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:GC04–7
203. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al.: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151–1160
204. 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
205. Xu JB, Wang YZ, Shi QS: A combined protocol for dexmedetomidine used in prolonged sedation in intensive care unit. *Modern Medicine Journal of China* 2012; 14:20–22
206. Herr DL, Sum-Ping STJ, 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
207. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al.: Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified delphi consensus study. *Crit Care Med* 2017; 45:1001–1010
208. Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al.: A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. *Neurocrit Care* 2009; 11:20–27
209. Yang KS, Habib AS, Lu M, et al.: A prospective evaluation of the incidence of adverse events in nurse-administered moderate sedation guided by sedation scores or Bispectral Index. *Anesth Analg* 2014; 119:43–48
210. Mahmood S, Parchani A, El-Menyar A, et al.: Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients. *Surg Neurol Int* 2014; 5:141
211. Fraser GL, Riker RR: Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy* 2005; 25:19S–27S
212. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al.: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294–1298
213. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, et al.: Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499–1504
214. Walder B, Suter PM, Romand JA: Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2001; 27:107–114
215. Frenzel D, Greim C-A, Sommer C, et al.: Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28:178–183
216. Mondello E, Siliotti R, Noto G, et al.: Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002; 17:271–277
217. Nasraway SA SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, et al.: How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30:1483–1487
218. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, et al.: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:18–22
219. de Wit M, Epstein SK: Administration of sedatives and level of sedation: comparative evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care* 2003; 12:343–348
220. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al.: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983–2991
221. Doi M, Morita K, Mantzaridis H, et al.: Prediction of responses to various stimuli during sedation: a comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31:41–47
222. Tonner PH, Wei C, Bein B, et al.: Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33:580–584
223. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, et al.: Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:46–52
224. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et al.: Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Mi-nerva Anesthesiol* 2006; 72:329–336

225. Turkmen A, Altan A, Turgut N, et al.: The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:300–304
226. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, et al.: Comparing entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput* 2007; 21:295–302
227. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, et al.: Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:348–356
228. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Bieri C, et al.: Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: an observational study. *Crit Care* 2008; 12:R119
229. Lu C-H, Ou-Yang H-Y, Man K-M, et al.: Relative reliability of the auditory evoked potential and Bispectral Index for monitoring sedation level in surgical intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:553–559
230. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, et al.: Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in the intensive care unit. *Heart Lung* 2009; 38:336–345
231. Trouiller P, Fangio P, Paugam-Burtz C, et al.: Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2096–2104
232. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, et al.: Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010; 24:394–398
233. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al.: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36:2081–2089
234. Ogilvie MP, Pereira BMT, Ryan ML, et al.: Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients. *J Trauma* 2011; 71:1415–1421
235. LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC, et al.: Bispectral index values, sedation-agitation scores, and plasma Lorazepam concentrations in critically ill surgical patients. *Am J Crit Care* 2012; 21:99–105
236. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, et al.: Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:660–666
237. Paliwal B, Rai P, Kamal M, et al.: Comparison between dexmedetomidine and propofol with validation of bispectral index for sedation in mechanically ventilated intensive care patients. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:UC01–5
238. Prottengeier J, Moritz A, Heinrich S, et al.: Sedation assessment in a mobile intensive care unit: a prospective pilot-study on the relation of clinical sedation scales and the bispectral index. *Crit Care* 2014; 18:615
239. Wang Z-H, Chen H, Yang Y-L, et al.: Bispectral index can reliably detect deep sedation in mechanically ventilated patients: a prospective multicenter validation study. *Anesth Analg* 2017; 125:176–183
240. Regulations C of F: Conditions of Participation for Hospitals (42 CFR 482). 2011;
241. Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, et al.: Patient comfort in the intensive care unit: A multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15:213–219
242. Benbenbishty J, Adam S, Endacott R: Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:241–245
243. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, et al.: Predictors of agitation in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2014; 23:414–423
244. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, et al.: Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth* 2014; 61:619–630
245. Chang L-Y, Wang K-WK, Chao Y-F: Influence of physical restraint on unplanned extubation of adult intensive care patients: a case-control study. *Am J Crit Care* 2008; 17:408–15; quiz 416
246. Choi E, Song M: Physical restraint use in a Korean ICU. *J Clin Nurs* 2003; 12:651–659
247. Curry K, Cobb S, Kutash M, et al.: Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17:45–51; quiz 52
248. Happ MB, Roesch T, Kagan SH: Communication needs, methods, and perceived voice quality following head and neck surgery: a literature review. *Cancer Nurs* 2004; 27:1–9
249. Kandeel NA, Attia AK: Physical restraints practice in adult intensive care units in Egypt. *Nurs Health Sci* 2013; 15:79–85
