

Sedación guiada por protocolo versus manejo convencional en pacientes críticos en ventilación mecánica

Eduardo Tobar A^{1,2}, Alejandra Lanas M², Sandra Pino P², Paulina Aspée L^{1a}, Sandra Rivas V^{1a}, Daniela Prat R^{1a}, Rosmi Asenjo B^{1a}, José Castro O^{1,2}.

Protocol based sedation versus conventional treatment in critically ill patients on mechanical ventilation

Background: Sedatives and analgesic drugs give comfort and allow adequate respiratory support to critically ill patients in mechanical ventilation (MV). Its improper use may increase the duration of MV. Clinical guidelines suggest implementation of protocols, however this is seldom done in clinical practice. **Aim:** To compare in MV patients, nurse-applied guided by protocol administration of sedatives and analgesic drugs (protocol: group P) with the habitual practice using physicians criteria (control: group C). **Material and methods:** Inclusion criteria was the need of MV more than 48 h. The exclusion criteria were acute neurological diseases, hepatic cirrhosis, chronic renal failure and limitation of therapeutic efforts. Midazolam and fentanyl were used in both groups. The level of sedation was monitored with the Sedation Agitation Scale (SAS). In the P group, trained nurses applied algorithms to adjust the sedative doses according to a predefined SAS goal. **Results:** Forty patients were included, 22 aged 65±19 years in group P and 18 aged 54±21 years in group C. Apache II scores were 16±8 and 19±8 in each group. SAS score was more frequently evaluated within goal boundaries in group P than in group C (44% and 32%, respectively, $p=0.001$). No differences in the proportion of patients with inadequate sedation were observed between treatment groups. Midazolam doses were lower in P than in C group (0.04 (0.02-0.07) and 0.06 (0.03-0.08) mg/kg/h respectively, $p=0.005$). **Conclusions:** The implementation of sedation protocol applied by nurses improved the quality of sedation and reduced the doses of Midazolam in mechanically ventilated patients (Rev Méd Chile 2008; 136: 711-18).
(Key words: Hypnotics and sedatives; Nurse practitioners; Respiration, artificial)

Recibido el 9 de octubre, 2007. Aceptado el 10 de marzo, 2008.

Trabajo financiado por la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile. No existen conflictos de intereses declarados.

¹Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Departamento de Medicina Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile.

^aEnfermera

Correspondencia a: Dr. Eduardo Tobar A. Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, 3^{er} piso. Santiago, Chile. Teléfonos: 9788264, 9788244. Fax: 9788264. E mail: edotobar@gmail.com

Los pacientes críticos que requieren ventilación mecánica (VM) presentan dolor, ansiedad, privación de sueño y agitación en grados variables, por lo que emplear analgésicos y sedantes es una práctica habitual que nos permite aliviar el dolor, propiciar confort y cumplir de forma apropiada los objetivos de la VM^{1,2}.

Los fármacos de uso más frecuente son opiáceos y benzodiazepinas, pero no están libre de efectos adversos, como son producir íleo, disminuir el reflejo de la tos y efectos cardiovasculares. Entre los riesgos asociados a su empleo prolongado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) destaca el generar sedación excesiva (más profunda de lo que las condiciones clínicas ameritan), lo cual prolonga la estadía en VM y en la UCI, situación que impacta en los costos de estos pacientes^{3,4}.

Para reducir los días en VM y minimizar los efectos adversos relacionados con la sedoanalgesia, se recomienda protocolizar el uso de estos fármacos, usando estrategias validadas en ensayos clínicos aleatorizados y posteriormente replicadas en otros estudios⁵⁻¹¹. Ello ha dado lugar a guías clínicas que agrupan la evidencia disponible, donde se destaca la importancia de monitorizar el nivel de sedación y ajustar los fármacos a las necesidades dinámicas de cada paciente¹².

Pese a ello, diversos estudios señalan que las recomendaciones se aplican de manera insuficiente, existiendo una amplia brecha entre la evidencia disponible, las recomendaciones y la práctica habitual en este campo¹³⁻¹⁷.

Es necesario por ello desarrollar protocolos acordes a la realidad local, que incorporen evidencia disponible y la hagan efectiva. Ello es particularmente necesario en países en vías de desarrollo como Chile, donde existe un gran déficit de camas críticas que hace necesario optimizar el uso del recurso existente.

El objetivo del presente estudio es realizar una comparación entre la estrategia de administrar sedación y analgesia de manera protocolizada y la práctica habitual (a criterio del médico residente de la UCI), usando para ello un protocolo de desarrollo local con activa participación de enfermería, aplicado en una población de pacientes con periodos de VM superiores a 48 h.

