

ARTÍCULO ORIGINAL

# Manejo de la agitación e hiperadrenergia en pacientes durante la fase de destete de la ventilación mecánica. Un estudio observacional

## Management of agitation and hyperadrenergia in patients in weaning from mechanical ventilation. An observational study

César Santis<sup>1</sup>, Leyla Alegría<sup>1</sup>, Vanessa Oviedo<sup>2</sup>, María Luz Riquelme<sup>2</sup>, Daniel Valenzuela<sup>2</sup>, Magdalena Vera<sup>2</sup>, Jaime Retama<sup>2</sup>, Alejandro Bruhn<sup>2</sup>, Guillermo Buggedo<sup>2</sup>.

1. Profesor Instructor, departamento Medicina Interna, Universidad de Chile, Campus Sur. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Barros Luco Trudeau

2. Departamento de Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia: César Santis / csantis05@gmail.com

**Resumen:** La agitación, asincronía e hiperadrenergia, en pacientes en ventilación mecánica (VM) es una urgencia médica que requiere contención farmacológica. El objetivo de este estudio es describir el manejo farmacológico de la agitación e hiperadrenergia (AH), y su relación con el tiempo de destete de la VM. Realizamos un estudio prospectivo observacional que incluyó pacientes mayores de 18 años en VM por más de 48 h, que presentaron AH. Se recolectó información respecto al uso de sedoanalgesia previa, y durante los primeros 3 días después del inicio de la AH. Los outcomes fueron duración de VM, días libres de VM a 28 días, estadía en UPC y mortalidad hospitalaria. Se reclutaron 23 pacientes (57 años, M 65%, Apache II 20 y SOFA 10) que presentaron AH 4 (3-7) días post conexión a VM. La sedoanalgesia se basó fundamentalmente en Propofol o Midazolam más Fentanilo. No encontramos asociación entre las dosis acumuladas de sedantes ocupados y los desenlaces. Los fármacos más utilizados para el control de la AH fueron propofol (91%), dexmedetomidina (65%), fentanilo (60%) y antipsicóticos (70%). No encontramos relación entre las dosis de propofol o dexmedetomidina y los resultados principales. Sin embargo, a mayor dosis de fentanilo, mayor la estancia en VM ( $p=0,01$ ). El subgrupo de pacientes que recibió dexmedetomidina por al menos 24 h ( $n=13$  pacientes) no presentó diferencias en desenlaces en comparación con los pacientes que no la recibieron. Existe una gran heterogeneidad en el manejo farmacológico de la agitación e hiperadrenergia. Son necesarios futuros estudios para evaluar el mejor tratamiento de esta condición.

**Palabras clave:** Agitación; Sedación; Ventilación mecánica.

**Abstract:** *Agitation, asynchrony and hyperadrenergia in patients on mechanical ventilation (MV) is a medical emergency that requires pharmacological support. The objective of this study is to describe the pharmacological management of agitation and hyperadrenergia (AH), and its relationship with the time of weaning from MV. We conducted a prospective observational study that included patients older than 18 years on MV for more than 48 h, who presented AH. Information was collected regarding the use of prior sedoanalgesia, and during the first 3 days after the start of AH. The outcomes were duration of MV, days free of MV at 28 days, stay in the CCU, and hospital mortality. 23 patients (57 years old, M 65%, Apache II 20 and SOFA 10) who presented A&H 4 (3-7) days after connection to MV were recruited. Sedoanalgesia was fundamentally based on Propofol or Midazolam plus Fentanyl. We found no association between the cumulative doses of occupied sedatives and the outcomes. The drugs most used to control AH were propofol (91%), dexmedetomidine (65%), fentanyl (60%) and antipsychotics (70%). We found no relationship between the doses of propofol or dexmedetomidine and main results. However, the higher the dose of fentanyl, the longer the stay on MV ( $p=0.01$ ). The subgroup of patients who received dexmedetomidine for at least 24 h ( $n=13$  patients) did not present differences in outcomes compared to patients who did not receive it. There is great heterogeneity in the pharmacological management of agitation and hyperadrenergia. Future studies are needed to evaluate the best treatment for this condition.*

**Keywords:** *Agitation; Mechanical Ventilation; Sedation.*

## Introducción

La sedación es fundamental en el manejo del paciente en ventilación mecánica (VM), ya que se relaciona con desenlaces relevantes, como el tiempo en el ventilador, la estancia hospitalaria y los costos<sup>1,2,3</sup>. En particular, el delirium se caracteriza por la aparición de disfunción cerebral aguda, está presente en el 50% al 80% de los pacientes ventilados y es un predictor independiente de resultados adversos, que incluyen más días de VM, mayor estancia en la UPC y mayor mortalidad<sup>4,5,6,7</sup>.