250. Krüger C, Mayer H, Haastert B, et al.: Use of physical restraints in acute hospitals in Germany: a multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2013; 50:1599–1606
251. Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, et al.: Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an African intensive care setting: an observational multicenter study. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015:491780
252. Langley G, Schmolgruber S, Egan A: Restraints in intensive care units—A mixed method study. *Intensive Crit Care Nurs* 2011/4; 27:67–75
253. Liu J-J, Chou F-H, Yeh S-H: Basic needs and their predictors for intubated patients in surgical intensive care units. *Heart Lung* 2009; 38:208–216
254. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, et al.: Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R58
255. Martin B, Mathisen L: Use of physical restraints in adult critical care: a bicultural study. *Am J Crit Care* 2005; 14:133–142
256. Martín Iglesias V, Pontón Soriano C, Quintián Guerra MT, et al.: [Mechanical restraint: its use in intensive cares]. *Enferm Intensiva* 2012; 23:164–170
257. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43:557–566
258. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, et al.: Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1260–1265
259. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al.: Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13:R77
260. Vance DL: Effect of a treatment interference protocol on clinical decision making for restraint use in the intensive care unit: a pilot study. *AACN Clin Issues* 2003; 14:82–91
261. van der Kooi AW, Peelen LM, Rajmakers RJ, et al.: Use of physical restraints in dutch intensive care units: A prospective multicenter study. *Am J Crit Care* 2015; 24:488–495
262. Akansel N: Physical restraint practices among ICU nurses in one university hospital in weastern Turkey [Internet]. 2014; Available from: <http://hypatia.teiath.gr/xmlui/handle/11400/1187>
263. Leith BA: Canadian critical care nurses and physical restraints. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999; 10:10–14
264. Minnick AF, Fogg L, Mion LC, et al.: Resource clusters and variation in physical restraint use. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39:363–370
265. Turgay AS, Sari D, Genc RE: Physical restraint use in Turkish intensive care units. *Clin Nurse Spec* 2009; 23:68
266. Yönt GH, Korhan EA, Dizer B, et al.: Examination of ethical dilemmas experienced by adult intensive care unit nurses in physical restraint practices. *Holist Nurs Pract* 2014; 28:85–90
267. Ismaeil MF, El-Shahat HM, El-Gammal MS, et al.: Unplanned versus planned extubation in respiratory intensive care unit, predictors of outcome. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014/1; 63:219–231
268. Rose L, Burry L, Mallick R, et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults. *J Crit Care* 2016; 31:31–35
269. Minnick A, Leipzig RM, Johnson ME: Elderly patients' reports of physical restraint experiences in intensive care units. *Am J Crit Care* 2001; 10:168–171
270. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al.: Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41:405–413
271. Yeh S-H, Hsiao C-Y, Ho T-H, et al.: The effects of continuing education in restraint reduction on novice nurses in intensive care units. *J Nurs Res* 2004; 12:246–256

272. Michaud CJ, Thomas WL, McAllen KJ: Early Pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: a retrospective study. *Ann Pharmacother* 2014; 48:328-334
273. Titsworth WL, Hester J, Correia T, et al.: The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg* 2012; 116:1379-1388
274. 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
275. 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
276. Slooter AJC, Van De Leur RR, Zaal IJ: Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol* 2017; 141:449-466
277. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al.: The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 43(9): 1329-1339
278. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al.: A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43:40-47
279. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, et al.: Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013; 257:1160-1167
280. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, et al.: Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344:e420
281. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, et al.: Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:361-369
282. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al.: Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:1048-1056
283. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al.: Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014; 42:1024-1036
284. Andrews L, Silva SG, Kaplan S, et al.: Delirium monitoring and patient outcomes in a general intensive care unit. *Am J Crit Care* 2015; 24:48-56
285. Bigatello LM, Amirfarzan H, Haghighi AK, et al.: Effects of routine monitoring of delirium in a surgical/trauma intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:876-883
286. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, et al.: Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 13:R131
287. Reade MC, Eastwood GM, Peck L, et al.: Routine use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) by bedside nurses may underdiagnose delirium. *Crit Care Resusc* 2011; 13:217-224
288. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al.: Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2721-4; quiz 2725
289. Han JH, Eden S, Shintani A, et al.: Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Acad Emerg Med* 2011; 18:451-457
290. van Eijk MMJ, van Marum RJ, Klijn IAM, et al.: Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881-1885
291. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al.: Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33:1199-1205
292. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al.: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276-1280
293. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al.: Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161:2467-2473
294. Grossmann FF, Hasemann W, Graber A, et al.: Screening, detection and management of delirium in the emergency department - a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: the modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22:19
295. Svenningsen H, Egerod I, Dreyer P: Strange and scary memories of the intensive care unit: a qualitative, longitudinal study inspired by Ricoeur's interpretation theory. *J Clin Nurs* 2016; 25:2807-2815
296. Bélanger L, Ducharme F: Patients' and nurses' experiences of delirium: a review of qualitative studies. *Nurs Crit Care* 2011; 16:303-315
297. Granberg A, Engberg IB, Lundberg D: Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome. Part II. *Intensive Crit Care Nurs* 1999; 15:19-33
