



# Recomendaciones de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva para la Analgesia, Sedación, Delirium y Bloqueo Neuromuscular en Pacientes Críticos Médico-Quirúrgicos Adultos

Dr. Eduardo Tobar<sup>1</sup>, EU. Verónica Rojas<sup>1,9</sup>, TO. Evelyn Álvarez<sup>2</sup>, Dr. Carlos Romero<sup>1</sup>, EU. Idalia Sepúlveda<sup>3</sup>, QF. Marcial Cariqueo<sup>1</sup>, Dr. Felipe Martínez<sup>4,5</sup>, TO. Rolando Aranda<sup>1,6</sup>, Dr. Juan Eduardo Sánchez<sup>7</sup>, Klg. Félix Vidal<sup>1,6</sup>, Dr. Guillermo Bugedo<sup>8</sup>.

## RESUMEN

Los pacientes críticos habitualmente desarrollan dolor y ansiedad debido a su condición clínica y/o por las intervenciones y procedimientos necesarios para su atención, por esta razón la administración de analgésicos e hipnóticos es frecuente en la UPC. El empleo de una estrategia apropiada para el uso de la analgesia y sedación ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos. El uso de bloqueadores neuromusculares tiene el potencial de ofrecer beneficios a pacientes críticos bien seleccionados; no obstante, pueden asociarse a debilidad muscular adquirida en la UCI. El delirium tiene una alta incidencia en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, y es un predictor independiente de resultados adversos a corto y largo plazo. Las estrategias de prevención y su identificación precoz pueden ofrecer una oportunidad para mejorar la evolución de los pacientes.

En consideración a la trascendencia de este importante tópico, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) se propuso desarrollar un documento operativo con sugerencias y recomendaciones prácticas aplicables a nuestra población. Estas sugerencias y recomendaciones se realizaron en base a un análisis estructurado de la evidencia disponible, otras guías publicadas sobre el tema y la experiencia de un grupo multidisciplinario de profesionales de los cuidados críticos.

**Palabras claves:** analgesia, dolor, sedación, delirium, bloqueo neuromuscular, pacientes críticos.

## ABSTRACT

Critically ill patients usually develop pain and anxiety due to their clinical condition and the procedures necessary for their care, for this reason the administration of analgesics and hypnotics is frequent at the Intensive Care Unit (ICU). The use of an appropriate strategy for the use of analgesia and sedation has been shown to improve clinical outcomes. The use of neuromuscular blockers has the potential to offer benefits to well-selected critical patients; however, they can be associated with ICU acquired weakness. Delirium has a high incidence in critically ill patients on mechanical ventilation, and is an independent predictor of short and long-term adverse results. Prevention strategies and their early identification can offer an opportunity to improve the outcome of patients.

In consideration of the importance of this topic, the "Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI)" has proposed to develop an operative document with suggestions and practical recommendations feasible to apply in our population. These suggestions and recommendations have been made based on a structured analysis of the available evidence, other published guidelines on the subject and the experience of a multidisciplinary group of critical care professionals.

**Key words:** analgesia, pain, sedation, delirium, neuromuscular blockade, critically ill patient.

1 Unidad de Pacientes Críticos, Departamento de Medicina Interna Norte, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2 Escuela de Terapia Ocupacional, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central de Chile.

3 Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes.

4 Unidad de Cuidados Intensivos Generales, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

5 Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar.

6 Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico Universidad de Chile

7 Unidad de Pacientes Críticos, Hospital San Juan de Dios.

8 Departamento de Medicina Intensiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

9 Proyecto Internacional de Investigación para la Humanización de los Cuidados Intensivos, Proyecto HUCI, España.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos experimentan frecuentemente dolor y ansiedad o angustia como consecuencia de su padecimiento <sup>(1,2)</sup> El dolor genera múltiples alteraciones, entre ellas: respuestas psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendocrinas; ansiedad, insomnio, desorientación, agitación y delirium. La activación del sistema nervioso simpático se traduce en taquicardia, aumento del consumo de oxígeno a nivel miocárdico, disminución del peristaltismo, aumento del catabolismo proteico e inmunodepresión por liberación de hormonas como el cortisol y glucagón, que pueden provocar mayor morbilidad e incluso mortalidad <sup>(3)</sup>. En este contexto, la administración de analgésicos e hipnóticos es fundamental para garantizar su confort y tolerancia a diversos procedimientos, como intubación endotraqueal, instalación de accesos vasculares, succión a través del tubo endotraqueal, manipulación de drenajes, cambios de posición, etc., así como para facilitar el monitoreo de la mecánica ventilatoria y asegurar una ventilación mecánica (VM) protectora. El empleo de una estrategia apropiada para el uso de analgésicos e hipnóticos ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos en los pacientes críticos <sup>(3,4)</sup>

Los bloqueadores neuromusculares (BNM), son fármacos que han sido empleados en pacientes críticos sometidos a VM desde hace varias décadas <sup>(5)</sup> sin embargo, su empleo originalmente estuvo motivado por la deficiente versatilidad de los ventiladores mecánicos de la época, lo que en su momento se tradujo en un empleo poco selectivo que estuvo asociado a malos desenlaces. La administración de BNM en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado a severo puede reducir las asincronías paciente-ventilador y evitar el daño inducido por la VM. Los BNM también se han empleado como una intervención coadyuvante en síndrome compartimental del abdomen, estado asmático, escalofríos asociados a hipotermia terapéutica y para reducir la presión intracraneana (PIC), entre otras. Los BNM tienen el potencial de impactar positiva o negativamente el desenlace de los pacientes críticos, por lo que cobra especial relevancia establecer con claridad los escenarios clínicos en que la evidencia respalda su utilidad.

El delirium es un desorden de la esfera neurocognitiva que expresa una disfunción cerebral aguda, y que es definido como un cambio fluctuante en el estado mental de base, deterioro de la atención, pensamiento

desorganizado y/o alteración de la conciencia <sup>(6)</sup>. La causa exacta por la cual algunos pacientes desarrollan delirium no es del todo conocida; sin embargo, varias teorías han sido postuladas para intentar explicar su génesis y se han identificado múltiples factores de riesgo tanto predisponentes como precipitantes <sup>(7-9)</sup>. El delirium tiene una incidencia de 50% a 80% en pacientes ventilados, y es un predictor independiente de resultados adversos, incluyendo un incremento de los días en VM, una mayor estadía en la Unidad de Pacientes Críticos (UPC), y mayor mortalidad a largo plazo <sup>(10-13)</sup>. Las estrategias de prevención (no farmacológicas y farmacológicas), así como su identificación precoz y tratamiento oportuno pueden mejorar el pronóstico cognitivo y funcional en el corto y largo plazo, principalmente en la población de adultos mayores admitidos a UCI<sup>(14-16)</sup>; no obstante, la implementación de la evidencia aún debe superar múltiples barreras en la práctica cotidiana <sup>(17-20)</sup>. En acuerdo con lo propuesto por expertos internacionales<sup>(21)</sup> y con el objetivo de facilitar la comunicación de resultados y esfuerzos de investigación multinacionales, se sugiere emplear en idioma español el término delirium y reservar el término delirio para el síntoma asociado a la psicosis: alteración del contenido del pensamiento, que corresponde a una creencia falsa, basada en una deducción errónea acerca de la realidad externa, que posee una completa certeza de significación, refractaria al razonamiento e inquebrantable ante la experiencia personal o la demostración objetiva de terceros.

A fin de conocer la realidad nacional, la Comisión de Analgesia, Sedación y Delirium de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI), generó una encuesta online que permitió obtener información a nivel país. Se recibieron 283 respuestas: 50% médicos, 35% enfermeras, 10% kinesiólogos y 5% otros profesionales. Un 65% de los encuestados fue menor de 40 años y 48% de ellos tenía menos de 5 años de experiencia. Un 84% respondieron que evaluaban rutinariamente dolor y el instrumento más utilizado fue la escala visual análoga (39%), seguido de la escala conductual del dolor (12%) y la herramienta para la detección del dolor en cuidados críticos (9%); mientras un 8% de los encuestados reportó usar la variación de los signos vitales. Un 72% refiere disponer de protocolo de sedación en su unidad: 63% discute metas diarias, 81% emplea la escala de sedación y agitación y 14% usa la escala de sedación y agitación de Richmond. Un 96% de los encuestados manifestaron utilizar BNM: 27%

no realiza monitorización en forma rutinaria, 21% emplea únicamente escalas de sedación y solo un 19% utiliza dispositivos de monitorización objetiva. Finalmente, menos de la mitad de los encuestados (48%) respondió que evaluaba rutinariamente delirium y solo en un 58% de los casos se empleó una escala clínica validada <sup>(22)</sup>.

Los resultados obtenidos en esta encuesta nacional aportan información relevante respecto a las prácticas cotidianas en las UPC, dejando en evidencia oportunidades de intervención y capacitación, principalmente en la monitorización del dolor, delirium y uso de BNM. En este contexto, la SOCHIMI se propuso desarrollar un documento operativo con sugerencias y recomendaciones prácticas que sean aplicables a nuestra realidad.

## METODOLOGÍA

Se conformó un grupo de trabajo interprofesional constituido por clínicos nacionales con experiencia

**Tabla 1.** Preguntas clínicas para el desarrollo de las recomendaciones

1. ¿Qué instrumentos se recomiendan para una adecuada valoración de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos?
2. ¿Cuál es la validez de diferentes intervenciones no farmacológicas para una adecuada analgesia en los pacientes críticos?
3. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos analgésicos para su empleo en los pacientes críticos?
4. ¿Qué estrategias para la administración de sedantes son eficaces en los pacientes críticos en ventilación mecánica?
5. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de benzodiazepinas, propofol y dexmedetomidina para su uso en pacientes críticos en ventilación mecánica?
6. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del empleo de bloqueadores neuromusculares en pacientes críticos en ventilación mecánica?
7. ¿Qué estrategias de prevención no farmacológica de delirium son recomendadas para implementar en los pacientes críticos?
8. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del enfrentamiento farmacológico en el manejo del delirium en el paciente crítico?
9. ¿Cuáles son las barreras existentes y las estrategias recomendadas para implementar la evidencia en el manejo de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos?

Calidad de evidencia	Definición
Evidencia de alta calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) sin importantes limitaciones o abrumadora evidencia de estudios observacionales.
Evidencia de moderada calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos) o fuerte evidencia de estudios observacionales.
Evidencia de baja calidad	Estudios observacionales o series de casos.

\* Adaptado de Qaseem A, et al. Ann Intern Med 2010;153:194-99 (23).

**Tabla 2.** Sistema de graduación de calidad de la evidencia propuesto por el American College of Physicians\*.

en el manejo de la analgesia/dolor, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular de pacientes críticos de distintos centros asistenciales (públicos, privado, FFAA) en abril de 2017. El desarrollo de las recomendaciones se realizó en base a una serie de preguntas clínicamente relevantes, las que se enumeran en la tabla 1. Para cada pregunta clínica se realizó una búsqueda bibliográfica llevada a cabo por un bibliotecario profesional quien utilizando los términos MeSH revisó 8 bases de datos: Pubmed, EBSCO, Cochrane BVS, UpToDate, Embase, ScienceDirect, Scopus, ISI Web of Science. Los filtros de búsqueda fueron: artículos publicados desde enero de 2000 a diciembre de 2016, idioma inglés o español, acceso a texto completo, pacientes mayores de 18 años. La búsqueda continuó posterior a la fecha y se incluyeron los artículos relevantes hasta diciembre de 2018. Adicionalmente, en los casos necesarios se realizaron búsquedas específicas anteriores al año 2000. La evidencia fue analizada en equipo y se categorizó según las recomendaciones del American College of Physicians (ACP) (Tabla 2) <sup>(23)</sup>.

Se identificaron los siguientes tipos de estudios que podrían responder las interrogantes clínicas planteadas: metaanálisis, ensayo clínico controlado aleatorizado, revisión sistemática de la literatura, análisis secundario y de subgrupo de ensayo clínico controlado aleatorizado, estudio observacional

**Tabla 3.** Resumen de las Recomendaciones SOCHIMI para el manejo de la Analgesia, Sedación, Delirium y Bloqueo Neuromuscular.

**1.- ¿Qué instrumentos se recomiendan para una adecuada valoración de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos?**

- Se recomienda el monitoreo rutinario y protocolizado de la analgesia, sedación y delirium con escalas clínicas validadas (Calidad de la evidencia: Baja).
- La NRS visual es válida y confiable en pacientes críticos que son capaces de comunicar su nivel de dolor (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En pacientes que puedan reportar su dolor y no sean capaces de utilizar un formato numérico, se sugiere el empleo de VDS (Calidad de la evidencia: Baja).
- BPS y CPOT son los instrumentos de mayor validez y confiabilidad para aplicar en pacientes críticos que son incapaces de reportar su nivel de dolor (Calidad de la evidencia: Moderada).
- SAS y RASS son las escalas de mayor rendimiento psicométrico para medir la calidad y la profundidad de la sedación en pacientes críticos adultos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- El CAM-ICU e ICDSC, son los instrumentos de mayor validez y confiabilidad para la monitorización rutinaria de delirium en pacientes críticos adultos (Calidad de la evidencia: Alta).
- En pacientes críticos que requieran sedación profunda y BNM, se recomienda un abordaje que combine la evaluación clínica y la monitorización objetiva con BIS y TOF (Calidad de la evidencia: Baja).

**2.- ¿Cuál es la validez de diferentes intervenciones no farmacológicas para una adecuada analgesia en los pacientes críticos?**

- Intervenciones no farmacológicas pueden mejorar la analgesia y disminuir el uso de opioides (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere la aplicación de intervenciones no farmacológicas para procedimientos invasivos y potencialmente dolorosos en pacientes adultos de UCI (Calidad de la evidencia: Baja).
- La musicoterapia disminuye la intensidad del dolor y los requerimientos de opioides en el postoperatorio (Calidad de la evidencia: Baja).
- La relajación disminuye la intensidad del dolor (Calidad de la evidencia: Baja).
- La masoterapia puede ser aplicada en pacientes críticos para el manejo del dolor (Calidad de la evidencia: Baja).

**3.- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos analgésicos para su empleo en los pacientes críticos?**

- Los opioides son los fármacos de elección para el manejo del dolor en el paciente crítico (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de dosis bajas a intermedias de opioides en infusión continua, en el marco de una estrategia de "sedación basada en analgesia", previo al inicio de hipnóticos en infusión continua (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el empleo de otros analgésicos como coadyuvantes para el control de dolor moderado a severo, en conjunto con estrategias no farmacológicas (Calidad de la evidencia: Baja).
- El enfrentamiento analgésico anticipado frente a procedimientos invasivos, es efectivo en reducir el dolor en los pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada).