El delirium hiperactivo (con agitación, asincronía y/o hiperadrenergia) durante la ventilación mecánica es una urgencia médica, que requiere contención y apoyo farmacológico en la gran mayoría de los pacientes<sup>8</sup>. Los pacientes agitados tienen más probabilidades de retirarse tubos y catéteres, y tener más días en el ventilador y en la UCI y una mayor mortalidad<sup>9</sup>. Además, la asincronía (o “lucha” contra el ventilador)

puede provocar problemas de oxigenación y agravar la función pulmonar<sup>10</sup>.

Así, el objetivo de este estudio es describir el manejo farmacológico del paciente que desarrolla agitación e hiperadrenergia (AH) en el período de destete de la ventilación mecánica y su relación con el tiempo de extubación.

## Métodos

Realizamos un estudio prospectivo observacional entre marzo y noviembre del 2017 en pacientes adultos que requirieron VM durante más de 48 h y que presentaron agitación e hiperadrenergia durante el destete. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Seguridad en Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (proyecto 16-340).

Se incluyó pacientes mayores de 18 años en ventilación mecánica (VM) por más de 48 h, que presentasen una mejoría clínica que motive la decisión de disminuir o suspender la sedación y

## ARTÍCULO ORIGINAL

pasar a soporte ventilatorio parcial, y facilitar el destete o retiro de la VM. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: a) una relación PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> >200 con PEEP ≤10 cmH<sub>2</sub>O, y b) parámetros hemodinámicos y de perfusión estables: lactato arterial <2.0 mmol/l, llene capilar normal (<3 seg), Hb >7 g/dL, dosis de noradrenalina <0.1 µg/kg/min.

Por razones clínico-asistenciales, en nuestra unidad no se evalúa de forma rutinaria el delirium, por lo que nos enfocamos en el problema de la AH. Este diagnóstico se definió cuando el paciente cumplía al menos 2 de los siguientes criterios:

1. Delirium (+) por CAM-ICU
2. Evidencia de hiperactividad (SAS 5-7)
3. Asincronía (doble disparo, esfuerzo ineficaz)
4. Incremento del trabajo ventilatorio (Volumen minuto > 200 ml / kg / min).
5. Taquicardia (>120 lpm) o hipertensión (PAS > 160 mmHg)

Se registró datos demográficos de los pacientes al momento del ingreso a UCI. Se registró datos de todos los sedantes, analgésicos y bloqueadores neuromusculares usados durante los 3 primeros días de ventilación mecánica, y durante los 3 días previos y posteriores al inicio de la agitación e hiperadrenergia, tanto endovenosos como enterales. A posteriori se definió dos grupos de pacientes, según recibieran o no dexmedetomidina durante las primeras 24 h tras el inicio del cuadro de agitación.

La medida de resultado principal fue el tiempo hasta la extubación, definido desde el inicio de la AH hasta la extubación exitosa. Los resultados secundarios fueron el tiempo en VM, los días libre de VM al día 28, la estancia en la UCI y la mortalidad hospitalaria.

### Resultados

Durante el período en estudio, 23 pacientes cumplieron al menos dos criterios para el diagnóstico de AH, cuyas características se ven en la tabla 1. De estos, la asincronía (78%) y el aumento de la ventilación minuto (69%) fueron

los criterios observados con mayor frecuencia. La menos frecuente fue la prueba CAM-ICU, la cual fue positiva en solo 4 pacientes (17%), sin embargo, esta prueba se realizó solo en 35 oportunidades (25% del tiempo total).

Durante los primeros 3 días de VM, el fentanilo, propofol y midazolam fueron los sedantes más utilizados (Tabla 2). Solo 4 pacientes recibieron dexmedetomidina. No se encontró asociación entre el sedante y las dosis totales utilizadas al día 3 del inicio de la VM y los principales resultados evaluados (Tabla 3).