Nuestra hipótesis es que el uso protocolizado de sedantes y analgésicos en pacientes críticos

ventilados mejora la calidad de la sedación al reducir el tiempo en sedación excesiva y reduce el empleo de sedantes.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, que compara dos estrategias de administración de fármacos sedantes y analgésicos en pacientes mayores de 18 años ingresados a la UCI del Hospital Clínico de la Universidad de Chile que requieran VM por un período superior a 48 h.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, no involucrando consentimiento informado al comparar dos estrategias de uso de fármacos de empleo documentado en la literatura. Se excluyen pacientes con patología neurológica aguda, alergia conocida a los fármacos empleados, trasplante hepático, cirrosis hepática, paro cardiorrespiratorio recuperado, embarazo, segundo periodo de VM y pacientes con muy elevado riesgo de fallecer a criterio del equipo tratante.

Ambos grupos emplean como fármacos de elección midazolam y fentanilo en infusión continua.

Se define como grupo convencional (C), aquél en el que las dosis de inicio y mantención de los fármacos se administran a criterio del médico residente. En este grupo se lleva un registro de la escala de sedación-agitación (SAS) (Tabla 1) de manera enmascarada al médico tratante¹⁸. La escala de sedación-agitación evalúa el nivel de sedación, estando validado su empleo en pacientes críticos en VM.

El grupo protocolo (P) es aquél en el que las dosis de inicio y mantención de ambos fármacos se rigen por protocolo preestablecido que consta de:

1. Definir diariamente el nivel de sedación deseado. Ello es SAS 3-4, salvo en las siguientes condiciones: primeras 24 h de ingreso a UCI, falla hemodinámica severa con requerimientos de noradrenalina >0,2 microgramos/kilo/min o índice cardíaco <2,2 lt/min/m² pese al uso de inótrpos o falla respiratoria severa (PaO₂/FiO₂ <150 o índice de oxigenación >12). En estos casos la meta de SAS es 2.
2. Medición seriada 2 a 4 veces al día del nivel de sedación mediante la escala SAS.

Tabla 1. Escala de sedación-agitación SAS

1	No despierta	Mínima o nula respuesta al dolor. No obedece órdenes
2	Muy sedado	Despierta al estímulo táctil. No se comunica o mueve espontáneamente
3	Sedado	Despierta al estímulo táctil o verbal suave. Obedece órdenes simples
4	Calmo	Tranquilo, despierta fácil, obedece órdenes
5	Agitado	Ansioso, leve agitación. Intenta sentarse. Calma con instrucciones
6	Muy agitado	No se calma a la orden verbal frecuente. Muerde el tubo
7	Agitación peligrosa	Tira TOT, trata de removerlo. Agrede al staff. Se mueve de lado a lado

- Ajuste de las dosis de midazolam y fentanilo por enfermera, según pauta preestablecida (Figura 1).
- Algoritmo para ser usado en caso de agitación aguda (Figura 2).

Se estima el nivel de dolor, empleando parámetros conductuales y fisiológicos, para guiar la administración de analgesia¹⁹.

Ambos grupos deben usar similar estrategia de destete de ventilación mecánica, usando un protocolo de tubo en T por 2 h.

Si no es posible obtener las metas de sedación establecidas con dosis máximas predefinidas de

midazolam (0,2 mg/kg/hr) o fentanilo (2 microgramos/kilo/h) se define fracaso. En ese caso o si se requiere el empleo de relajantes neuromusculares a criterio del médico tratante, el paciente es retirado de protocolo, quedando la sedación y analgesia a criterio de médico residente.

En caso de delirio agudo hiperactivo, se permite la adición de neurolepticos a criterio del médico residente, quedando registrada su aplicación. La adherencia al protocolo en el grupo protocolo se registra con formato predefinido por el grupo investigador.