**4.- ¿Qué estrategias para la administración de sedantes son eficaces en los pacientes críticos en ventilación mecánica?**

- Debe privilegiarse la prescripción médica de sedación superficial, a menos que se encuentre contraindicada, ya que la sedación profunda, incluso precoz, empeora el pronóstico de los pacientes en VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se sugieren como indicaciones apropiadas de sedación profunda la presencia de shock severo de cualquier origen, SDRA grave o falla respiratoria aguda o crónica exacerbada de cuantía moderada a severa, hipertensión intracraneana sospechada o documentada, síndrome compartimental del abdomen y estado convulsivo (Calidad de la evidencia: Baja).
- Cuando exista una duda razonable sobre prescribir sedación superficial o profunda, se sugiere hacer un ensayo de sedación superficial, monitorizando su respuesta (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere implementar protocolos de analgesia y sedación que minimicen el uso de sedantes y busquen una meta de sedación superficial (Calidad de la evidencia: Moderada).
- La suspensión diaria de la infusión de sedantes, puede ser considerada en forma alternativa a los protocolos de analgesia y sedación, como una estrategia para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes en VM (Calidad de evidencia: Moderada).
- En pacientes manejados con protocolos de analgesia y sedación, incluir la suspensión de infusión no ofrece beneficios adicionales (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Para garantizar el éxito de la implementación de los protocolos de analgesia y sedación, es fundamental la participación del equipo interprofesional de la UPC (Calidad de la evidencia: Baja).

**5.- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de benzodiazepinas, propofol y dexmedetomidina para su uso en pacientes críticos en ventilación**

**mecánica?**

- Midazolam, propofol y dexmedetomidina presentan similar eficacia en obtener las metas de sedación prescritas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Propofol y dexmedetomidina se asocian a una menor duración de la VM, respecto a esquemas basados en benzodiazepinas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En los pacientes críticos sometidos a VM, que requieren infusión de hipnóticos, se recomienda el empleo de propofol o dexmedetomidina como primera elección (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda emplear la menor dosis de hipnóticos necesaria para alcanzar la meta de sedación prescrita e implementar estrategias de monitoreo para la detección precoz de efectos adversos (Calidad de la evidencia: Baja).

**6.- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del empleo de bloqueadores neuromusculares en pacientes críticos en ventilación mecánica?**

- Se recomienda el uso precoz de BNM en pacientes con SDRA que presenten una PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub> < 150 con PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O (Calidad de la evidencia Moderada).
- Se recomienda no usar BNM en forma rutinaria en estado asmático, hipertensión intracraneana y síndrome compartimental del abdomen (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere considerar el empleo de BNM como intervención temporal de rescate en pacientes con estado asmático, hipertensión intracraneana y síndrome compartimental del abdomen (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere considerar la administración de BNM para el control de escalofríos en pacientes neurocríticos sometidos a hipotermia terapéutica (Calidad de la evidencia: Baja).
- El uso de BNM en infusión prolongada puede asociarse al desarrollo de debilidad adquirida en la UCI (Calidad de la evidencia: Baja).

**7.- ¿Qué estrategias de prevención no farmacológica de delirium son recomendadas para implementar en los pacientes críticos?**

- El uso de intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium ha demostrado reducir su incidencia en pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda la implementación de estrategias no farmacológicas basadas en intervenciones combinadas para la prevención de delirium en la UPC (Calidad de la evidencia: Moderada).

**8.- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del enfrentamiento farmacológico en el manejo del delirium en el paciente crítico?**

- No se recomienda el uso de haloperidol, ni de otros antipsicóticos atípicos, para la profilaxis de delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- No se recomienda el uso rutinario de dexmedetomidina para la prevención de delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Baja).
- El uso de dexmedetomidina reduce el riesgo de desarrollar delirium en pacientes críticos sometidos a VM, respecto de esquemas de sedación basados en benzodiazepinas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- No se recomienda el empleo de estatinas para la prevención y/o tratamiento del delirium en pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- No existe evidencia clínica que respalde el uso de haloperidol para el tratamiento del delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se sugiere no usar rutinariamente quetiapina u otros antipsicóticos atípicos para el tratamiento del delirium en la UCI (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes en VM que desarrollan delirium, se sugiere privilegiar esquemas de sedación con dexmedetomidina, ya que ha mostrado reducir la duración del delirium y acortar el proceso de extubación (Calidad de la evidencia: Moderada).

**9.- ¿Cuáles son las barreras existentes y las estrategias recomendadas para implementar la evidencia en el manejo de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos?**

- Se recomienda identificar las barreras locales que pudieran interferir con la implementación del protocolo de manejo de la analgesia, sedación, delirium y uso de bloqueadores neuromusculares (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere evaluar los siguientes factores: integrantes del equipo, años de experiencia, grado de conocimiento de las recomendaciones, el tiempo requerido por el personal para su implementación, y la cultura de trabajo en equipo y de comunicación, entre otras (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda conformar a nivel de cada UPC un equipo interprofesional que cuente con respaldo institucional, con clara definición de roles y tareas, para facilitar el cumplimiento de las metas que se definan en la implementación de buenas prácticas de manejo de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Baja).



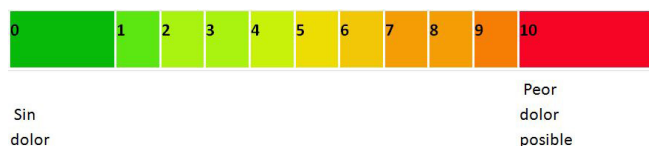
prospectivo, estudio observacional retrospectivo. Cada recomendación propuesta fue revisada y aprobada por el equipo, con la libertad de agregar sugerencias y comentarios, los que fueron incluidos en el documento final. Los miembros del grupo declararon sus conflictos de interés y no se utilizaron aportes de la industria para elaborar ninguna de las recomendaciones (Tabla 3).

### 1.- ¿QUÉ INSTRUMENTOS SE RECOMIENDAN PARA UNA ADECUADA VALORACIÓN DE LA ANALGESIA, SEDACIÓN, DELÍRIUM Y BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN LOS PACIENTES CRÍTICOS?

#### Analgesia

Todos los pacientes críticos experimentan dolor en algún momento de su evolución como consecuencia de su patología de base, intervenciones invasivas o procedimientos necesarios para su cuidado. En los pacientes que pueden comunicarse apropiadamente y son capaces de informar por sí mismos su dolor, se debe considerar como prioritario el empleo de escalas de autoreporte <sup>(3,24,25)</sup>, compararon el rendimiento de 5 escalas de autoreporte para la evaluación del dolor en pacientes críticos de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) médico-quirúrgica: Escala de Calificación Numérica (Numerical Rating Scale, NRS) oral (0 a 10 puntos), NRS visual (0 a 10 puntos), Escala Visual Analógica (Visual Analogue Scale, VAS) horizontal (0 a 10 cm), VAS vertical (0 a 10 cm) y Escala de Descripción Verbal (Verbal Descriptor Scale, VDS). La NRS visual tuvo un rendimiento o tasa de éxito significativamente mayor en comparación a las otras 4 escalas y fue la mejor evaluada por los pacientes. Estos resultados han sido corroborados recientemente por las guías PADIS 2018 de la Society of Critical Care Medicine <sup>(26)</sup>. Por esta razón, la NRS visual es considerada como la escala de autoreporte de primera elección (Tabla 4).

**Tabla 4.** Escala de Calificación Numérica (Numeric Rating Scale, NRS\*).



0 = sin dolor; 1-3 = dolor leve; 4-6 = dolor moderado; 7-10 = dolor severo.

\* Adaptado de Bijur PE, et al. Acad Emerg Med 2003;10:390-92 <sup>(27)</sup>.

**Tabla 5.** Escala Conductual del Dolor (Behavioural Pain Scale, BPS\*).

<b>Expresión facial</b>	
Relajado	1
Parcialmente contraída (por ejemplo, fruncir el ceño)	2
Fuertemente contraída (por ejemplo, ojos cerrados)	3
Mueca de dolor	4
<b>Movimiento de miembros superiores</b>	
Sin movimiento	1
Parcialmente flexionado	2
Fuertemente flexionado con flexión de dedos	3
Permanentemente flexionados	4
<b>Adaptación a la ventilación mecánica</b>	
Tolerando ventilación mecánica	1
Tosiendo, pero tolerando ventilación mecánica la mayoría del tiempo	2
Luchando con el ventilador	3
Imposible de ventilar	4

Ausencia de dolor = 3 puntos. Máximo dolor = 12 puntos.

\* Adaptado de Aïssaoui Y, et al. Anesth Analg 2005;101:1470-76 <sup>(31)</sup>.

Se considera dolor significativo una puntuación  $\geq 4$  en la NRS<sup>(27)</sup>. No obstante, cuando los pacientes no puedan usar una escala con formato numérico, se puede considerar el uso alternativo de la VDS (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor severo, dolor extremo).

En pacientes que no se encuentren en condiciones de autoreportar su dolor por limitaciones en su capacidad de comunicarse (déficit neurocognitivo, uso de tubo endotraqueal) y/o alteración de consciencia (sedación profunda), es preferible considerar la evaluación de aspectos conductuales como la expresión facial, agitación o postura y sincronía con el ventilador <sup>(28-30)</sup>. La Escala Conductual del Dolor (Behavioral Pain Scale, BPS)<sup>(31)</sup> (Tabla 5) y la Herramienta para la Detección del Dolor en Cuidados Críticos (Critical-Care Pain Observation Tool, CPOT) <sup>(32)</sup>, son las escalas conductuales con el mejor rendimiento y confiabilidad en términos de evaluación del dolor en pacientes críticos con función motora intacta y cuyo compartimento puede ser observable, como ha quedado demostrado en el análisis psicométrico recientemente presentado en las guías PADIS 2018 <sup>(26)</sup>. Se considera dolor significativo una puntuación

$\geq 6$  en la BPS (3 a 12 puntos) o una puntuación  $\geq 3$  en el CPOT (0 a 8 puntos). Se sugiere realizar una monitorización activa y programada del dolor, al menos cada 6 a 8 horas y con mayor frecuencia cuando la condición del paciente así lo requiera (durante actividades o procedimientos que se sabe que son dolorosos, y antes y después del empleo de analgésicos). La evaluación del dolor se debe realizar 30 min después de la administración de fármacos endovenosos y luego de 60 min para los fármacos enterales <sup>(3, 33)</sup>.

Los parámetros fisiológicos, como la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno o sudoración, no son apropiados para la evaluación del dolor en pacientes críticos y se desaconseja su empleo aislado debido a su baja confiabilidad <sup>(34,35)</sup>. Sin embargo, las alteraciones en los signos vitales, sin una causa fisiológica evidente, pueden ser utilizadas como alertas (no reemplazan la monitorización sistemática) que apresuren la evaluación del dolor con una escala validada.

### Sedación

Los pacientes críticos desarrollan con frecuencia ansiedad o angustia debido a su condición clínica, por esta razón la administración de hipnóticos es una de las intervenciones más comunes en la

UPC. Diversos estudios <sup>(4)</sup> han documentado que la estrategia empleada para el uso de hipnóticos afecta los desenlaces clínicos, por lo que cobra especial relevancia su monitorización sistemática a través de instrumentos validados que midan la profundidad de la sedación, reacción a estímulos, grado de agitación, y que tengan baja variabilidad interobservador <sup>(36-37)</sup>. Existen al menos una decena de escalas clínicas desarrolladas para la monitorización del nivel de sedación (calidad y profundidad) en pacientes críticos, las mismas que presentan distintas propiedades psicométricas (validez y confiabilidad). No obstante, un análisis psicométrico demostró que las escalas más robustas son la Sedation-Agitation Scale (SAS) y Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)<sup>(3)</sup> (Tablas 6 y 7).

SAS considera las dimensiones de conciencia, alerta y comprensión e incorpora 7 niveles: 3 para agitación (5 a 7), uno de calma y cooperación <sup>(4)</sup>, y 3 para profundidad de la sedación (3 a 1). RASS incluye 10 niveles: 4 para agitación (+1 a +4), uno de calma y cooperación (0), y 5 para profundidad de la sedación (-1 a -5) <sup>(38)</sup>. SAS y RASS son ampliamente utilizadas a nivel nacional e internacional, son de fácil y rápida aplicación, y no requieren de entrenamiento prolongado para su empleo <sup>(39-41)</sup>. Se sugiere realizar una monitorización activa y programada del nivel

**Tabla 6.** Escala de Sedación y Agitación (Sedation-Agitation Scale, SAS\*).

PUNTUACIÓN	TÉRMINO	DESCRIPCIÓN
7	Agitación peligrosa	Intenta la retirada del tubo endotraqueal y de los catéteres. Intenta salirse de la cama, arremete contra el personal
6	Muy agitado	No se calma al hablarle, muerde el tubo endotraqueal, necesita contención física
5	Agitado	Ansioso o con agitación moderada, intenta sentarse, pero se calma al estímulo verbal
4	Calmado y cooperador	Calmado o fácilmente despertable, obedece órdenes
3	Sedado	Difícil de despertar, se despierta con estímulos verbales o con movimientos suaves, pero se vuelve a dormir enseguida. Obedece órdenes sencillas
2	Muy sedado	Puede despertar con estímulo físico, pero no se comunica, ni obedece órdenes. Puede moverse espontáneamente
1	No despertable	Puede moverse o gesticular levemente con estímulos dolorosos, pero no se comunica ni obedece órdenes

\* Adaptado de Riker RR, et al. Critical Care Med 1999;27:1325-29 <sup>(39)</sup>.

**Tabla 7.** Escala de Sedación y Agitación de Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS\*).

PUNTUACIÓN	TÉRMINO	DESCRIPCIÓN
+4	Combativo	Abiertamente combativo o violento. Peligro inminente para el personal
+3	Muy agitado	Se retira tubo(s) o catéter(es) o tiene un comportamiento agresivo hacia el personal
+2	Agitado	Movimiento frecuente no intencionado o asincronía paciente-ventilador
+1	Inquieto	Ansioso o temeroso pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No completamente alerta, pero se mantiene despierto (más de 10 segundos) con contacto visual, a la voz
-2	Sedación ligera	Despierta brevemente, con contacto visual (menos de 10 segundos) al llamado
-3	Sedación moderada	Algún movimiento (pero sin contacto visual) al llamado
-4	Sedación profunda	No hay respuesta a la voz, pero realiza algún movimiento a la estimulación física
-5	No despierta	Ninguna respuesta a la voz o a la estimulación física

Adaptado de Rojas-Gambasica JA, et al. Rev Colomb Anesthesiol 2016;44:218-23 <sup>(41)</sup>.

de sedación al menos cada 6 a 8 horas, con ajuste dinámico de las dosis de sedantes para asegurar la meta seleccionada <sup>(3)</sup>.