298. Granberg A, Bergbom Engberg I, Lundberg D: Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome. Part I. *Intensive Crit Care Nurs* 1998; 14:294-307
299. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A: The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43:183-194
300. Storli SL, Lindseth A, Asplund K: A journey in quest of meaning: a hermeneutic-phenomenological study on living with memories from intensive care. *Nurs Crit Care* 2008; 13:86-96
301. Gélinas C, Bérubé M, Chevrier A, Pun BT, Ely EW, Skrobik Y, et al.: Delirium assessment tools in adult critically ill: a psychometric analysis and systematic review. *Crit Care Nurse* 2018; 38(1): 38-49.
302. Riker RR, Fugate JE: Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care*. 2014; 21 (Suppl 2):S27-37.
303. Nisijima K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: a single-center study in Japan. *Heart Lung* 2016;45(1):15-20.
304. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al.: The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: a novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:851-857
305. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, et al.: Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:378
306. Marshall J, Herzig SJ, Howell MD, et al.: Antipsychotic utilization in the intensive care unit and in transitions of care. *J Crit Care* 2016; 33:119-124
307. Herzig SJ, Rothberg MB, Guess JR, et al.: Antipsychotic medication utilization in nonpsychiatric hospitalizations. *J Hosp Med* 2016; 11:543-549
308. Botha JA, Mudholkar P: The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2004; 6:253-257
309. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al.: Implementation of the critical-care pain observation tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: a before and after study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48:1495-1504
310. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al.: How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1974-1981
311. Luetz A, Weiss B, Boettcher S, et al.: Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* 2016; 35:168-173
312. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al.: Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:658-665
313. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, et al.: Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39:2171-2179

314. Gusmao-Flores D, Martins JCS, Amorin D, et al.: Tools for diagnosing delirium in the critically ill: is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive Care Med* 2014; 40:137–138
315. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, et al.: Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:288–293
316. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–1762
317. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al.: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306–1316
318. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al.: Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R125
319. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al.: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513–1520
320. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al.: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892–1900
321. Lat I, McMillian W, Taylor S, et al.: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1898–1905
322. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al.: Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1331–1337
323. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, et al.: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375–81
324. Alexander SA, Ren D, Gunn SR, et al.: Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. *Am J Crit Care* 2014; 23:49–57
325. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al.: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:955–962
326. Mu D-L, Wang D-X, Li L-H, et al.: High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R238
327. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al.: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66–73
328. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, et al.: Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2013; 43:2657–2671
329. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, et al.: Long-term mental health problems after delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1808–1813
330. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al.: Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2:369–379
331. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al.: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R28
332. Patel MB, Jackson JC, Morandi A, et al.: Incidence and risk factors for intensive care unit-related post-traumatic stress disorder in veterans and civilians. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1373–1381
333. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission—a multicentre cohort study. *J Clin Nurs* 2007; 16:1669–1677
334. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AWM, et al.: Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112–118
335. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Patients' dreams in ICU: recall at two years post discharge and comparison to delirium status during ICU admission. A multicentre cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:264–273
336. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, et al.: Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2009; 18:3349–3357
337. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al.: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311–2318
338. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, et al.: Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: a multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 2014; 29:472.e1–5
339. Caruso P, Guardian L, Tiengo T, et al.: ICU architectural design affects the delirium prevalence: a comparison between single-bed and multibed rooms. *Crit Care Med* 2014; 42:2204–2210
340. Guillaumondegui OD, Richards JE, Ely EW, et al.: Does hypoxia affect intensive care unit delirium or long-term cognitive impairment after multiple trauma without intracranial hemorrhage? *J Trauma* 2011; 70:910–915
341. Mardani D, Bigdelian H: Predictors and clinical outcomes of postoperative delirium after administration of dexamethasone in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Int J Prev Med* 2012; 3:420–427
342. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, et al.: Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33:1007–1013
343. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust Crit Care* 2005; 18:6
344. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al.: Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146:295–300
345. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al.: Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14:R210
346. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al.: Delirium in postoperative non-ventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012; 2:51
347. Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al.: Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:639–646
348. Simons KS, Workum JD, Slooter AJC, et al.: Effect of preadmission sunlight exposure on intensive care unit-acquired delirium: a multicenter study. *J Crit Care* 2014; 29:283–286
349. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, et al.: The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14:R146
350. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y: Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36:634–636
351. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al.: Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27:1297–1304
352. Lin S-M, Huang C-D, Liu C-Y, et al.: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008; 23:372–379
353. Balas MC, Happ MB, Yang W, et al.: Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. *Chest* 2009; 135:18–25
354. Balas MC, Chaperon C, Sisson JH, et al.: Transitions experienced by older survivors of critical care. *J Gerontol Nurs* 2011; 37:14–25; quiz 26–7
355. Marquis F, Quimet S, Riker R, et al.: Individual delirium symptoms: do they matter? *Crit Care Med* 2007; 35:2533–2537
356. Abraham CM, Obremskey WT, Song Y, et al.: Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:2382–2389
357. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, et al.: Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 2013; 17:R257
358. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, et al.: Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42:369–377

359. Norman BC, Jackson JC, Graves JA, et al.: Employment outcomes after critical illness: an analysis of the bringing to light the risk factors and incidence of neuropsychological dysfunction in ICU survivors cohort. *Crit Care Med* 2016; 44:2003–2009
360. Svenningsen H, Tønnesen EK, Videbech P, et al.: Intensive care delirium - effect on memories and health-related quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs* 2014; 23:634–644
361. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, et al.: Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27:212–217
362. Veiga D, Luis C, Parente D, et al.: Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62:469–483
363. Lin S-M, Liu C-Y, Wang C-H, et al.: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2254–2259
364. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, et al.: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1092–1097
365. Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C, et al.: The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6652
366. Wang W, Li H-L, Wang D-X, et al.: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731–739
367. Prakanrattana U, Prapairakool S: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:714–719
368. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, et al.: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388:1893–1902
369. van den Boogard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al.: Effect of prophylactic haloperidol on survival among critically ill adults at high risk for delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(7):680-690
370. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW: Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(9):1147-1156
371. Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al.: Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:666–673
372. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, et al.: Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest* 2011; 140:580–585
373. Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, et al.: Statin and its association with delirium in the medical ICU. *Crit Care Med* 2017; 45(9):1515-1522
374. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al.: High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:877–888
375. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al.: Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390:267–275
376. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, et al.: Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am J Crit Care* 2017; 26:447-455
377. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, et al.: Preventing ICU subsyndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44:583–591
378. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116:987–997
379. Devlin JW, Smithburger P, Kane JM, et al.: Intended and unintended consequences of constraining clinician prescribing: the case of antipsychotics. *Crit Care Med* 2016; 44:1805–1807
380. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al.: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428–437
381. 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
382. 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
383. 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
384. 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
385. Page VJ, Casarin A, Ely EW, et al.: Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 1(7): 515-523
386. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al.: 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
387. Ono H, Taguchi T, Kido Y, et al.: The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:158–166
388. Taguchi T, Yano M, Kido Y: Influence of bright light therapy on postoperative patients: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:289–297
389. Simons KS, Laheij RJF, van den Boogaard M, et al.: Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4:194–202
390. Black P, Boore JRP, Parahoo K: The effect of nurse-facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs* 2011; 67:1091–1101
391. 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
392. 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
393. Moon K-J, Lee S-M: The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015; 52:1423–1432
394. Colombo R, Corona A, Praga F, et al.: A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:1026–1033
395. Hanison J, Conway D: A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015; 11:4(1)
396. 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
397. Denehy L, Lanphere J, Needham DM: Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017; 43:86–90
398. 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
399. 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
400. 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
401. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, et al.: Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1214–1224

402. 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;R20
403. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al.: The research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43:1270-1281