La AH se produjo 4 (3-7) días después de la conexión a MV. En 18 pacientes (78%) se produjo AH inmediatamente después de la interrupción del sedante (4 (2-9) horas).

**Tabla 1.** Características demográficas y puntajes de gravedad (mediana y p25-75) y motivo de inicio de ventilación mecánica (VM).

Edad	57 (39-75)
Sexo masculino	15 (65%)
Apache II	20 (15-23)
SOFA 10 (7-11)	
Razón de MV	
Shock séptico	10 (44%)
Insuficiencia respiratoria	5 (23%)
Neurocrítico	3 (13%)
Pancreatitis	2 (9%)
Preeclampsia	1 (4%)
Paro cardíaco recuperado	1 (4%)
Insuficiencia hepática aguda	1 (4%)

**Tabla 2.** Uso de sedantes y analgésicos durante los primeros tres días de VM, expresado como número de pacientes (%) y dosis acumulada al día 3 (medianas y p25-75).

	n (%)	Dosis acumulada
Fentanilo	22 (96)	9,8 (3,4-16,4) mg
Propofol	19 (83)	6,4 (1,9-9,7) g
Midazolam	12 (52)	310 (108-513) mg
Dexmedetomidina	4 (17)	760 (223-1006) mg

**Tabla 3.** Principales medidas de resultado (mediana y p25-75).

Días en MV	11 (7-23)
Días libres desde MV	16 (0-20)
Duración de la estadía en UCI	20 (10-25)
Duración de la estadía hospitalaria	26 (23-41)
Mortalidad hospitalaria	7 (30%)

Una vez diagnosticada la AH, el fármaco más utilizado para el control de la crisis fue propofol (16 pacientes). Sin embargo, 21 pacientes mantuvieron una infusión continua de propofol durante al menos 24 h (Tabla 4). Se utilizó dexmedetomidina en 13 pacientes para el control inicial, manteniendo una infusión continua durante al menos 24 h en 15 pacientes. También se utilizaron fentanilo (60%) y antipsicóticos (70%).

No encontramos relación entre las dosis totales de propofol y dexmedetomidina para el control de la agitación y los resultados principales. Sin embargo, sí encontramos una asociación entre las dosis totales de fentanilo el día 1 después

de la AH y los días de VM: cuanto mayor es la dosis de fentanilo, mayor es la estancia en el ventilador ( $p=0,01$ ). Sin embargo, esto no se asoció con una estadía más prolongada en la UCI ni hospitalaria ( $p=0,26$  y  $p=0,14$ , respectivamente) ni con la mortalidad ( $p=0,14$ ).

En el subgrupo de pacientes que recibieron dexmedetomidina para el control de la AH durante al menos 24 h ( $n=13$  pacientes) no se encontró diferencias en relación a los días en VM y otros desenlaces, en comparación con los pacientes que no la recibieron (Tabla 5). Además, el tiempo transcurrido hasta la extubación desde el diagnóstico de AH fue similar en los pacientes que recibieron dexmedetomidina frente a los que no la recibieron (5 (2-12,5) vs 6,5 (2,8-15),  $p=0,7$ ). Más pacientes del grupo de dexmedetomidina utilizaron quetiapina (85% vs 20%,  $p=0,003$ ).

**Tabla 4.** Uso de sedantes y analgésicos en el día 3 después del diagnóstico de agitación e hiperadrenergia, expresado como número de pacientes (%) y dosis en medianas (percentil 25-75%).

	n (%)	Dosis acumulada al día 3
Fentanilo	14 (60)	8,4 (0,7-10,5) mg
Propofol	21 (91)	6,9 (3,1-14,5) g
Midazolam	2 (9)	27 (5-346) mg
Dexmedetomidina	15 (65)	1,3 (0,6-2,1) mg
Quetiapina	13 (57)	400 (237-650) mg
Clonidina	4 (35)	800 (350-1100) $\mu$ g
Haloperidol	3 (13)	12,5 (3-25) mg

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Tabla 5.** Puntajes de gravedad y medidas de resultado en pacientes que usaron dexmedetomidina para el control de la agitación y la hiperadrenergia, frente a aquellos que no usaron.