En pacientes críticos cuya condición impida la aplicación de escalas clínicas para la evaluación del dolor y nivel de sedación, se requiere monitoreo con instrumentos complementarios. El monitor BIS (Bispectral Index) <sup>(38)</sup>, expresa en forma numérica (0 a 100) el análisis procesado de un registro electroencefalográfico, donde 100 representa un estado de completa vigilia y cero ausencia de actividad eléctrica cerebral <sup>(26,42)</sup>. Un valor de BIS de 40 a 60 es concordante con un nivel de sedación profunda (un paciente podría ser sometido a cirugía mayor con muy baja probabilidad de tener un recuerdo explícito de eventos intraoperatorios) y < 40 reflejaría una sedación muy profunda (solo requerida en pacientes seleccionados con estado epiléptico refractario o hipertensión intracraneana refractaria). La mayoría de los estudios realizados en pacientes

críticos que compararon el BIS con escalas clínicas, han documentado que las señales electromiográficas pueden interferir con el cálculo del índice bispectral, reduciendo su confiabilidad y exponiendo a los pacientes a sobresedación innecesaria <sup>(43,44)</sup>. Recientemente, una revisión sistemática de la Cochrane no encontró evidencia de buena calidad que respalde el uso rutinario del BIS en pacientes críticos sometidos a VM <sup>(45)</sup>. No obstante, en aquellos pacientes que requieren sedación profunda y bloqueo neuromuscular debido a su patología de base, la monitorización con el sistema BIS puede ser de utilidad para la titulación de la dosis de hipnóticos <sup>(26)</sup>.

### Delirium

El delirium es un desorden de presentación frecuente en pacientes críticos y cuyo desarrollo puede afectar negativamente los desenlaces clínicos a corto y largo plazo, así como incrementar sustancialmente los costos asociados a la atención de salud <sup>(11,14,46,47)</sup>.

Pese a lo expuesto, su incidencia a menudo es subestimada debido a que la presentación hipoactiva es más frecuente que la hiperactiva. En este contexto, la monitorización programada y sistemática del delirium, a través de instrumentos validados que permitan su identificación precoz, resulta de fundamental importancia. Con la finalidad de optimizar la implementación de medidas preventivas se han diseñado modelos predictivos para la detección de pacientes con alto riesgo de desarrollar delirium. El PREDiction DELirium in ICu patients (PRE-DELIRIC) que puede ser aplicado a las 24 horas de hospitalización y el Early-PREDiction DELirium in ICu patients (E-PRE-DELIRIC) que puede ser obtenido al momento de ingreso a la UCI. Ambos modelos han demostrado tener un adecuado valor predictivo<sup>(48-50)</sup>. El estándar de referencia para el diagnóstico de delirium consiste en la evaluación por un psiquiatra mediante la aplicación de los criterios DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition-Revised); sin embargo, este abordaje es poco práctico y no es aplicable a los pacientes con intubación endotraqueal. En 2001, Ely y cols.<sup>(51)</sup> validaron en pacientes críticos sometidos a VM el instrumento denominado Método para la Evaluación de la Confusión en la UCI (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU). La versión original en inglés del CAM-ICU emplea RASS para el seguimiento de la fluctuación del estado mental y para la evaluación del nivel de consciencia. Los autores demostraron que la escala es reproducible, fácil de realizar, luego de un breve período de entrenamiento, y puede ser aplicada de manera confiable por el equipo de profesionales de la UPC<sup>(42,51,52)</sup>. En 2010, Tobar y cols.<sup>(53)</sup> realizaron la validación del CAM-ICU al idioma español (traducción y adaptación cultural) y emplearon SAS en lugar RASS (Tabla 8). Los autores demostraron que la versión en español del CAM-ICU tuvo una muy buena concordancia entre los observadores, un buen nivel de consistencia interna en la evaluación de las diferentes secciones del instrumento y una adecuada validez al compararse con el estándar de referencia. La Lista de Verificación para la Detección de Delirium en Cuidados Intensivos (Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC)<sup>(54)</sup> también es un instrumento validado y con muy buenas propiedades psicométricas para la detección de delirium en pacientes con capacidad de comunicación alterada, como aquellos sometidos a intubación endotraqueal y VM. ICDSC consta de 8 componentes con una puntuación que va de 0 a 8 y la presencia de delirium

se establece con una puntuación  $\geq 4$ <sup>(55)</sup>. ICDSC ha sido traducido a varios idiomas, pero no cuenta con validación al español.

Recientemente, una revisión sistemática ha corroborado que el CAM-ICU e ICDSC son los instrumentos con las mejores propiedades psicométricas para la detección de delirium en pacientes críticos<sup>(56)</sup>. Adicionalmente, Luetz y cols.<sup>(57)</sup>, han demostrado la existencia de una asociación entre una alta adherencia en la monitorización de delirium y mejores desenlaces clínicos en pacientes críticos sometidos a VM. Se sugiere la monitorización rutinaria de delirium al menos cada 8 a 12 horas<sup>(3)</sup>. CAM-ICU e ICDSC fueron desarrollados en principio para establecer un diagnóstico dicotómico: presencia o ausencia de delirium. No obstante, algunos pacientes críticos pueden desarrollar varios de los criterios de delirium, pero sin cumplir completamente con la definición requerida para el diagnóstico, esta condición se ha denominado delirium subsindrómico. Algunos autores han reportado que la presencia de delirium subsindrómico también puede afectar negativamente los desenlaces clínicos en los pacientes críticos, aunque su real impacto aún es controversial<sup>(12,58,59)</sup>. CAM-ICU e ICDSC pueden ser utilizados para la identificación de delirium subsindrómico (CAM-ICU negativo, pero con alguno de los criterios positivo o un puntaje de 1 a 3 en la ICDSC).

### **Bloqueo Neuromuscular**

Debido a los efectos adversos asociados a la administración de BNM, su empleo en la UCI es cada vez más selectivo. Los pacientes críticos pueden expresar respuestas variables a la infusión de BNM, por lo que se requiere una adecuada monitorización para evitar su acumulación y un efecto prolongado indeseable. El monitoreo clínico de la intensidad de BNM, mediante la observación de la mecánica ventilatoria y sincronía paciente-ventilador, puede brindar información valiosa, pero es una evaluación subjetiva, operador dependiente y que no facilita la comunicación entre el equipo de la UCI en términos de alcanzar una meta de BNM. Por esta razón, la forma de monitoreo más utilizada en la práctica clínica se basa en la estimulación de nervios periféricos, comúnmente el nervio ulnar (contracción del músculo aductor del pulgar)<sup>(42)</sup> o facial (contracción del músculo orbicular del ojo)<sup>(60)</sup>. El "Train of Four (TOF)", consiste en la aplicación de 4 estímulos eléctricos supramáximos en 2 segundos (2 Hz) con un intervalo de 0,5 segundos. En ausencia



**Tabla 8a.** Método para la Evaluación de la Confusión en la UCI (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU\*).

**Criterio 1. Comienzo agudo**

Es positivo si la respuesta es Sí para 1A o 1B

**1A.** ¿Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental en relación al estado basal?

o

**1B.** ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas? Es decir, ¿tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en intensidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (SAS o RASS), Escala de Glasgow, o en la evaluación previa de delirium?

**Criterio 2. Inatención**

Es positivo si el puntaje para 2A o 2B es menor a 8 de un máximo de 10

**2A.** Comience con el componente auditivo del Examen para Evaluación de la Atención (ASE, Attention Screening Examination). Si el paciente es capaz de hacer esta prueba y la puntuación es clara, anote esta puntuación y pase al punto 3

**2B.** Si el paciente no es capaz de realizar la prueba auditiva o la puntuación no es clara y existen dudas, proceda a aplicar la prueba visual. Si se aplican las dos pruebas, use el resultado del ASE visual para la puntuación

**Criterio 3. Pensamiento desorganizado**

Es positivo si el puntaje combinado (3A+3B) es menor a 4 de un máximo de 5

**3A. Preguntas de Sí o No** (usar Grupo A o Grupo B, alternar los grupos en días consecutivos si lo considera necesario):

**Grupo A**

¿Puede flotar una piedra en el agua?

¿Existen peces en el mar?

¿Pesa un kilo más que dos kilos?

¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?

Puntaje: El paciente obtiene un punto por cada respuesta correcta

**Grupo B**

¿Puede flotar una hoja en el agua?

¿Existen jirafas en el mar?

¿Pesan dos kilos más que un kilo?

¿Se puede usar un martillo para cortar madera?

**3B. Órdenes**

Diga al paciente: "Muéstreme cuántos dedos hay aquí". Enseñar 2 dedos, colocándose delante del paciente.

Posteriormente dígame: "Haga lo mismo con la otra mano". Si el paciente es incapaz de mover ambos brazos, para la segunda parte de la orden dígame: "Agregue un dedo más"

Puntaje: El paciente obtiene un punto si es capaz de obedecer ambas órdenes

**Criterio 4. Nivel de conciencia alterado**

Es positivo si la SAS es diferente a 4 o la RASS es diferente a 0

**CAM-ICU total**

La presencia de los criterios 1 y 2, y cualquiera de los criterios 3 ó 4, confirman la presencia de delirium

	POSITIVO	NEGATIVO
	POSITIVO	NEGATIVO
	POSITIVO	NEGATIVO
	POSITIVO	NEGATIVO
	POSITIVO	NEGATIVO
	POSITIVO	NEGATIVO

\* Adaptado de Tobar E, et al. Med Intensiva 2010;34:4-13 (53).

de BNM se obtienen 4 contracciones iguales en el músculo dependiente del nervio estimulado. El grado de BNM determinará la cantidad de contracciones luego de la estimulación: 3 respuestas reflejan que aproximadamente el 75% de los receptores nicotínicos se encuentran bloqueados, 2 respuestas el 80-85%, 1 respuesta el 85-90% y ausencia de respuesta un bloqueo de 90-100% (42,61). Se sugiere la monitorización del TOF al menos cada 6 a 8 horas, ajustar la dosis de BNM para una meta de TOF de 1 a 2 (adecuado BNM) y evitar la supresión de las

respuestas (TOF 0, sobredosificación) (61,62)

La intensidad del BNM también puede ser evaluada en forma táctil y visual, es decir observando directamente y contacto las contracciones que se producen en respuesta al nervio estimulado, aunque a este método le falta precisión, ya que la interpretación de las respuestas dependerá del entrenamiento o experiencia del evaluador (63). Los monitores digitales permiten una evaluación más objetiva; no obstante, es importante señalar que múltiples factores pueden afectar las interpretaciones del TOF en los pacientes

**Tabla 8b.** Examen para la Evaluación de la Atención «ASE, Attention Screening Examination»**A. ASE Auditivo (Letras)**

Instrucciones: Diga al paciente, "Voy a leerle una serie de 10 letras. Indique todas las veces que escuche la letra A apretando mi mano". Luego lea las letras de esta lista en un tono normal a una velocidad de 1 letra por segundo.

**S A V E A H A R T**

Puntaje: Se contabiliza un error cuando el paciente no aprieta la mano con la letra "A" y/o cuando el paciente aprieta la mano con cualquier letra diferente a la letra "A". Nota: Si lo prefiere puede usar en Español una secuencia alternativa de 10 letras que incluya 4 o 5 letras "A", para facilitar su memorización, como: "A B A R A T A R A N".

**B. ASE Visual (Figuras)**

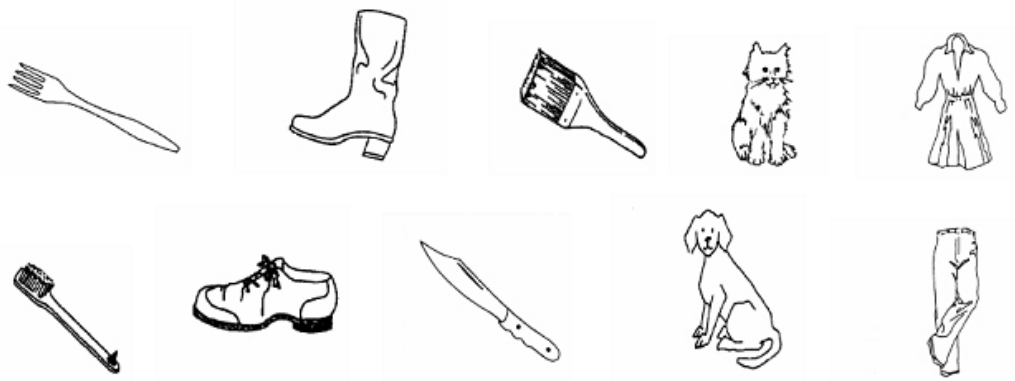
«Vea los siguientes grupos de dibujos (A y B)»

**Paso 1: 5 dibujos**

Instrucciones: Dígame al paciente, "Sr. o Sra. \_\_\_\_\_ voy a mostrarle dibujos de algunos objetos comunes. Mírelos detenidamente y trate de recordar cada dibujo porque yo voy a preguntarle después cuáles dibujos ha visto". Luego muéstrele el Paso 1 del grupo A o B, alternando diariamente si se requieren evaluaciones repetidas. Muéstrele los primeros 5 dibujos durante 3 segundos cada uno.

**Paso 2: 10 dibujos**

Instrucciones: Dígame al paciente, "Ahora voy a mostrarle algunos dibujos más". Algunos de estos dibujos usted ya los ha visto y algunos son nuevos. Déjeme saber si usted los ha visto o no anteriormente moviendo su cabeza para decir sí ( demuéstrela) o no ( demuéstrela)". Luego muéstrele 10 dibujos (5 nuevos y 5 repetidos) por 3 segundos cada uno (Paso 2 del grupo A o B dependiendo del grupo que haya sido usado en el Paso 1).



**Puntaje:** Se obtiene al contabilizar el número de respuestas correctas "sí" o "no" durante el Paso 2 (de un máximo de 10). Para mejorar la visibilidad de los adultos mayores, las imágenes son impresas en un tamaño de 10 x 15 cm., en papel con fondo blanco y laminado con acabado mate.

**Nota:** Si un paciente usa lentes, asegúrese de que los este usando cuando realice el examen visual del ASE.

críticos (edema periférico, colocación incorrecta de electrodos, pérdida de adhesión de la piel, hipotermia) (62,64-67). Por esta razón, lo más apropiado consiste en implementar un abordaje que incorpore una evaluación clínica combinada con la monitorización del TOF (60,68).

**Recomendaciones:**

- Se recomienda el monitoreo rutinario y protocolizado de la analgesia, sedación y delirium con escalas clínicas validadas (Calidad de la evidencia: Baja).
- La NRS visual es válida y confiable en pacientes críticos que son capaces de comunicar su nivel de

dolor (Calidad de la evidencia: Moderada).

- En pacientes que puedan reportar su dolor y no sean capaces de utilizar un formato numérico, se sugiere el empleo de VDS (Calidad de la evidencia: Baja).
- BPS y CPOT son los instrumentos de mayor validez y confiabilidad para aplicar en pacientes críticos que son incapaces de reportar su nivel de dolor (Calidad de la evidencia: Moderada).
- SAS y RASS son las escalas de mayor rendimiento psicométrico para medir la calidad y la profundidad de la sedación en pacientes críticos adultos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- El CAM-ICU e ICDSC, son los instrumentos de mayor validez y confiabilidad para la monitorización rutinaria de delirium en pacientes críticos adultos (Calidad de la evidencia: Alta).
- En pacientes críticos que requieran sedación profunda y BNM, se recomienda un abordaje que combine la evaluación clínica y la monitorización objetiva con BIS y TOF (Calidad de la evidencia: Baja).