404. World Health Organization: Rehabilitation: key for health in the 21st century. World Health Organization; 2017.
405. Amidei C: Mobilisation in critical care: a concept analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28:73-81
406. Patman S, Sanderson D, Blackmore M: Physiotherapy following cardiac surgery: is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother* 2001; 47:7-16
407. 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
408. 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
409. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al.: Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010; 14:R74
410. Dantas CM, Silva PFDS, Siqueira FHT de, et al.: Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24:173-178
411. 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
412. Ali MS, Talwar D, Jain SK: The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56:13-19
413. Dong Z-H, Yu B-X, Sun Y-B, et al.: Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5:48-52
414. 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
415. 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
416. 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
417. 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. *Journal of the American Medical Association* 2016; 315:2694-2702
418. 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
419. 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
420. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al.: A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1145-1152
421. Burns KEA, 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
422. Stiller K, Phillips A, Lambert P: The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract* 2004; 20:175-185
423. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, et al.: Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *J Crit Care* 2010; 25:254-262
424. Kho ME, Damluji A, Zanni JM, et al.: Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in the intensive care unit: a case series. *J Crit Care* 2012; 27:219.e1-6
425. Berney S, Haines K, Skinner EH, et al.: Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Phys Ther* 2012; 92:1524-1535
426. Damluji A, Zanni JM, Manthey E, et al.: Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013; 28:535.e9-15
427. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al.: Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014; 29:395-400
428. Berney S, Skinner EH, Denehy L, et al.: Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc* 2009; 11:110
429. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al.: Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010; 38:2089-2094
430. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, et al.: Safety of patient mobilization and rehabilitation in the ICU: systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(5):766-777.
431. Fowlow B, Price P, Fung T: Ambulation after sheath removal: a comparison of 6 and 8 hours of bedrest after sheath removal in patients following a PTCA procedure. *Heart Lung* 1995; 24:28-37
432. Hildreth AN, Enniss T, Martin RS, et al.: Surgical intensive care unit mobility is increased after institution of a computerized mobility order set and intensive care unit mobility protocol: a prospective cohort analysis. *Am Surg* 2010; 76:818-822
433. Hanekom S, Louw QA, Coetzee AR: Implementation of a protocol facilitates evidence-based physiotherapy practice in intensive care units. *Physiotherapy* 2013; 99:139-145
434. Pires-Neto RC, Pereira AL, Parente C, et al.: Characterization of the use of a cycle ergometer to assist in the physical therapy treatment of critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:39-43
435. Dickinson S, Tschannen D, Shever LL: Can the use of an early mobility program reduce the incidence of pressure ulcers in a surgical critical care unit? *Crit Care Nurs Q* 2013; 36:127-140
436. Simini B: Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571-572
437. 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
438. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al.: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:809-818
439. Aurell J, Elmquist D: Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J* 1985; 290:1029-1032
440. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al.: Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:451-457
441. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464-468
442. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al.: Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:604-612
443. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, et al.: Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38:477-485
444. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al.: Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984-986
445. Benca RM, Quinlan J: Sleep and host defenses: a review. *Sleep* 1997; 20:1027-1037
446. Bryant PA, Trinder J, Curtis N: Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:457-467

447. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, et al.: Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:59–68
448. Beecroft JM, Ward M, Younes M, et al.: Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 2008; 34:2076–2083
449. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, et al.: Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013; 17:R46
450. Knauert MP, Yaggi HK, Redeker NS, et al.: Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43:445–452
451. Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X, et al.: Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically ill tracheostomized patients. *Crit Care Med* 2013; 41:1637–1644
452. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, et al.: Sleep continuity: a new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:628
453. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al.: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:708–715
454. Córdoba-Izquierdo A, Drouot X, Thille AW, et al.: Sleep in hypercapnic critical care patients under noninvasive ventilation: conventional versus dedicated ventilators. *Crit Care Med* 2013; 41:60–68
455. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1155–1162
456. Little A, Ethier C, Ayas N, et al.: A patient survey of sleep quality in the Intensive Care Unit. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:406–414
457. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, et al.: A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012; 13:7–14
458. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al.: The effect of ear-plugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012; 16:R73
459. 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
460. Elliott R, Rai T, McKinley S: Factors affecting sleep in the critically ill: an observational study. *J Crit Care* 2014; 29:859–863
461. Friese RS, Diaz-Arastia R, McBride D, et al.: Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007; 63:1210–1214
462. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al.: Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:1048–1054
463. Knauert MP, Malik V, Kamdar BB: Sleep and sleep disordered breathing in hospitalized patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:582–592
464. 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
465. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, et al.: Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011; 1:42
466. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, et al.: Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129:1468–1477
467. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al.: Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:392–400
468. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, et al.: Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1139–1147
469. Toublanc B, Rose D, Glérant J-C, et al.: Assist-control ventilation versus low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148–1154
470. 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
471. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, et al.: Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2013; 39:1040–1047
472. Andréjak C, Monconduit J, Rose D, et al.: Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med* 2013; 107:534–541
473. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al.: Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008; 36:1749–1755
474. Parthasarathy S, Friese RS, Ayas NT: Biological validity to sleep measurements during critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:705–706
475. RECHTSCHAFFEN, A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects [Internet]. *Public Health Service* 1968; [cited 2017 Aug 30] Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10023901533/>
476. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, et al.: Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med* 2013; 41:1958–1967
477. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al.: Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005; 128:2535–2545
478. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL: Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011; 18:897–900
479. Sutter R, Barnes B, Leyva A, et al.: Electroencephalographic sleep elements and outcome in acute encephalopathic patients: a 4-year cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21:1268–1275
480. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al.: Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1798–1805
481. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, et al.: Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32:66–74
482. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, et al.: Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:301–307
483. McKinley S, Fien M, Elliott R, et al.: Sleep and psychological health during early recovery from critical illness: an observational study. *J Psychosom Res* 2013; 75:539–545
484. Armutcu B, Celik T: Sleep quality of patients hospitalized in the coronary intensive care unit and the affecting factors. *International J of Caring Sciences* 2014; 7:324
485. Simpson T, Lee ER, Cameron C: Patients' perceptions of environmental factors that disturb sleep after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1996; 5:173–181
486. Nicolás A, Aizpitarte E, Iruarizaga A, et al.: Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2008; 13:25–33
487. Hofhuis JGM, Spronk PE, van Stel HF, et al.: Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:300–313
488. Ehlers VJ, Watson H, Moleki MM: Factors contributing to sleep deprivation in a multidisciplinary intensive care unit in South Africa. *Curationis* 2013; 36:E1–8
489. Yinnon AM, Ilan Y, Tadmor B, et al.: Quality of sleep in the medical department. *Br J Clin Pract* 1992; 46:88–91
490. Uğraş GA, Oztekin SD: Patient perception of environmental and nursing factors contributing to sleep disturbances in a neurosurgical intensive care unit. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:299–308
491. Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, et al.: Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 17:42–55
492. Frisk U, Nordström G: Patients' sleep in an intensive care unit—patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs* 2003; 19:342–349

493. Zhang L, Sha YS, Kong QQ, et al.: Factors that affect sleep quality: perceptions made by patients in the intensive care unit after thoracic surgery. *Support Care Cancer* 2013; 21:2091–2096
494. Fanfulla F, Ceriana P, D'Artavilla Lupo N, et al.: Sleep disturbances in patients admitted to a step-down unit after ICU discharge: the role of mechanical ventilation. *Sleep* 2011; 34:355–362
495. Parthasarathy S, Tobin MJ: Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423–1429