	Dex	no Dex	p
N	13	10	
Apache II	20 (12-23)	19 (15-26)	0,97
SOFA	10 (7-12)	10 (8-11)	1
Días en MV	11 (7-20)	11 (7-25)	0,87
Días libres desde MV	17 (6-21)	9 (0-20)	0,48
Estadía en UCI	20 (14-25)	16 (9-29)	0,48
Estadía hospitalaria	28 (25-42)	24 (12-40)	0,11

**Discusión**

El presente estudio muestra que existe una gran heterogeneidad en la elección de fármacos que son utilizados para el control de la AH, sin claridad en relación a las ventajas de un medicamento sobre otro. Además, la presencia de AH es un evento de mayor gravedad por cuanto, en relación a estudios observacionales previos<sup>11,12</sup>, se asocia a una estadía más prolongada en el ventilador.

El delirium es un fenómeno muy prevalente en pacientes ventilados, existiendo factores predisponentes, en general no modificables, y otros desencadenantes, incluida la patología de base. Desgraciadamente, las herramientas validadas para su diagnóstico no son utilizadas en todas las unidades pues aumenta la carga de enfermería y tiene limitaciones. Ahondando en lo anterior, las drogas usadas en sedación y analgesia también pueden estar relacionadas a la aparición de delirium<sup>13,14,15</sup>. A su vez, las herramientas usadas para el diagnóstico de delirium se ven complicadas por el uso de sedantes<sup>16,17</sup>, teniendo el delirium transitorio asociado a sedación mejor pronóstico que el delirium persistente<sup>18</sup>.

Así, en nuestra Unidad no se ha implementado en forma rutinaria la evaluación del delirium, ya que éste tampoco es prevenible farmacológicamente<sup>19,20</sup>, a diferencia de las medidas ambientales de prevención que se aplican en todos los pacientes. En cambio, la agitación, asincronía e hiperadrenergia, es una urgencia médica fácilmente reconocible y que requiere contención farmacológica. Por este motivo, nos enfocamos en el problema clínico de la AH como un sustituto del delirium hiperactivo.

En relación al manejo farmacológico, nuestro estudio confirma la gran diversidad de fármacos utilizado para el control de la AH. Las benzodiazepinas se encuentran entre los fármacos más utilizados para controlar la agitación, pero su uso es debatido, ya que ellas mismas han estado implicadas en la génesis o perpetuación del delirium<sup>6,13,21,22,23</sup>. Actualmente, varios autores recomiendan limitar el uso de benzodiazepinas y promover el uso de sedantes no benzodiazepínicos, como la dexmedetomidina y el propofol<sup>1,21,22,24,25,26</sup>.

En el último tiempo, varios estudios clínicos han demostrado que la dexmedetomidina

puede ser bastante eficaz en el tratamiento del delirium hiperactivo, incluso refractario al haloperidol<sup>27,28,29</sup>. En esta muestra, su uso fue frecuente pero no mostró un impacto por sobre el uso de propofol. Más aún, el mayor uso de quetiapina en los pacientes que recibieron dexmedetomidina puede reflejar su menor potencia para controlar la agitación en forma aguda, a diferencia de propofol. Esto parece estar en concordancia con grandes estudios controlados, multicéntricos y randomizados recientes que no han mostrado cambios en la incidencia de delirium ni desenlaces neurocognitivos a largo plazo<sup>20,30,31,32</sup>.

Claramente, el propofol dada su versatilidad fue la droga más utilizada para el control agudo de la agitación, lo cual se explica por su consistencia para inducir sedación profunda en menos de un minuto y facilitar a la adaptación al ventilador. Sin embargo, su efecto es muy breve, por lo que requiere de otros fármacos de mayor duración o su uso en infusión continua. Además, no se ha asociado con más delirium en pacientes críticos<sup>24,26</sup>.

Llama la atención que el uso de fentanilo se asoció a un retardo en la extubación. Esto puede deberse a su efecto depresor sobre el centro respiratorio, que favorece algunas asincronías como el doble ciclado<sup>10</sup>. Estudios recientes también han asociado el uso de opioides a mayor delirium<sup>14</sup>.