## 2.- ¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE DIFERENTES INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS PARA UNA ADECUADA ANALGESIA EN LOS PACIENTES CRÍTICOS?

Aunque se recomienda un enfoque multimodal con intervenciones complementarias no farmacológicas para el alivio del dolor en los pacientes críticos, como la musicoterapia, masajes y las técnicas de relajación, se han publicado pocos estudios evaluando la efectividad de estas intervenciones <sup>(3,26,69,70)</sup>.

### Musicoterapia

Un metaanálisis publicado el 2006 <sup>(70)</sup>, incluyó 51 estudios clínicos controlados aleatorios (doble ciego, simple ciego, o sin ciego) y 3.663 pacientes con cualquier tipo de dolor. El grupo experimental estuvo conformado por 1.867 pacientes y el grupo control por 1.796 (niños y adultos). Catorce de los estudios se enfocaron en pacientes con dolor postoperatorio; 510 pacientes del grupo experimental recibieron intervención musical y 493 pacientes fueron el grupo control. La intervención redujo la intensidad del dolor en 0,5 unidades en una escala de 0 a 10 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,9 a -0,2). En 4 estudios incluidos en este metaanálisis se informó la proporción de sujetos con al menos 50% de alivio del dolor. Los sujetos expuestos a la música tenían una probabilidad 70% mayor de tener alivio del dolor que los sujetos no expuestos (IC del 95%: 1,21 a

2,37), NNT = 5 (IC del 95%: 4 a 13). En 3 estudios se evaluaron los requerimientos de opioides dos horas después de la cirugía. Los pacientes que recibieron la intervención musical necesitaron 1 mg (18,4%) menos de morfina (IC del 95%, -2,0 a -0,2) que los pacientes del grupo control.

En 2014 otro metaanálisis sobre musicoterapia en pacientes sometidos a VM, encontró que la intervención además tuvo efectos beneficiosos sobre los niveles de ansiedad en estos pacientes <sup>(71)</sup>. Es necesario señalar que en este campo la evidencia es aún escasa, incipiente y requiere de un acuerdo entre los equipos clínicos de la UPC y musicoterapeutas, entre otros <sup>(72)</sup>.

### Relajación

Coincidentemente el metaanálisis anterior, evaluó también 15 estudios controlados aleatorios sobre intervenciones de relajación realizados en los últimos 10 años. La mayoría de los pacientes (adultos) tenían dolor crónico y, en este escenario, 8 de los 15 estudios apoyaron la efectividad de una intervención de relajación<sup>(69)</sup>. En un ensayo clínico controlado aleatorizado se evaluó el efecto de la relajación (mandíbula), la musicoterapia y la combinación de ambas, sobre el dolor después de una cirugía abdominal mayor, durante la deambulacion y el reposo en los días 1 y 2 del postoperatorio. El estudio incluyó 500 pacientes (18-70 años) en 5 hospitales, las intervenciones fueron enseñadas antes de la operación y probadas después de la operación, se midió el dolor (escala visual analógica) y la angustia. Los tres grupos de tratamiento tuvieron significativamente menos dolor que los controles ( $p = 0,028$ ). El análisis multivariado post hoc reveló que el grupo de pacientes que combino música y relajación, obtuvo significativamente menor sensación de dolor y angustia en comparación al grupo control ( $p = 0,035$ ), en todas las pruebas ( $p = 0,022$ ), excepto después de la deambulacion <sup>(73)</sup>.

También se han recomendado estas intervenciones no farmacológicas para aliviar el dolor en pacientes adultos de UCI antes del retiro de un tubo torácico y se sugieren para otros tipos de procedimientos invasivos y potencialmente dolorosos <sup>(3)</sup>.

### Masoterapia

Cinco estudios clínicos aleatorizados han evaluado la aplicación de masaje para el manejo del dolor postoperatorio en la UCI, en pacientes con cirugía cardíaca y abdominal ( $n = 751$  y  $265$ , respectivamente). Los grupos control fueron distintos entre los estudios

**Tabla 9.** Características farmacocinéticas de los opioides

Fármaco	Metabolismo	Inicio del efecto (min)	Vida Media (Hrs)	Acumulación	Metb Act	Lipofilia
Fentanilo	CYP 3A4	< 1	2-4	Falla hepática. Obesidad.	Si	+++
Morfina	Fase II	5 – 10	3-4	Falla hepática, falla renal	Si	+
Metadona	3A4 Y 2B6	IV: 10 – 20 Oral : 30	9-59	Falla heparina y renal	NO	+++
Remifentanilo	Plasmático	1 – 3	1 -20 min	No descrito	NO	ND
Meperidina	3A4 Y 2B6	5	3-5	Falla hepática	SI	+++

e incluyeron cuidado estándar, atención o masaje simulado <sup>(74-77)</sup>. El análisis agrupado mostró una reducción en las puntuaciones de la intensidad del dolor (VAS o NRS) con el uso de masajes desde el primer día postoperatorio. La administración repetitiva de masajes redujo los puntajes de intensidad del dolor desde el día 1 hasta el día 5 (después que los pacientes fueron dados de alta de la UCI). La calidad general de la evidencia fue baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión. No se informaron eventos adversos en relación con la administración de masajes en los estudios incluidos. Para los ensayos clínicos, se proporcionó un entrenamiento mínimo de 3 a 6 horas a las enfermeras <sup>(26)</sup>. Los recursos variaron según los estudios en los que las enfermeras o los terapeutas de masaje proporcionaron la intervención.

#### Recomendaciones:

- Intervenciones no farmacológicas pueden mejorar la analgesia y disminuir el uso de opioides (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere la aplicación de intervenciones no farmacológicas para procedimientos invasivos y potencialmente dolorosos en pacientes adultos de UCI (Calidad de la evidencia: Baja).
- La musicoterapia disminuye la intensidad del dolor y los requerimientos de opioides en el postoperatorio (Calidad de la evidencia: Baja).
- La relajación disminuye la intensidad del dolor (Calidad de la evidencia: Baja).
- La masoterapia puede ser aplicada en pacientes críticos para el manejo del dolor (Calidad de la evidencia: Baja).

### 3.- ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS ANALGÉSICOS PARA SU EMPLEO EN LOS PACIENTES CRÍTICOS?

#### Fármacos de elección

Los opioides son la primera opción para el manejo del dolor en los pacientes críticos. Esto se debe a su velocidad de acción, potencia, y menores efectos adversos sobre la función renal y plaquetaria <sup>(78,79)</sup>. La elección del opioide debe considerar las características del fármaco (Tabla 9) y del paciente. A nivel nacional se encuentran disponibles diferentes fármacos; no obstante, el fentanilo es el opioide recomendado en la mayor parte de los contextos debido a su potencia, seguridad y acceso. Se debe tener precaución con su uso por tiempo prolongado, particularmente cuando se emplean dosis intermedias a altas <sup>(80-82)</sup>. En pacientes sometidos a VM, se recomienda como estrategia inicial el uso de fentanilo en infusión endovenosa continua empleando dosis bajas a intermedias (0,5-2,0 ug/kg/h). Se debe utilizar la menor dosis necesaria para mantener al paciente libre de dolor.

#### Efectos adversos de los opiáceos

La intolerancia gástrica y la constipación son eventos adversos frecuentes asociados al uso de opioides y pueden impactar negativamente en los días de VM, contribuir a la agitación y prolongar la estadía en UCI <sup>(79,83)</sup>. La monitorización sistemática del dolor con escalas clínicas validadas puede optimizar el ajuste de las dosis de opioides con la finalidad de garantizar su efecto analgésico con la mínima dosis necesaria. Se puede considerar el uso de procinéticos dentro de las 24 a 48 horas de iniciada la infusión de opioides; no obstante, es importante destacar que el nivel de evidencia que respalda su empleo es bajo <sup>(84)</sup>.

#### Sedación basada en analgesia

Se entiende como sedación basada en analgesia, a la estrategia en la cual se prioriza el uso de



infusiones continuas de opiáceos en dosis bajas a intermedias, por sobre las infusiones de hipnóticos, como aproximación inicial al paciente crítico sometido a VM. Un estudio observacional encontró que una estrategia de sedación basada en opioides (fentanilo) no tuvo impacto sobre la duración de la VM ( $p = 0,19$ ) o estadía en la UCI ( $p = 0,42$ ) en comparación a una infusión de propofol. Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo propofol requirió dosis de opioides de rescate (56% vs. 34%,  $p = 0,04$ )<sup>(82)</sup>. Remifentanilo es un fármaco opioide sintético que se metaboliza rápidamente a través de esterasas en el plasma, lo que reduce significativamente el riesgo de acumulación. Un estudio clínico aleatorizado multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad de un esquema de sedación basada en analgesia con remifentanilo en pacientes neurocríticos. En comparación al esquema de sedación basado en hipnóticos (propofol o midazolam) que utilizó fentanilo o morfina, el grupo que recibió remifentanilo presentó una reducción significativa del tiempo necesario para la evaluación neurológica ( $p \leq 0,001$ ), pero sin diferencia en la duración de la VM comparado con fentanilo<sup>(85)</sup>.

Adicionalmente, se debe considerar el uso de fármacos no opioides, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol y dipirona para el dolor leve a moderado y como coadyuvante para disminuir los requerimientos de fármacos opioides. Otros grupos de fármacos analgésicos que se pueden considerar en la UCI para el tratamiento del dolor neuropático son gabapentina, pregabalina o carbamazepina<sup>(86)</sup>.

### Situaciones especiales

El dolor relacionado a procedimientos es frecuente en los pacientes admitidos a la UPC<sup>(87)</sup>. La evidencia respalda la eficacia y seguridad del empleo de opioides, analgésicos no opioides o una combinación de ambos, así como intervenciones no farmacológicas antes de la realización de procedimientos invasivos para mitigar la aparición de dolor<sup>(26,88)</sup>.

Existen otras alternativas, con menor grado de evidencia, que pueden ser consideradas en el contexto del paciente crítico. En algunos estudios, el uso de metadona enteral se ha asociado con el destete precoz de opioides<sup>(89)</sup>. Durante el uso de metadona se debe considerar el control electrocardiográfico por el riesgo de prolongación de intervalo QT.

### Recomendaciones:

- Los opioides son los fármacos de elección para el

manejo del dolor en el paciente crítico (Calidad de la evidencia: Baja).

- Se recomienda el uso de dosis bajas a intermedias de opioides en infusión continua, en el marco de una estrategia de “sedación basada en analgesia”, previo al inicio de hipnóticos en infusión continua (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el empleo de otros analgésicos como coadyuvantes para el control de dolor moderado a severo, en conjunto con estrategias no farmacológicas (Calidad de la evidencia: Baja).
- El enfrentamiento analgésico anticipado frente a procedimientos invasivos, es efectivo en reducir el dolor en los pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada).

## 4.- ¿QUÉ ESTRATEGIAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE SEDANTES SON EFICACES EN LOS PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA?

### Sedación profunda versus sedación superficial

Lo más consistente de los primeros estudios de la década del 90, es que protocolos destinados a disminuir el uso de sedantes o el nivel de sedación resultaron en menos días de VM y una menor estadía en la UCI<sup>(90-93)</sup>. Estudios más recientes han confirmado que la sedación profunda rutinaria, incluso cuando es aplicada durante las primeras 48 horas de la intubación, se asocia a peores desenlaces neurocognitivos a mediano y largo plazo, y mayor mortalidad<sup>(94-98)</sup>.

En contraparte, estrategias de sedación orientadas a minimizar el nivel de sedación, han demostrado una reducción en los días de VM, menor incidencia de neumonía asociada a VM, menos costos y una menor estadía en la UPC y en el hospital, sin documentar efectos adversos<sup>(99,100)</sup>. Un estudio escandinavo en pacientes sometidos a VM, que tuvo como estrategia de intervención un adecuado control de dolor y un uso restrictivo de hipnóticos, mostró un aumento en los días libres de VM, aunque su validez externa es discutible en países de bajos y medianos ingresos, principalmente por la relación enfermera/paciente<sup>(100)</sup>.

La guías norteamericanas sobre manejo del dolor, agitación, delirium, inmovilización y interrupción del sueño promueven la interrupción diaria de la sedación o el empleo rutinario de un nivel de sedación superficial en los pacientes en VM, con la finalidad de mejorar los desenlaces clínicos<sup>(3)</sup>. Es fundamental que la indicación de sedación profunda sea restrictiva

y reservada sólo para condiciones específicas (shock severo, falla respiratoria moderada a grave, síndrome compartimental del abdomen, hipertensión intracraneana, estado epiléptico). El nivel de sedación requerido (meta) debe ser consignado en las indicaciones médicas y monitorizado regularmente para garantizar su cumplimiento a través de escalas clínicas validadas y, en casos especiales, con dispositivos como el BIS.

### **Suspensión de infusiones**

Kress y cols.<sup>(93)</sup>, con el objetivo de evitar la sedación excesiva, evaluaron una estrategia de interrupción diaria de la sedación y lograron disminuir en forma significativa los días de VM y la estadía en la UCI. En un ensayo posterior, en que realizaron un seguimiento a 6 meses de los pacientes incluidos en su estudio original, los autores demostraron que los pacientes sometidos a interrupción diaria de la sedación tuvieron menos síntomas de estrés post traumático<sup>(98)</sup>.

Sin embargo, pese a que se han documentado avances en relación a la reducción del uso de sedantes, aún existe mucho temor en suspender los sedantes y mantener a los pacientes en estado de vigilia o con un mínimo nivel de sedación mientras se encuentran en VM. Parte de esta resistencia se explica por la diferencia en la relación enfermera/paciente en los países de bajos a medianos ingresos (1:2 - 1:4) en comparación con los países de altos ingresos (1:1). Mehta y cols.<sup>(101)</sup>, demostraron que en pacientes adultos sometidos a VM y manejados con un esquema de sedación protocolizada, la incorporación de interrupción diaria de la sedación no redujo la duración de la VM, ni la estadía en la UCI.

### **Bolos versus infusiones**

Kollef y cols.<sup>(90)</sup>, en un estudio observacional que incluyó 242 pacientes en VM, encontraron que el uso de sedación continua endovenosa se asoció con una prolongación del tiempo de VM en comparación al uso de sedación en bolos. Rello y cols.<sup>(92)</sup>, en un estudio de 250 pacientes, identificaron el uso de sedación continua como un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes sometidos a VM.

### **Sedación basada en analgesia**

Proporcionar analgesia antes de la sedación puede reducir los requerimientos de hipnóticos y acortar el tiempo de VM<sup>(102,103)</sup>. La experiencia nacional sobre la implementación de un protocolo de sedación

basado en analgesia, guiado a metas y manejado por enfermería, reportó una disminución del uso de hipnóticos y de sedación profunda<sup>(104-105)</sup>.