496. Zhang W-Y, Wu W-L, Gu J-J, et al.: Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30:606–612
497. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, et al.: Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res* 2014; 190:280–288
498. Duclos C, Dumont M, Blais H, et al.: Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28:472–482
499. Van den Broecke S, Jobard O, Montalescot G, et al.: Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. *Sleep Med* 2014; 15:1539–1546
500. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al.: Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19:938–941
501. Mistraletti G, Taverna M, Sabbatini G, et al.: Actigraphic monitoring in critically ill patients: preliminary results toward an “observation-guided sedation.” *J Crit Care* 2009; 24:563–567
502. BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A: Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med* 2005; 99:718–725
503. Buckle P, Pouliot Z, Millar T, et al.: Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest* 1992; 102:288–291
504. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL: Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas* 2000; 8:131–144
505. Fontaine DK: Measurement of nocturnal sleep patterns in trauma patients. *Heart Lung* 1989; 18:402–410
506. Edwards GB, Schuring LM: Pilot study: validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 1993; 2:125–131
507. Kamdar BB, Shah PA, King LM, et al.: Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care* 2012; 21:261–269
508. Bridoux A, Thille AW, Quentin S, et al.: Sleep in ICU: atypical sleep or atypical electroencephalography? *Crit Care Med* 2014; 42:e312–3
509. Cho M-Y, Min ES, Hur M-H, et al.: Effects of aromatherapy on the anxiety, vital signs, and sleep quality of percutaneous coronary intervention patients in intensive care units. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:381381
510. Lytle J, Mwatha C, Davis KK: Effect of lavender aromatherapy on vital signs and perceived quality of sleep in the intermediate care unit: a pilot study. *Am J Crit Care* 2014; 23:24–29
511. Chen J-H, Chao Y-H, Lu S-F, et al.: The effectiveness of valerian acupressure on the sleep of ICU patients: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* 2012; 49:913–920
512. Su C-P, Lai H-L, Chang E-T, et al.: A randomized controlled trial of the effects of listening to non-commercial music on quality of nocturnal sleep and relaxation indices in patients in medical intensive care unit. *J Adv Nurs* 2013; 69:1377–1389
513. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, et al.: Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112:89–95
514. Jones C, Dawson D: Eye masks and earplugs improve patient's perception of sleep. *Nurs Crit Care* 2012; 17:247–254
515. Richardson A, Allsop M, Coghill E, et al.: Earplugs and eye masks: do they improve critical care patients' sleep? *Nurs Crit Care* 2007; 12:278–286
516. 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
517. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, et al.: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17:71–76
518. 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
519. Erland LAE, Saxena PK: Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:275–281
520. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al.: Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:397–403
521. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, et al.: Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on duration of stay in the ICU: a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2018 (ahead of press March 28)
522. Wu X-H, 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
523. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al.: Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38:1982–1989
524. 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
525. 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
526. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al.: Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15:31–45
527. Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, Chen XY, Zhang YH: Effects of earplugs and eye maskson nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Critical Care* 2010; 14: R66.
528. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, Liang SY, Tung HH: Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients sleep quality in a surgical intensive care unit. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 20:396–407
529. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S: The effect of a multi-component multi-disciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:450–9
530. Ahn HS, Kim HJ: Development and implementation of clinical practice guidelines: current status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27 Suppl:S55–60
531. Grol R: Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001; 39:1146–54
532. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al.: Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318:527–530
533. Nuckols TK, Lim Y-W, Wynn BO, et al.: Rigorous development does not ensure that guidelines are acceptable to a panel of knowledgeable providers. *J Gen Intern Med* 2008; 23:37–44
534. Mehta S, Burns KEA, Machado FR, et al.: Gender parity in critical care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:425–429
535. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, et al.: Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg* 2010; 111:444–450
536. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al.: The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:1105–1122
537. Scotts A: Minimizing mistakes and embracing uncertainty. *PLoS Med* 2015; 2:e272
538. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, et al.: Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012; 7:62