Como se mencionó, en nuestra unidad no se evalúa de forma rutinaria el delirium según herramientas validadas, y no existe un protocolo estandarizado para el manejo farmacológico de éste. Así, tampoco podemos hablar de prevalencia de AH, ya que la muestra fue pequeña y con el objetivo de tener datos basales sobre su terapia y desenlaces. Aún así, este estudio observacional genera interrogantes sobre cuál es el mejor alcance farmacológico para el control del delirium hiperactivo, con AH, que puede tener importancia clínica. Además, podemos afirmar que la AH se produce independiente de las drogas utilizadas en la

sedación inicial, incluso en pacientes que no han recibido benzodicepinas.

En resumen, hemos mostrado la práctica de manejo farmacológico para el control de la AH, evidenciando una gran heterogeneidad y sin grandes ventajas de una droga sobre otra. Ante una crisis de agitación peligrosa en el paciente en ventilador, se puede utilizar cualquier sedante para su control. Probablemente, el fentanilo no sea la mejor alternativa en este contexto. Mayores estudios son necesarios sobre el mejor alcance farmacológico para la prevención y el manejo de la AH o del delirium hiperactivo.

*Reconocimiento de subvención: DIDEMUC, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

## Referencias

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013; 41(1): 263-306.
2. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(5): 486-497.
3. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 444-454.
4. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43(3): 557-566.
5. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33(1): 66-73.
6. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Crit Care* 2010; 14(6): R210.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 2004; 291(14): 1753-1762.
8. Chevreton JC, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill-significance and management. *Crit Care* 2007; 11(3): 214.
9. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der

## ARTÍCULO ORIGINAL

- Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *International journal of nursing studies* 2012; 49(7): 775-783.
10. Damiani LF, Bruhn A, Retamal J, Bugeo G: Patient-ventilator dyssynchronies: Are they all the same? A clinical classification to guide actions. *J Crit Care* 2020; 60: 50-57.
  11. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, Gonzalez H, Godoy J, Lira MT, Lora P, Encalada E, Hernandez A, Tomicic V, 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(3): 188-196.
  12. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J, Calvo M, Ugarte H, Godoy J, Galvez S, Maurelia JC, Delgado I, et al. Characteristics and factors associated with mortality in patients receiving mechanical ventilation: first Chilean multicenter study. *Rev Med Chile* 2008; 136(8): 959-967.
  13. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104(1): 21-26.
  14. Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, Devlin JW, Slooter AJC. Opioid Use Increases the Risk of Delirium in Critically Ill Adults Independently of Pain. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(5): 566-572.
  15. Tanios M, Nguyen HM, Le QA, Park H, Devlin JW: Fentanyl- and midazolam-induced coma each influence days of mechanical ventilation and 28-day mortality. *Intensive Care Med* 2021; 47(7): 805-806.
  16. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39(12): 2171-2179.
  17. Wøien H, Balsliemke S, Stubhaug A. The incidence of delirium in Norwegian intensive care units; deep sedation makes assessment difficult. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(3): 294-302.
  18. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(6): 658-665.
  19. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW 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(7): 680-690.
  20. Momeni M, Khalifa C, Lemaire G, Watremez C, Tir-coveanu R, Van Dyck M, Kahn D, Rosal Martins M, Mastrobuoni S, De Kerchove L et al. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2021; 126(3): 665-673.
  21. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, 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(22): 2644-2653.
  22. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *Jama* 2009; 301(5): 489-499.
  23. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slatum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 177-183.
  24. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Saraphoja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012; 307(11): 1151-1160.
  25. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. 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.
  26. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, Sauer BC, Nechodom K, Teng C, Barton RG. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(11): 1383-1394.
  27. Romero C, Bugeo G, Bruhn A, Mellado P, Hernandez G, Castillo L. Preliminary experience with dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49(8): 403-406.
  28. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, Calizaya M: Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2016; 44(7): 1295-1306.
  29. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: A randomised

- open-label trial. *Crit Care* 2009; 13(3): R75.
30. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC et al: *Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients*. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2506-2517.
  31. Turan A, Duncan A, Leung S, Karimi N, Fang J, Mao G, Hargrave J, Gillinov M, Trombetta C, Ayad S, et al. *Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): A randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2020; 396(10245): 177-185.
  32. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, et al. *Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis*. *N Engl J Med* 2021; 384(15): 1424-1436.