### **Rol del equipo interprofesional de la UPC**

En 1999, Brook y cols.<sup>(91)</sup>, en un ensayo aleatorizado controlado que enroló 321 pacientes, demostraron una reducción mayor al 20% en la duración de la VM y estadía en la UCI con la implementación de una estrategia de sedación protocolizada guiada por enfermería en comparación a una sedación no protocolizada.

A nivel nacional, en un estudio prospectivo y multicéntrico en 290 pacientes en VM, la aplicación de un protocolo de sedación basado en analgesia, guiado a metas y manejado por enfermería, disminuyó el uso de midazolam y de bloqueadores musculares, así como la sedación profunda, sin incrementar la agitación<sup>(104,105)</sup>.

Los equipos se han visto fortalecidos por la incorporación de otros profesionales como farmacéuticos clínicos, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos, quienes desde una perspectiva integral han contribuido en la implementación del proceso de liberación de la VM, movilización precoz, estimulación cognitiva, entre otros<sup>(16,106,107)</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Debe privilegiarse la prescripción médica de sedación superficial, a menos que se encuentre contraindicada, ya que la sedación profunda, incluso precoz, empeora el pronóstico de los pacientes en VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se sugieren como indicaciones apropiadas de sedación profunda la presencia de shock severo de cualquier origen, SDRA grave o falla respiratoria aguda o crónica exacerbada de cuantía moderada a severa, hipertensión intracraneana sospechada o documentada, síndrome compartimental del abdomen y estado convulsivo (Calidad de la evidencia: Baja).
- Cuando exista una duda razonable sobre prescribir sedación superficial o profunda, se sugiere hacer un ensayo de sedación superficial, monitorizando su respuesta (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere implementar protocolos de analgesia y sedación que minimicen el uso de sedantes y busquen una meta de sedación superficial (Calidad de la evidencia: Moderada).
- La suspensión diaria de la infusión de sedantes, puede ser considerada en forma alternativa a los

protocolos de analgesia y sedación, como una estrategia para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes en VM (Calidad de evidencia: Moderada).

- En pacientes manejados con protocolos de analgesia y sedación, incluir la suspensión de infusión no ofrece beneficios adicionales (Calidad de la evidencia: Moderada).

- Para garantizar el éxito de la implementación de los protocolos de analgesia y sedación, es fundamental la participación del equipo interprofesional de la UPC (Calidad de la evidencia: Baja).

## 5.- ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE BENZODIACEPINAS, PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA PARA SU USO EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA?

### Eficacia de los fármacos

Las benzodiazepinas y propofol son las drogas más utilizadas para sedación a nivel mundial, mientras se ha ido incrementando el uso de dexmedetomidina en la última década, especialmente cuando se requiere niveles de sedación superficiales o moderados <sup>(108-110)</sup>.

En los estudios clásicos de sedación durante VM de la década de los 90, midazolam, lorazepam y propofol junto con fentanilo o morfina, fueron las drogas sedantes más utilizadas <sup>(90-91,93,111,112)</sup>. Propofol aparece en UCI en la década de los 80, y pronto mostró ser tan efectivo como midazolam y con beneficios en el tiempo de despertar <sup>(113,114)</sup>. Su uso es particularmente útil en pacientes neurocríticos, ya que se ha sugerido un efecto neuroprotector <sup>(115,116)</sup>. Tanto propofol como midazolam son efectivos para sedación superficial a profunda, y por períodos extendidos de tiempo <sup>(117)</sup>. Propofol se asocia a mayor compromiso hemodinámico y, por ser una emulsión lipídica, puede incrementar los niveles de triglicéridos, pero genera un despertar más rápido y predecible en comparación a benzodiazepinas.

En la primera década del 2000 aparece dexmedetomidina, un agonista  $\alpha$ -2 con propiedades ansiolíticas, hipnóticas y analgésicas. A diferencia de propofol y midazolam, que actúan en el sistema ácido gamma aminobutírico, dexmedetomidina produce sedación y analgesia al reducir la actividad simpática adrenérgica a nivel del troco encefálico <sup>(103)</sup>.

Dos estudios prospectivos, mostraron que dexmedetomidina fue tan eficaz como midazolam y lorazepam para lograr niveles superficiales de sedación <sup>(118,119)</sup>. En el primer estudio, en 106 pacientes

críticos en VM, la sedación con dexmedetomidina produjo más días libres de delirium o coma en relación a lorazepam en infusión (7 vs. 3 días;  $p < 0,01$ ) <sup>(118)</sup>. Pese a ser tan eficaz como lorazepam en lograr la meta de sedación, los pacientes con dexmedetomidina requirieron más dosis de fentanilo, especialmente aquellos que necesitaban sedación profunda. En el segundo estudio, 366 pacientes críticos sometidos a VM fueron aleatorizados a recibir una infusión de dexmedetomidina o midazolam. Los investigadores encontraron que dexmedetomidina fue tan eficaz como midazolam para lograr sedación superficial, se asoció a menos días de VM (3,7 vs. 5,6 días;  $p = 0,01$ ) y redujo la prevalencia de delirium (54% vs. 76,6%;  $p < 0,001$ ) <sup>(119)</sup>. En un tercer estudio prospectivo en 85 pacientes sometidos a sedación prolongada, dexmedetomidina fue comparable a midazolam y propofol para lograr sedación superficial, pero no para alcanzar sedación profunda <sup>(120)</sup>.

En el estudio prospectivo y multicéntrico más grande publicado hasta la fecha, se comparó dexmedetomidina versus midazolam o propofol en 1.000 pacientes críticos adultos sometidos a VM con requerimiento de sedación superficial a moderada por más de 24 horas <sup>(121)</sup>. Es relevante destacar que éste fue un estudio de no inferioridad de dexmedetomidina, considerando que midazolam y propofol fueron el estándar de referencia en sedación, y que el 80% de los pacientes en todos los grupos recibió fentanilo para el manejo del dolor. Las tres drogas consiguieron un porcentaje de tiempo similar en la meta de sedación, que estuvo en torno al 60%, pero la suspensión de la droga por pérdida de eficacia fue más frecuente con dexmedetomidina (cercana a 10% vs. 5% con el manejo estándar). Los pacientes del grupo dexmedetomidina estuvieron más despiertos, cooperativos y mostraron una mejor capacidad para comunicar dolor que los pacientes del grupo midazolam o propofol. Si bien los pacientes con dexmedetomidina estuvieron menos tiempo en VM, no hubo diferencias en la estadía en UCI ni en mortalidad. La incidencia de bradicardia e hipotensión fue más frecuente con dexmedetomidina y propofol que con midazolam.

Según estos resultados dexmedetomidina es tan eficaz como midazolam y propofol en pacientes que requieren sedación superficial a moderada, y su uso puede facilitar la comunicación de los pacientes y reducir la duración de la VM <sup>(103)</sup>. No obstante, es importante señalar que dexmedetomidina no es el fármaco de elección para una meta de sedación profunda y que debe ser usada con precaución

en pacientes con bradicardia o inestabilidad hemodinámica <sup>(103,118,119)</sup>. Por otra parte, no queda claro si los beneficios observados se debieron a la elección del sedante o a un nivel de sedación más superficial <sup>(122)</sup>.

### Seguridad de los fármacos

Tampoco la seguridad es fácil de evaluar, ya que no siempre se pueden distinguir los efectos adversos de las drogas, tanto directos como indirectos, de los riesgos de estar conectado a un ventilador mecánico. Por ejemplo, los sedantes han estado asociados a infecciones y compromiso hemodinámico, pero estos problemas pueden estar influenciados por el manejo de la vía aérea o la presión positiva, respectivamente. En varios estudios prospectivos, el uso de benzodiazepinas, mayoritariamente midazolam y lorazepam, se ha asociado a mayores complicaciones en la esfera cognitiva <sup>(118,119,123)</sup>. En un metaanálisis reciente <sup>(124)</sup>, que incluyó seis estudios en más de 1.200 pacientes, una estrategia de sedación en base a dexmedetomidina, en comparación a benzodiazepinas o propofol, se asoció a una reducción del tiempo en MV ( $p = 0,0007$ ) y a una menor estadía en la UCI ( $p < 0,00001$ ), aunque no tuvo impacto sobre la prevalencia de delirium ( $p = 0,19$ ) o mortalidad ( $p = 0,88$ ).

En un estudio observacional retrospectivo que incluyó 9.600 episodios de VM con duración mayor a 3 días y 86.000 días de ventilador, el uso de propofol y benzodiazepinas estuvo asociado a un aumento en la incidencia de eventos relacionados al ventilador <sup>(125)</sup>. Además, propofol y dexmedetomidina se asociaron a una menor duración de la VM en comparación con benzodiazepinas, pero estos datos requieren confirmación prospectiva.

En una revisión sistemática de 17 estudios que compararon dexmedetomidina con propofol o benzodiazepinas (midazolam o lorazepam), los autores concluyen que dexmedetomidina puede ser efectiva para reducir la duración de la VM y la estadía en la UCI en pacientes críticos <sup>(126)</sup>. Sin embargo, el riesgo de bradicardia fue mayor entre los pacientes tratados con dexmedetomidina. Adicionalmente, en un estudio retrospectivo de más de 3.000 pacientes, equiparados en sus características basales y puntajes de gravedad, el grupo tratado con propofol tuvo menos tiempo en el ventilador y en la UCI, y menor mortalidad que el grupo tratado con benzodiazepinas <sup>(127)</sup>. En este contexto, aunque las benzodiazepinas son drogas eficaces para la sedación de pacientes críticos, el uso de propofol o dexmedetomidina puede

tener ventajas en cuanto a reducir la duración de la VM y la estadía en la UCI. No obstante, el uso de benzodiazepinas podría ser una alternativa válida en pacientes con requerimiento de sedación profunda (para evitar altas dosis de propofol por tiempo prolongado), síndrome de abstinencia alcohólica, inestabilidad hemodinámica severa, estado epiléptico o que desarrollen efectos adversos a otros hipnóticos <sup>(128)</sup>.

Por otra parte, pese a toda la evidencia acumulada, no existe claridad sobre si la mayor duración de la VM reportada en los estudios clínicos es secundaria al uso de benzodiazepinas o se encuentra asociada a la intensidad de la sedación. Diferentes estudios han mostrado que la sedación profunda durante las primeras 48 horas se asocia a resultados adversos o mayor mortalidad, independiente del sedante usado <sup>(94-96,129)</sup>.

De los efectos adversos asociados al uso de sedantes, la hipotensión es uno de los más frecuentes. En el estudio de Jakob y cols. <sup>(121)</sup> la incidencia de hipotensión fue superior con dexmedetomidina y propofol que con benzodiazepinas. En una revisión sistemática reciente, sólo la bradicardia fue más frecuente con dexmedetomidina que con propofol o benzodiazepinas, no así la incidencia de hipotensión <sup>(126)</sup>.

El propofol tiene un par de efectos adversos que le son propios, como son el síndrome por infusión de propofol (PRIS) y la hipertrigliceridemia <sup>(116,130)</sup>. El PRIS, descrito primero en niños con el uso de dosis altas de propofol ( $>5$  mg/kg/h) por más de 48 horas, es una complicación infrecuente, pero potencialmente fatal, en que aparece acidosis metabólica, rhabdomiolisis, falla renal y falla cardíaca refractaria. Su patogenia no está del todo aclarada, para su prevención se recomienda evitar el uso de dosis altas de propofol ( $>4$  mg/kg/h) por tiempo prolongado, y realizar un control seriado de triglicéridos, creatinquinasa, y función hepática y renal <sup>(103)</sup>. El uso de opioides puede ayudar a disminuir los requerimientos de propofol <sup>(105,119)</sup>.

### Recomendaciones

- Midazolam, propofol y dexmedetomidina presentan similar eficacia en obtener las metas de sedación prescritas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Propofol y dexmedetomidina se asocian a una menor duración de la VM, respecto a esquemas basados en benzodiazepinas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En los pacientes críticos sometidos a VM, que



requieren infusión de hipnóticos, se recomienda el empleo de propofol o dexmedetomidina como primera elección (Calidad de la evidencia: Baja).

- Se recomienda emplear la menor dosis de hipnóticos necesaria para alcanzar la meta de sedación prescrita e implementar estrategias de monitoreo para la detección precoz de efectos adversos (Calidad de la evidencia: Baja).

## 6.- ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL EMPLEO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA?

Estudios efectuados a partir de los años 90` sugieren una asociación entre el uso continuo de BNM y el desarrollo de debilidad muscular adquirida en la UCI, por lo que su empleo se ha reducido a partir del año 2000. Recientemente, diversos ensayos clínicos efectuados en SDRA sugieren un rol para el uso de BNM en esta indicación.

### Eficacia y seguridad del uso de BNM en pacientes con SDRA

En la actualidad, se dispone de 3 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con SDRA que han evaluado el impacto de cisatracurio <sup>(5,131,132)</sup> y 2 metaanálisis <sup>(133,134)</sup>. La evidencia acumulada muestra que en la fase precoz de un SDRA con  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 150$  y un  $\text{PEEP} \geq 5$   $\text{cmH}_2\text{O}$ , la infusión continua de BNM por 48 horas mejora la oxigenación, incrementa los días libres de VM, genera menos barotrauma y reduce la mortalidad, sin aumentar el riesgo de desarrollar debilidad muscular adquirida en la UCI <sup>(68)</sup>. Un aspecto a considerar, es que los 3 ensayos clínicos fueron realizados por el mismo grupo de investigadores, aunque el mayor de los estudio fue llevado a cabo en 20 UCI de Francia <sup>(132)</sup>. El panel de expertos considera importante resaltar que el empleo de BNM en infusión continua se debe realizar en el contexto de un protocolo multidisciplinario que garantice un adecuado manejo metabólico (control de la glicemia  $< 180$   $\text{mg/dL}$ ) y nutricional, kinesiterapia motora precoz y la prevención de complicaciones oculares y tegumentarias, con la finalidad de minimizar el riesgo de efectos adversos. Durante la infusión de BNM se recomienda un abordaje que combine la evaluación clínica (interacción paciente-ventilador y ausencia de gatillado) y la monitorización objetiva con BIS y TOF.

### Eficacia del empleo de BNM en infusión en otras

### indicaciones en la UCI

La evidencia disponible para otras indicaciones es de baja calidad, en acuerdo a lo desarrollado en el marco de la guía PADIS 2018 <sup>(27)</sup>, se sugiere considerar su uso siempre que el resto de las medidas recomendadas con superior nivel de evidencia se encuentren implementadas o en progreso.

**a.- Estado asmático:** Se debe considerar el uso de BNM sólo en casos que no responden al manejo inicial con analgesia, sedantes, broncodilatadores, manejo ventilatorio de la obstrucción bronquial y control del factor desencadenante, y que pese a ello desarrollan hiperinflación dinámica severa con falla hipoxémica, o acidosis y compromiso hemodinámico secundario.

**b.- Hipertensión intracraneana:** El uso de BNM con esta indicación es controversial, y no debe ser empleado en forma rutinaria. No existe evidencia clínica de buena calidad que demuestre una disminución significativa de la PIC o un mejor desenlace clínico a largo plazo con el uso de BNM <sup>(68)</sup>. Se podría considerar su empleo como terapia de rescate temporal, mientras se implementan otras medidas generales o específicas para el control de la PIC.

**c.- Hipertensión intraabdominal:** No existe evidencia de buena calidad que respalde la efectividad o seguridad del uso de BNM para esta indicación, por lo que se sugiere un ensayo de BNM solo como terapia de rescate temporal en presencia de síndrome compartimental del abdomen <sup>(135)</sup>.

**d.- Hipotermia terapéutica:** El desarrollo de escalofríos es una condición frecuente, y potencialmente dañina, durante la aplicación de hipotermia terapéutica. El control de los escalofríos es fundamental para un enfriamiento efectivo, ya que los escalofríos entretienen el proceso de enfriamiento y dificultan alcanzar el objetivo de temperatura deseado, adicionalmente los escalofríos incrementan el consumo energético sistémico y cerebral <sup>(136)</sup>. La evidencia disponible sugiere que el uso de BNM puede ser de utilidad en el manejo protocolizado del control de los escalofríos en pacientes neurocríticos sometidos a hipotermia terapéutica <sup>(137)</sup>

### BNM en infusión y desarrollo de debilidad muscular adquirida en la UCI

Diversos estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos han sugerido una asociación entre el uso de BNM en infusión continua y el desarrollo de debilidad muscular adquirida en la UCI <sup>(138-140)</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en SDRA

no corroboraron este hallazgo, aunque es importante destacar que su empleo estuvo acotado a 48 horas. Un metaanálisis que combina todos los estudios sugiere solo una modesta asociación (OR 1,25; IC 95% 1,06-1,48) pero con alto riesgo de sesgo<sup>(141)</sup>.

### Recomendaciones:

- Se recomienda el uso precoz de BNM en pacientes con SDRA que presenten una  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 150$  con  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  (Calidad de la evidencia Moderada).
- Se recomienda no usar BNM en forma rutinaria en estado asmático, hipertensión intracraniana y síndrome compartimental del abdomen (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere considerar el empleo de BNM como intervención temporal de rescate en pacientes con estado asmático, hipertensión intracraniana y síndrome compartimental del abdomen (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere considerar la administración de BNM para el control de escalofríos en pacientes neurocríticos sometidos a hipotermia terapéutica (Calidad de la evidencia: Baja).
- El uso de BNM en infusión prolongada puede asociarse al desarrollo de debilidad adquirida en la UCI (Calidad de la evidencia: Baja).

## 7.- ¿QUÉ ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA DE DELÍRIUM SON RECOMENDADAS PARA IMPLEMENTAR EN LOS PACIENTES CRÍTICOS?

Un metaanálisis que incluyó 17 estudios (13 estudios prospectivos y 4 ensayos controlados aleatorizados), documentó una reducción media en la incidencia de delirium de 24,7% (12 estudios), una disminución en la duración del delirium (6 estudios) y una reducción en la gravedad del delirium (11 estudios)<sup>(142)</sup>. Un reciente estudio multicéntrico, prospectivo, en una cohorte de 296 pacientes (146 antes y 150 después de la implementación del bundle ABCDE), encontró una reducción significativa de las probabilidades de desarrollar delirium (odds ratio [OR] 0,55; 0,33-0,93;  $p = 0,03$ ). El estudio también mostró una disminución de 3 días en la duración de la VM (mediana [IQR], 24 [7 a 26] frente a 21 [0 a 25];  $p = 0,04$ ) y una mayor probabilidad de ser movilizados durante su estadía en la UCI en el grupo intervención (OR, 2,11; IC del 95%: 1,29-3,45;  $p = 0,003$ )<sup>(143)</sup>.

La movilización precoz de los pacientes críticos debe ser parte de las estrategias no farmacológicas de manejo del delirium<sup>(26,144)</sup>. En un ensayo clínico

multicéntrico que incluyó 104 pacientes críticos sometidos a VM, los investigadores aleatorizaron 49 pacientes a recibir kinesiterapia motora y terapia ocupacional precoz por protocolo durante los períodos de suspensión diaria de la sedación (grupo intervención) y 55 pacientes a recibir suspensión diaria de la sedación pero la indicación de kinesiterapia motora y terapia ocupacional quedó a criterio del equipo tratante de la UCI (grupo control). Un mayor porcentaje de pacientes del grupo intervención alcanzó un estado funcional independiente al momento del alta hospitalaria (59% vs. 35%;  $p = 0,02$ ) y tuvo una menor duración del delirium (2,0 vs. 4,0 días;  $p = 0,02$ ). La intervención fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes y solo debió ser suspendida en 4% de los casos<sup>(145)</sup>. Recientemente, un metaanálisis que incluyó 48 estudios clínicos y 7.546 pacientes, ha corroborado la seguridad de la movilización precoz en los pacientes críticos<sup>(146)</sup>.

Por otra parte, Álvarez y cols.<sup>(147)</sup>, en un ensayo prospectivo aleatorizado que incluyó 140 adultos mayores no intubados, asignaron 70 pacientes a recibir terapia ocupacional precoz e intensiva (2 veces al día por 5 días desde el primer día de ingreso a la UPC) más estrategias no farmacológicas estándar de prevención de delirium (grupo intervención) y 70 pacientes a recibir únicamente las estrategias de prevención no farmacológicas (grupo control). Los pacientes del grupo intervención tuvieron una menor incidencia (3% vs. 20%,  $p = 0,001$ ) y duración de delirium (tasas de incidencia de riesgo: 0,15 vs. 6,6;  $p < 0,001$ ) y un mejor desenlace funcional al alta hospitalaria (81,5% funcionalmente independientes vs. 47,7%;  $p < 0,0001$ ).

En los pacientes críticos, la privación del sueño puede contribuir al desarrollo de delirium<sup>(148)</sup>. En este contexto, cobra especial relevancia la implementación de medidas no farmacológicas para promover el sueño como la optimización de los entornos, control de luminosidad y ruidos, programación de las actividades de atención al paciente y la disminución de estímulos durante la noche<sup>(26, 144)</sup>.

Un estudio de diseño cuasi-experimental que incluyó para el análisis 55 pacientes críticos quirúrgicos, asignó 28 pacientes a recibir el cuidado ambiental habitual en la UCI durante un período de 3 meses consecutivos (grupo control) y, a continuación, un período de 3 meses consecutivos (grupo experimental) en que 27 pacientes fueron asignados a recibir un cuidado orientado a reducir los estímulos ambientales externos (tales como ruidos, iluminación continua y reducir las actividades de atención

nocturna). Los investigadores encontraron que el grupo experimental reportó una mejoría significativa en la calidad ( $t = -2,28$ ;  $p = 0,027$ ) y eficiencia del sueño ( $t = -2,03$ ;  $p = 0,047$ ) en comparación al grupo control <sup>(148)</sup>.

La implementación de estrategias no farmacológicas de prevención de delirium, basadas en la aplicación de una sola intervención en forma aislada, no ha demostrado reducir la incidencia de delirium en pacientes críticos <sup>(149,150)</sup>.

### Recomendaciones:

- El uso de intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium ha demostrado reducir su incidencia en pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda la implementación de estrategias no farmacológica basadas en intervenciones combinadas para la prevención de delirium en la UPC (Calidad de la evidencia: Moderada).

## 8.- ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENFRENTAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL MANEJO DEL DELÍRIUM EN EL PACIENTE CRÍTICO?

La identificación de factores de riesgo, la prevención de desencadenantes, el evitar la sedación profunda e implementar estrategias de prevención no farmacológica de delirium (PNFD), son intervenciones de probada utilidad en pacientes hospitalizados. No obstante, el impacto clínico de las estrategias de PNFD en pacientes críticos en VM cuenta con limitada evidencia <sup>(6)</sup>.

Diferentes fármacos han sido utilizados tanto en la prevención como en el tratamiento del delirium, en especial cuando este se manifiesta con síntomas de agitación psicomotora (delirium mixto e hiperactivo). El haloperidol y otros antipsicóticos atípicos, han sido los más estudiados para reducir la incidencia y duración del delirium en pacientes críticos, así como para el tratamiento de la agitación psicomotora, aunque con resultados controversiales <sup>(151-158)</sup>. En la última década, se ha evaluado el uso dexmedetomidina como coadyuvante para el manejo sintomático del delirium hiperactivo <sup>(151,159-162)</sup>.

### Prevención

Se encontraron 4 ensayos clínicos con haloperidol para la prevención de delirium en UCI <sup>(153,157,158)</sup>. No existen ensayos aleatorizados con neurolepticos atípicos en esta población (existen estudios

con risperidona en el subgrupo de pacientes cardioquirúrgicos).

### Haloperidol en profilaxis

En 68 pacientes adultos en VM con delirium subsindrómico (casos con algunos elementos positivos del CAM-ICU, pero sin cumplir la totalidad de los criterios), haloperidol en dosis bajas (1 mg cada 6 hrs por vía endovenosa), no previno el desarrollo de delirium <sup>(157)</sup>. Page y cols. <sup>(153)</sup>, en un estudio aleatorizado doble ciego, asignaron 71 pacientes que requirieron VM dentro de las primeras 72 horas de ingreso a la UCI a recibir haloperidol 2,5 mg cada 8 hrs por vía endovenosa y 70 pacientes a recibir placebo. Los autores encontraron que la administración de haloperidol no redujo el tiempo que los pacientes permanecieron con delirium o coma, ni la duración de la VM. Otro estudio de diseño antes-después, llevado a cabo en pacientes críticos con alto riesgo (>50%) de desarrollar delirium, documentó que la profilaxis con haloperidol redujo la incidencia e incrementó los días libres de delirium <sup>(158)</sup>. La causa más frecuente de suspensión de haloperidol fue la prolongación QTc ( $n = 9$ ).

Recientemente, van den Boogaard y cols. <sup>(163)</sup>, publicaron el mayor estudio clínico aleatorizado controlado con placebo que evaluó la eficacia de la administración profiláctica de bajas dosis haloperidol endovenoso en 1.789 pacientes en la UCI. Los investigadores no encontraron mejoría en la sobrevivencia (28 vs. 28 días;  $p = 0,93$ ), incidencia o días libres de delirium, ni en ningún otro desenlace relevante.

### Dexmedetomidina

Dexmedetomidina ha documentado disminuir la incidencia y severidad del delirium, así como los días de VM en pacientes críticos, en comparación con esquemas basados en benzodiazepinas <sup>(118,119)</sup>. Un estudio clínico aleatorizado que reclutó 700 adultos mayores sometidos a cirugía no cardíaca, evaluó el efecto de la infusión continua de una dosis baja de dexmedetomidina (0,1 ug/kg/h desde el ingreso programado a la UCI hasta las 08:00 del día siguiente) o placebo sobre la incidencia de delirium durante los primeros 7 días del período postoperatorio. Los autores encontraron que la incidencia de delirium fue significativamente menor en el grupo dexmedetomidina (9% vs. 23%;  $p < 0,0001$ ), sin observar diferencias en la aparición de bradicardia o hipotensión entre los grupos <sup>(164)</sup>. No obstante, es importante señalar que todos los

pacientes fueron sometidos a cirugía electiva y que solo cerca de la mitad de los pacientes requirieron VM por unas pocas horas. Los resultados de este estudio no pueden ser extrapolados a la población de pacientes críticos con patología médica o con cirugía de urgencia. Skrobiks y cols.<sup>(165)</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado fase II que enroló 100 enfermos críticos sometidos a VM y sin delirium, asignaron 50 pacientes a recibir una infusión nocturna (21:30 a 06:15) de dexmedetomidina (0,2 a 0,7 ug/kg/h) y 50 pacientes a recibir placebo. El objetivo primario del estudio fue la proporción de enfermos libres de delirium durante su estadía en la UCI. Los autores encontraron que el uso de dexmedetomidina nocturna se asoció a una mayor proporción de pacientes críticos libres de delirium (80% vs. 54%,  $p = 0,006$ ). Adicionalmente, los pacientes del grupo intervención permanecieron una menor proporción del tiempo en coma (12% vs. 19%,  $p = 0,0009$ ). La incidencia de bradicardia e hipotensión no fue estadísticamente diferente entre el grupo dexmedetomidina y placebo (38% vs. 28%,  $p = 0,4$ ). Sin embargo, debido a que todos los pacientes estuvieron recibiendo benzodiazepinas o propofol y opioides, no se puede establecer con certeza si el efecto observado fue ocasionado por la administración de dexmedetomidina o si estuvo asociado a una menor exposición a otros sedantes. Recientemente, un metaanálisis que evaluó el impacto de la administración de dexmedetomidina en pacientes críticos, sugiere que su empleo podría reducir la incidencia de delirium<sup>(166)</sup>. Lamentablemente, el análisis agrupó distintas poblaciones de pacientes (quirúrgicos, médicos, con y sin VM), con diferente perfil de severidad de su enfermedad, con y sin uso de otros sedantes concomitantes y la mayoría de los estudios incluidos tuvo un alto riesgo de sesgo.

### *Estatinas*

Las propiedades pleiotrópicas de las estatinas podrían tener efectos neuroprotectores en condiciones de estrés agudo e inflamación sistémica. Algunos estudios observacionales han reportado una asociación entre el uso de estatinas y menor tiempo de delirium en la UCI<sup>(167,168)</sup>. Un subestudio del ensayo multicéntrico SAILS (Statins for Acutely Injured Lungs from Sepsis), evaluó el impacto de la administración de estatinas sobre la presencia de delirium en 272 pacientes críticos. Un 72% de la serie total presentó delirium durante el período de estudio. A los 28 días no hubo diferencia en la proporción de días con delirium en el grupo rosuvastatina en comparación al grupo placebo (34% vs. 31%;  $p =$

0,22) y tampoco existió una diferencia significativa en la función cognitiva a 6 meses ( $p = 0,87$ ) o 1 año ( $p = 0,82$ )<sup>(169)</sup>. Recientemente fueron publicados los resultados del estudio MoDUS (Modifying Delirium Using Simvastatin)<sup>(170)</sup>. El objetivo primario del ensayo fue el número de días libres de delirium y coma a los 14 días en pacientes críticos sometidos a VM. Los investigadores aleatorizaron 142 pacientes a recibir simvastatina (80 mg/día) o placebo dentro de las primeras 72 horas de ingreso a la UCI, independientemente de la presencia de delirium o coma. Al término del período de seguimiento, no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en el número de días libres de delirium o coma (5,7 vs. 6,1 días;  $p = 0,66$ ), ni en los desenlaces secundarios.

### **Tratamiento**

El manejo farmacológico del delirium tiene mayor sentido cuando este es del tipo hiperactivo, vale decir con agitación psicomotora, por el riesgo de retiro no programado de dispositivos (catéteres, drenajes, tubo endotraqueal, etc.), asincronía con el ventilador (aumento presión transpulmonar) y aumento de la actividad simpática<sup>(171,172)</sup>.

Para el control de una crisis de agitación, asincronía y/o hipoxemia, diferentes sedantes (hipnóticos y opiáceos) pueden ser usados en pacientes sometidos a VM. Las benzodiazepinas han sido y son las drogas más usadas pero tienen un rol limitado, por cuanto diferentes estudios las han involucrado como desencadenantes de delirium<sup>(119,123,163,173)</sup>. Diversos autores recomiendan limitar el empleo de benzodiazepinas y promover el uso de sedantes no benzodiazepínicos: dexmedetomidina o propofol<sup>(3, 118,119, 121,124,127)</sup>.

Todos los sedantes pueden comprometer en forma directa o indirecta el centro respiratorio. En pacientes sin un adecuado control de vía la aérea y respirando en forma espontánea, cualquier sedante puede producir depresión respiratoria y llevar a hipoxemia, intubación endotraqueal y VM.

### *Antipsicóticos típicos*

Si bien diferentes estudios señalan que haloperidol sigue siendo la droga más empleada para el tratamiento sintomático del delirium, existe un interés creciente por nuevos fármacos antipsicóticos<sup>(152,174)</sup>. Se encontraron tres estudios que compararon haloperidol versus placebo u otros antipsicóticos para el manejo del delirium en la UCI, sin que en ninguno de ellos se logre documentar algún beneficio con su empleo<sup>(154, 175,176)</sup>. Recientemente, fue publicado el



ensayo MIND-USA, estudio clínico aleatorizado doble ciego que incluyó 566 pacientes con falla respiratoria aguda o shock y delirium hipo o hiperactivo. Los investigadores asignaron 192 pacientes a recibir haloperidol (hasta una dosis máxima diaria de 20 mg), 190 pacientes a recibir ziprasidona (hasta una dosis máxima diaria de 40 mg) y 184 pacientes a recibir placebo. El objetivo primario del estudio fue el número de días libres de delirium o coma evaluado a los 14 días. La administración de haloperidol o ziprasidona no redujo la duración del delirium comparada con placebo <sup>(177)</sup>.

#### *Antipsicóticos atípicos*

Devlin y cols. <sup>(178)</sup>, en un estudio piloto aleatorizado de 36 pacientes críticos con delirium (ICDSC  $\geq 4$ ), asignaron 18 pacientes a recibir quetiapina (50 mg c/12h hasta un máximo de 400 mg/día) y 18 pacientes a recibir placebo. En ambos grupos se permitió el uso de haloperidol según necesidad para el control de la agitación. Los autores encontraron que el empleo de quetiapina produjo una resolución más rápida del delirium (1,0 vs. 4,7 días;  $p = 0,001$ ). Por otra parte, en un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 102 pacientes que presentaron agitación después del retiro de la sedación, la administración de loxapina no redujo significativamente el período de liberación de VM (3,2 vs. 5 días;  $p = 0,45$ ), aunque el reinicio de la sedación fue más frecuente en el grupo placebo (44% vs. 17%;  $p = 0,01$ ) <sup>(179)</sup>.

#### *Dexmedetomidina*

Varios ensayos clínicos prospectivos han sugerido que el empleo de dexmedetomidina puede ser eficaz en el tratamiento del delirium hiperactivo, incluso si es refractario a haloperidol <sup>(151,159-161,180)</sup>. En un estudio piloto en 20 pacientes sometidos a VM, en quienes la extubación no fue posible debido únicamente a la presencia de delirium hiperactivo, la administración de dexmedetomidina (0,2 a 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) disminuyó significativamente el tiempo hasta la extubación (42,5 vs. 19,9 hrs;  $p = 0,016$ ) y la duración de la estadía en la UCI (6,5 vs. 1,5 días;  $p = 0,004$ ), en comparación a pacientes que recibieron una infusión de haloperidol (0,5 a 2 mg/h) <sup>(151)</sup>.

Reade y cols. <sup>(162)</sup> llevaron a cabo un estudio clínico aleatorizado doble ciego para evaluar la efectividad de dexmedetomidina, adicionada al manejo estándar, en pacientes sometidos a VM con delirium hiperactivo. Los investigadores asignaron 39 pacientes a recibir dexmedetomidina (0,5 a 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) y 32 pacientes

a recibir placebo. El objetivo primario del estudio fue tiempo libre de VM a los 7 días de la aleatorización. Al término del período de estudio, el grupo intervención tuvo un mayor tiempo libre de VM (144,8 vs. 127,5 hrs;  $p = 0,01$ ), menor tiempo para la extubación (21,9 vs. 44,3 hrs;  $p = 0,001$ ) y menor duración del delirium (23,3 vs. 40,0 hrs;  $p = 0,01$ ), sin diferencia significativa en eventos adversos. No obstante, el estudio debió ser detenido prematuramente debido a falta de financiamiento (tamaño de la muestra original: 96 pacientes) y la intervención no tuvo impacto en otros desenlaces clínicos.

#### **Recomendaciones:**

- No se recomienda el uso de haloperidol, ni de otros antipsicóticos atípicos, para la profilaxis de delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- No se recomienda el uso rutinario de dexmedetomidina para la prevención de delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Baja).
- El uso de dexmedetomidina reduce el riesgo de desarrollar delirium en pacientes críticos sometidos a VM, respecto de esquemas de sedación basados en benzodiazepinas (Calidad de la evidencia: Moderada).
- No se recomienda el empleo de estatinas para la prevención y/o tratamiento del delirium en pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Moderada)
- No existe evidencia clínica que respalde el uso de haloperidol para el tratamiento del delirium en pacientes críticos sometidos a VM (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se sugiere no usar rutinariamente quetiapina u otros antipsicóticos atípicos para el tratamiento del delirium en la UCI (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes en VM que desarrollan delirium, se sugiere privilegiar esquemas de sedación con dexmedetomidina, ya que ha mostrado reducir la duración del delirium y acortar el proceso de extubación (Calidad de la evidencia: Moderada).

### **9.- ¿CUÁLES SON LAS BARRERAS EXISTENTES Y LAS ESTRATEGIAS RECOMENDADAS PARA IMPLEMENTAR LA EVIDENCIA EN EL MANEJO DE LA ANALGESIA, SEDACIÓN, DELÍRIUM Y BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN LOS PACIENTES CRÍTICOS?**

#### **Barreras**

Durante los últimos 20 años, se ha avanzado en forma sustancial en generar evidencia respecto al uso de analgésicos, sedantes y BNM, así como

a un adecuado reconocimiento y manejo del delirium<sup>(3,26)</sup>. No obstante, la implementación real de las mejores prácticas en este ámbito suele ser bastante más baja que la esperada<sup>(18,181)</sup>. Este fenómeno ha sido explicado por la existencia de “barreras a la implementación de la evidencia,” que para este tópico en particular son múltiples. Estas barreras radican en la complejidad de implementar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que son heterogéneas, requieren adaptaciones al contexto local, y necesitan diversas estrategias de educación y capacitación permanente al equipo profesional y técnico de las UPC<sup>(182,183)</sup>. La falta de conocimiento respecto a delirium, la carga laboral, así como dificultades propias del paciente crítico como la inestabilidad cardiorespiratoria, el uso de dispositivos invasivos o la necesidad de programar múltiples cuidados, han sido citadas frecuentemente como barreras comunes a la implementación en diversos estudios<sup>(184,185)</sup>. Por esa razón, es fundamental reconocer las barreras específicas que percibe el equipo de profesionales de la UPC, y considerarlas en la elaboración e implementación de los protocolos locales, como un elemento central para optimizar su adherencia.

Las dificultades en la implementación de la evidencia en este y otros ámbitos, ha propiciado el desarrollo de la Ciencia de la Implementación, área del conocimiento que desde un abordaje transdisciplinario sistematiza diferentes dominios que se relacionan con los dilemas de la implementación. La reciente guía PADIS 2018<sup>(26)</sup>, sugiere emplear el marco conceptual CFIR (Consolidated Framework for Implementation Research) durante el proceso de implementación<sup>(186,187)</sup>. Las barreras para implementar estas recomendaciones han sido categorizadas según su fuente de origen en las siguientes dimensiones:

- 1) Relacionadas con las características de la intervención (en este caso las guías o el protocolo);
- 2) Relacionadas al paciente;
- 3) Relacionadas al escenario interno;
- 4) Relacionadas al escenario externo y
- 5) Relacionadas al proceso de implementación<sup>(143,188)</sup>.

Dentro de las características de los profesionales de salud a considerar están la profesión, los años de experiencia y el grado de conocimiento/educación en el tema específico. Según Tanios y cols.<sup>(189)</sup>, entre las barreras a la implementación de protocolos de sedantes están la falta de orden médica (38%), una falta de aceptación por el equipo

de enfermería (15%) y una preferencia de mayor control a lo permitido por el protocolo (11%). En relación a la aplicación de interrupción diaria de sedantes, las principales barreras descritas son la percepción de que puede generar un mayor compromiso respiratorio (26%), baja aceptación por enfermería (22%), y el riesgo de incremento en el retiro no planificado de dispositivos (20%). Dentro de las características organizacionales más estudiadas, se encuentra la cultura de la unidad, el grado de trabajo en equipo y la comunicación entre el equipo sanitario<sup>(189,190)</sup>.

En relación al delirium, diversos estudios han evaluado barreras para una mayor aplicación de instrumentos diagnósticos y de medidas preventivas. Devlin y cols.<sup>(191)</sup>, en un ensayo realizado en farmacéuticos clínicos, documentaron que las barreras más reportadas para no aplicar instrumentos de evaluación fueron: falta de tiempo para su realización, falta de confianza en su aplicación y la complejidad de los instrumentos. Un estudio del mismo autor, en equipos de enfermería, encontró que entre las barreras referidas con mayor frecuencia estuvieron: el tener pacientes intubados, la complejidad del instrumento diagnóstico y el nivel de sedación<sup>(20)</sup>. Finalmente, Xing y cols.<sup>(192)</sup>, en un reciente estudio efectuado en China en equipos médicos y de enfermería, destaca como barreras: limitaciones de tiempo, la falta de instrumentos adecuados y la falta de conocimiento. Mayor detalle de las barreras más frecuentemente identificadas para la implementación de la evidencia en este campo se exponen en la tabla 10.

### Estrategias

Los diversos estudios que han demostrado el beneficio de la implementación de protocolos de analgesia, sedación y delirium, han empleado diferentes estrategias para optimizar la adherencia de los profesionales a los protocolos. En acuerdo a los ámbitos sugeridos por la Ciencia de la Implementación, se pueden mencionar las siguientes estrategias: la generación del protocolo con participación del personal de las unidades, uso de recordatorios ya sea pre-escritos o electrónicos, esquemas de educación presenciales o vía e-learning, empleo de pautas de verificación (checklist), entre otras<sup>(20, 143, 188-193)</sup>. Estas estrategias se pueden aplicar a nivel local con el personal de la UCI, a nivel organizacional, e involucrar también a los ámbitos financiero y regulatorio. Una revisión sistemática de estudios en el ámbito del delirium

documentó que la implementación de un programa de intervención multimodal mejora su diagnóstico y manejo, así como los desenlaces clínicos de los pacientes <sup>(194)</sup>.

Para el éxito del proceso de implementación, se ha sugerido la designación de líderes locales “champions”, la documentación de los avances y la retroalimentación del proceso de implementación al equipo de la UPC. Finalmente, debido a que el nivel de conocimientos y barreras difieren, según el miembro del equipo de salud, se deben realizar acciones y recomendaciones específicas para cada rol <sup>(195)</sup>.

### Recomendaciones:

- Se recomienda identificar las barreras locales que pudieran interferir con la implementación del

protocolo de manejo de la analgesia, sedación, delirium y uso de bloqueadores neuromusculares (Calidad de la evidencia: Baja).

- Se sugiere evaluar los siguientes factores: integrantes del equipo, años de experiencia, grado de conocimiento de las recomendaciones, el tiempo requerido por el personal para su implementación, y la cultura de trabajo en equipo y de comunicación, entre otras (Calidad de la evidencia: Baja).

- Se recomienda conformar a nivel de cada UPC un equipo interprofesional que cuente con respaldo institucional, con clara definición de roles y tareas, para facilitar el cumplimiento de las metas que se definan en la implementación de buenas prácticas de manejo de la analgesia, sedación, delirium y bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos (Calidad de la evidencia: Baja).

**Tabla 10.** Posibles barreras detectadas a la implementación de intervenciones orientadas al control de Analgesia, Sedación, Delirium y Bloqueo Neuromuscular en Pacientes Críticos.

Dominio	Barreras Descritas
<b>Protocolo</b>	Falta de disponibilidad de protocolo. Falta de criterios uniformes para el protocolo. Incomodidad del personal con la realización del protocolo. Curva de aprendizaje para la implementación de intervenciones. Falta de claridad en responsables de intervenciones. Falta de confianza en la evidencia apoyando las recomendaciones del protocolo. Falta de confianza en herramientas de tamizaje.
<b>Paciente</b>	Falta de cooperación. Inestabilidad de cualquier tipo (hemodinámica, efectos adversos de tratamiento, etc.). Características del paciente (diarrea, herida abierta, agitación psicomotriz, etc.).
<b>Clínico</b>	Falta de conocimiento o conciencia de la existencia de protocolo. Falta de acuerdo con las guías disponibles. Falta de confianza en las medidas del protocolo. Deseo de autonomía en el manejo del paciente. Preocupaciones de seguridad del tratamiento. Rechazo del protocolo. Percepción de alta carga laboral asociada.
<b>Unidad de Cuidados Intensivos</b>	Falta de coordinación en equipo de UCI. Falta de líderes claros a cargo del protocolo. Personal insuficiente para implementar intervenciones. Alta carga laboral del personal. Alto recambio del personal. Falta de espacio, equipos y recursos para las intervenciones. Problemas en horarios para implementar intervenciones. Falta de priorización de intervenciones del protocolo.

\* Adaptado de Costa DK, et al. Chest 2017;152:304-11 <sup>(188)</sup>.

**CONFLICTOS DE INTERÉS:**

ET, VR, CR, IS, MC declaran haber realizado conferencias, actividades de capacitación con remuneración o haber recibido apoyo para asistencia a actividades educativas de parte de la industria farmacéutica: Hospira, Pfizer, Fresenius-Kabi.

**REFERENCIAS:**

1. 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;30:746-52.
2. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al: Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009;135:1075-86.
3. Barr J, Fraser G, 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.
4. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, et al. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care* 2010;14:R59.
5. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113-9.
6. Tobar E: Prevención y Manejo del Delirium en Unidades de Paciente Crítico. In: *Medicina Intensiva Fisiopatología y Clínica*. Edited by Bugedo G, Romero C, Castillo L. Santiago: Ed Mediterraneo; 2015:181-185.
7. Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin* 2017;33:461-519.
8. Tobar E, Abedrapo MA, Godoy JA, et al. Impact of hypotension and global hypoperfusion in postoperative delirium: a pilot study in older adults undergoing open colon surgery. *Rev Bras Anestesiol* 2018;68:135-41.
9. Pandharipande Ely EW, Arora RC, et al. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017;43:1329-39.
10. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015;43:557-66.
11. 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;291:1753-62.
12. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
13. Reade MC, Finfer S: Sedation and delirium in the intensive care unit. *New Engl J Med* 2014;370:444-54.
14. Pisani MA, Kong SY, 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;180:1092-97.
15. Bounds M, Kram S, Speroni KG, et al. Effect of ABCDE Bundle Implementation on Prevalence of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Am J Crit Care* 2016;25:535-44.
16. 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;373:1874-82.
17. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide Survey of the "Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment" (ABCDE) Bundle. *Crit Care Med* 2017;45:e1111-e22.
18. Mehta S, Burry L, Fischer S, et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-80.
19. 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;61:619-30.
20. Devlin JW, Fong JJ, Howard EP, et al. Assessment of delirium in the intensive care unit: nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care* 2008;17:555-65.
21. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1907-15.
22. Tobar E, Cariqueo M, Rojas V, et al. Prácticas Nacionales de Analgesia, sedación y delirium en cuidados intensivos. Un reporte preliminar en profesionales de la salud. *Rev Chile Med Intensiv* 2017;32:A33.
23. Qaseem A, Snow V, Owens DK, et al. The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods. *Ann Intern Med* 2010;153:194-99.
24. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008;12:R15.
25. Chanques G, Viel E, Constant JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;151:711-21.
26. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825-e73.
27. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:390-92.
28. Kanji S, MacPhee H, Singh A, et al. Validation of the Critical Care Pain Observation Tool in Critically Ill Patients With Delirium. *Crit. Care Med*. 2016;44:943-47.
29. Martin J, Heymann A, Bäsell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care—short version. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc02
30. Payen J, Bru O, Bosson J, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit. Care Med*. 2001;29:2258-63.
31. 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;101:1470-76.
32. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-27.
33. American Pain Society. Assessment of Pain [Internet]. USA: American Pain Society; p. 21-29. Available from [http://americanpainsociety.org/uploads/education/section\\_2.pdf](http://americanpainsociety.org/uploads/education/section_2.pdf)
34. 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.



35. 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.
36. Teitelbaum J, Ayoub O, Skrobik Y. A critical appraisal of sedation, analgesia and delirium in neurocritical care. *Can. J Neurol Sci* 2011;38:15-25.
37. McMillian W, Taylor S, Lat, I. Sedation, Analgesia, and Delirium in the Critically Ill Patient *J Pharm Pract* 2011;24:27-34.
38. Riker R, Fraser G, Simmons L, 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;27:853-58.
39. Riker R, Picard J, Fraser G. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-29
40. Sessler C, Gosnell M, Grap M, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-44.
41. Rojas J, Valencia A, Nieto V, et al. Validación transcultural y lingüística de la escala de sedación y agitación Richmond al español. *Rev Colomb Anestesiol* 2016;44:218-23.
42. Altshuler J; Spoelhof B. Pain, agitation, delirium, and neuromuscular blockade: a review of basic pharmacology, assessment, and monitoring. *Crit Care Nurs Q* 2013;36:356-69.
43. Gurudatt, C. Sedation in intensive care unit patients: Assessment and awareness. *Indian J Anaesth* 2011;55:553-55.
44. Vender J, Szokol J, Murphy G, et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S554-61.
45. Shetty R, Bellini A, Wijayatilake D, et al. BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011240.
46. Milbrandt E, Deppen S, Harrison P, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:955-62.
47. 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;38:1513-20.
48. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter A, 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.
49. 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;40:361-69.
50. 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;41:1048-56.
51. Ely W, 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;29:1370-79.
52. Banerjee A, Girard T, Pandharipande, P. The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: applications in the trauma unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:195-201.
53. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva* 2010;34:4-13.
54. Bergeron N, Dubois M, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27:859-64.
55. 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;41:2002-07.
56. Gélinas C, Bérubé M, Chevrier A, et al. Delirium assessment tools in adult critically ill: A psychometric analysis and systematic review. *Crit Care Nurse* 2018;38:38-49.
57. 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;35:168-73.
58. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, et al. Subsyndromal Delirium and Institutionalization Among Patients with Critical Illness. *Am J Crit Care* 2017;26:447-55.
59. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, et al. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:179.
60. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest* 2017;151:697-706.
61. Riker RR, Gagnon DJ, May T, et al. Analgesia, sedation, and neuromuscular blockade during targeted temperature management after cardiac arrest. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015;29:435-50.
62. Chamorro C, Silva J, Pardo C y grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med Intensiva* 2008;32(Suppl 1):53-58.
63. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, et al. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985;63:440-43.
64. Lagneau F, Benayoun L, Plaud B, et al. The interpretation of train-of-four monitoring in intensive care: What about the muscle site and the current intensity? *Intensive Care Med* 2001;27:1058-63.
65. Baumann MH, McAlpin BW, Brown K, et al. A prospective randomized comparison of train-of-four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest* 2004;126:1267-73.
66. Mueller SW, Winn R, Macht M, et al. Neuromuscular blockade resistance during therapeutic hypothermia. *Ann Pharmacother* 2011;45:e15.
67. Bouju P, Tadié JM, Barbarot N, et al. Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann Intensive Care* 2017;7:10.
68. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 2016;44:2079-2103.
69. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain Management Principles in the Critically Ill. *Chest* 2009;135:1075-86.
70. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, et al. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD004843.
71. Bradt J, Dileo C, Grocke D. Music interventions for

- mechanically ventilated patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):CD006902.
72. Messika J, Kalfon P, Ricard JD. Adjuvant therapies in critical care: music therapy. *Intensive Care Med* 2018;44:1929-31.
  73. Good M, Stanton-Hicks M, Grass JA, et al. Relief of postoperative pain with jaw relaxation, music and their combination. *Pain* 1999;81:163-72.
  74. 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;16:354-66.
  75. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, et al. Complementary Alternative Medical Therapies for Heart Surgery Patients: Feasibility, Safety, and Impact. *Ann Thorac Surg* 2006;81:201-05.
  76. 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;197:1037-46.
  77. Mitchinson AR, Kim HM, Rosenberg JM et al. Acute Postoperative Pain Management Using Massage as an Adjuvant Therapy. *Arch Surg* 2007;142:1158-67.
  78. Dumas E, Pollack G. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J* 2008;10:537-51.
  79. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-69.
  80. Choi L, Ferrell BA, Vasilevskis EE, et al. Population Pharmacokinetics of Fentanyl in the Critically Ill. *Crit Care Med* 2016;44:64-72.
  81. Cevik F, Celik M, Clark PM, et al. Sedation and analgesia in intensive care: a comparison of fentanyl and remifentanyl. *Pain Res Treat* 2011;650320.
  82. Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB. Efficacy and safety of analgesedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy* 2014;34:643-47.
  83. Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:426-53.
  84. Prat D, Messika J, Millereux M, et al. Constipation in critical care patients both timing and duration matter. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1003-08.
  85. 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. *Crit Care* 2004;8:R268.
  86. Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, et al. Multimodal Analgesic Therapy With Gabapentin and Its Association With Postoperative Respiratory Depression. *Anesth Analg* 2017;125:141-46.
  87. Puntillo KA, White C, Morris AB, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care* 2001;10:238-51.
  88. Puntillo K, Ley SJ. Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal. *Am J Crit Care* 2004;13:292-301.
  89. Wanzuira R, Poli de Figueiredo L, Pfuetszenreiter F, et al. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2012;16:R49.
  90. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-48.
  91. 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;27:2609-15.
  92. Rello J, Diaz E, Roque M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1742-46.
  93. 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;342:1471-77.
  94. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early intensive care sedation predicts longterm mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:724-31.
  95. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014;18:R156.
  96. 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.
  97. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of apaired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
  98. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-61.
  99. 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;41:1983-91.
  100. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
  101. 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;308:1985-92.
  102. 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. *Crit Care* 2005;9:R200.
  103. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009;25:527-38.
  104. Tobar E, Bugeo G, Andresen M, et al. Characteristics and impact of sedation, analgesia, and neuromuscular blockage in critical patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Med Intensiva* 2009;33:311-20.
  105. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, et al. The implementation of an analgesia based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:188-96.
  106. Curtis JR, Cook DJ, Wall RJ, et al. Intensive care unit quality improvement: a "how-to" guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med* 2006;34:211-18.
  107. 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;36:427-33.

108. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *British journal of anaesthesia* 2001;87:186-92.
109. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med* 2009;37:3031-39.
110. Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:139-45.
111. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999;27:2454-58.
112. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:1083-88.
113. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:397-400.
114. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989;2:704-09.
115. Hutchens MP, Memtsoudis S, Sadovnikoff N. Propofol for sedation in neuro-intensive care. *Neurocrit Care* 2006;4:54-62.
116. Sandiumenge A, Sanchez-Izquierdo JA, Toral D, et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-19.
117. 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; 23:1258-63.
118. 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;298:2644-53.
119. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
120. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
121. 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(11):1151-60.
122. Wunsch H. Weighing the costs and benefits of a sedative. *JAMA* 2012;307:1195-97.
123. 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.
124. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(9 Suppl 1):S30-38.
125. Klompas M, Li L, Szumita P, et al. Associations between different sedatives and ventilator-associated events, length of stay, and mortality in patients who were mechanically ventilated. *Chest* 2016;149:1373-79.
126. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess* 2016;20:1-117.
127. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1383-94.
128. Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:403-07.
129. 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;39:910-18.
130. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
131. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749-57.
132. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
133. Neto AS, Pereira VG, Espósito DC, et al. Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2012;2:33.
134. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43.
135. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1190-206.
136. Badjatia N, Kowalski RG, Schmidt JM, et al. Predictors and clinical implications of shivering during therapeutic normothermia. *Neurocrit Care* 2007;6:186-91.
137. Madden LK, Hill M, May TL, et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2017;27:468-87.
138. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
139. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005;128:496-506.
140. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S309-15.
141. Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, et al. Neuromuscular blocking agents and neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2016;44:2070-78.
142. Hsieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:512-20.
143. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, Cohen MZ, Peitz G, Gannon DE, Sisson J, Sullivan J, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing

- coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014;42:1024-36.
144. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013;29:51-65.
  145. Parker A, Sricharoenchai T, Needham D. Early rehabilitation in the intensive care unit: preventing physical and mental health impairments. *Curr Phys Med Rehabil Reports* 2013;1:307-14
  146. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, et al. Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit. Systematic Review with Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:766-77.
  147. Alvarez E, Garrido M, Tobar E, et al. Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: A pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 2017;37:85-90.
  148. Li S, Wang T, Shu V. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs* 2011;20:396-407.
  149. Simons KS, Laheij RJ, 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 Respir Med* 2016;4:194-202.
  150. Black P, Boore JR, Parahoo K. The effect of nurse facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs* 2011;67:1091-101.
  151. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
  152. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005;33:226-29.
  153. 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;1:515-23.
  154. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658-66.
  155. Gosch M, Nicholas JA. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47:105-9.
  156. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:705-14.
  157. 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;44:583-91.
  158. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care* 2013;17:R9.
  159. Carrasco G, Baeza N, Cabre L, et al. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in nonintubated ICU patients: A nonrandomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016;44:1295-306.
  160. Romero C, Buggedo G, Bruhn A, et al. Preliminary experience with dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49:403-06.
  161. Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:25-30.
  162. 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;315:1460-68.
  163. van den Boogaard M, Slooter A, Brüggemann R, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:680-90.
  164. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:1893-902.
  165. Skrobik Y, Duprey M, Hill N, Devlin J. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1147-56.
  166. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2018;8:92-106.
  167. 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;189:666-73.
  168. Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, et al. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1899-909.
  169. 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;4:203-12.
  170. 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;5:727-37.
  171. Chevrolet JC, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill significance and management. *Crit Care* 2007;11:214.
  172. Kiekkas P, Aretha D, Panteli E, et al. Unplanned extubation in critically ill adults: clinical review. *Nurs Crit Care* 2013;18:123-34.
  173. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
  174. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994;22:433-40.
  175. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-49.
  176. 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;38:428-37.
  177. Girard T, Exline M, Carson S, et al. Haloperidol and Ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018;379:2506-16.
  178. 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;38:419-27.
  179. Gaudry S, Sztrymf B, Sonnevill R, et al: Loxapine to control



- agitation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 2017;21:235.
180. Romero CM, Cornejo R, Tobar E, et al. Dexmedetomidina en el manejo sintomático del delirium hiperactivo en pacientes críticos. *Rev Chil Med Intensiv* 2007;22:A167.
  181. Salluh JL, Soares M, Teles JM, et al. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care* 2009;24:556-62.
  182. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide survey of the "Assessing pain, both spontaneous awakening and breathing trials, choice of drugs, delirium monitoring/management, early exercise/mobility, and family empowerment" (ABCDEF) bundle. *Crit Care Med* 2017;45:e1111-e22.
  183. Martínez F, Donoso AM, Marquez C. Implementing a multicomponent intervention to prevent delirium among critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2017;37:36-47.
  184. Trogrlic Z, Ista E, Ponssenn HH, et al. Attitudes, knowledge and practices concerning delirium: a survey among intensive care unit professionals. *Nurse Crit Care* 2017;22:133-40.
  185. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, et al. Barriers and strategies for early mobilization of patients in intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:724-30.
  186. Balas MC, Weinhouse GL, Denehy L, et al. Interpreting and implementing the 2018 pain, agitation/sedation, delirium immobility, and sleep disruption clinical practice guideline. *Crit Care Med* 2018;46:1464-70.
  187. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health research findings into practice: A consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 2009;4:50.
  188. Costa DK, White MR, Ginier E, et al. Identifying barriers to delivering the awakening and breathing coordination, delirium, and early exercise/mobility bundle to minimize adverse outcomes for mechanically ventilated patients: A systematic review. *Chest* 2017; 152:304-11.
  189. Tanios M, de Wit M, Epstein S, et al. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: A multidisciplinary survey. *J Crit Care* 2009;24:66-73.
  190. Sneyers B, Henrand S, Laterre PF, et al. Predictors of clinicians' underuse of daily sedation interruption and sedation scales. *J Crit Care* 2017;38:182-89.
  191. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, et al. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. *Ann Pharmacother* 2011;45:1217-29.
  192. Xing J, Sun Y, Jie Y, et al. Perceptions, attitudes, and current practices regards delirium in China: A survey of 917 critical care nurses and physicians in China. *Medicina (Baltimore)* 2017;96:e8028.
  193. Kahn J. Bringing Implementation Science to the Intensive Care Unit. *Curr Opin Crit care* 2017;23:398-99.
  194. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care* 2015;19:157.
  195. Carrothers KM, Barr J, Spurlock B, et al. Contextual issues influencing implementation and outcomes associated with an integrated approach to managing pain, agitation, and delirium in adults ICUs. *Crit Care Med* 2013;41(9 Suppl 1):S128-35.