En ambos grupos se registra información demográfica, motivo de ingreso a UCI, APACHE II y

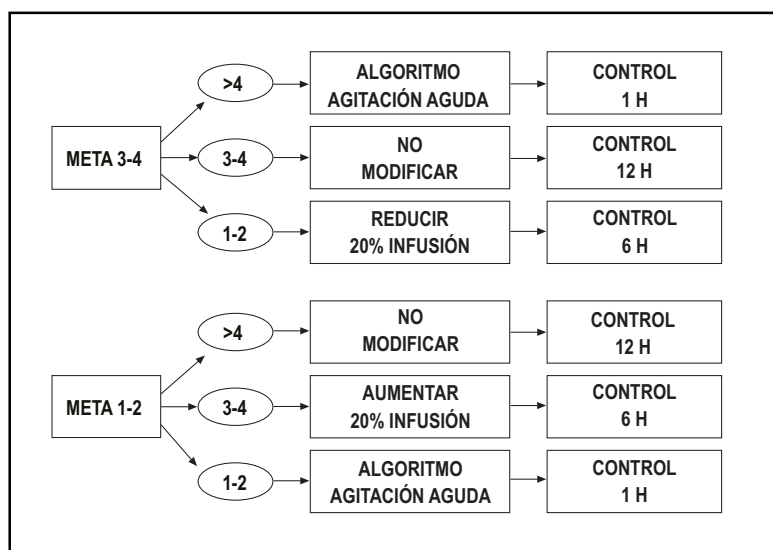


Figura 1. Algoritmos de ajuste de dosis de midazolam según la meta diaria y evaluaciones seriadas con escalas de sedación-agitación SAS.

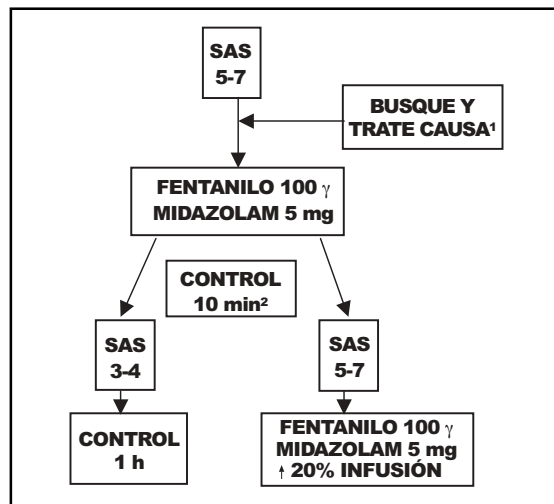


Figura 2. Algoritmo de manejo en caso de agitación aguda. ¹Evaluación por médico residente, búsqueda de factores corregibles y tratamiento específico (dolor, imposibilidad de comunicarse, calofríos, secreciones en tubo endotraqueal, cambios en la condición cardiovascular o pulmonar, etc.) ²Tiempo máximo sugerido. Debe ser antes si agitación peligrosa (SAS 7).

SOFA a las 24 h de ingreso, presencia de sepsis severa y síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA)²⁰⁻²³.

Para el análisis del nivel de sedación (SAS) encontrado se agrupan las 7 categorías de éste en las siguientes: sedación profunda SAS 1-2, sedación superficial SAS 3-4 y sedación insuficiente 5-7.

Para la estimación del tamaño muestral, se considera la dosis (mg/kg/h) de midazolam empleada detectada mediante estudio piloto y los días promedio de estadía en VM. Se estima reducir el consumo de midazolam en 20%, tomando como unidad de análisis cada día-paciente en protocolo.

En base a ello, y estimando una duración en VM de 8 días, para este estudio se necesita reclutar 40 pacientes, empleando un poder de 80% y un $\alpha=0,05$ bilateral.

El desenlace primario es la comparación en la proporción de evaluaciones en meta SAS 3-4. Desenlaces secundarios es la dosis de midazolam y fentanilo empleada y la proporción de evaluaciones SAS en rangos 1-2 y 5-7.

En ambos grupos se calculan los siguientes desenlaces clínicos: duración de VM, días libres de VM a 28 días, días de estadía UCI y la proporción de pacientes fallecidos a 28 días.

Se evalúa diariamente adherencia de las intervenciones sugeridas por el protocolo y las acciones realizadas por personal de enfermería.

La aleatorización se efectuó mediante bloques de 4 guardados en sobres sellados, disponibles las 24 h en la unidad.

El análisis estadístico empleado es la comparación de medianas con el test U de Mann Whitney para las variables continuas. Para la comparación de proporciones se realiza test de Fisher exacto. El nivel de significación es $p < 0,05$ bilateral. Los análisis fueron realizados en *software* Stata 7.0.

RESULTADOS

Durante 9 meses, se incluyeron de forma consecutiva 40 pacientes, 22 en el grupo protocolo y 18 en el convencional. La distribución de características clínicas al ingreso al estudio eran comparables (Tabla 2).

La proporción de evaluaciones con escala SAS en las categorías sedación profunda, sedación superficial y sedación insuficiente para cada grupo se observan en la Tabla 3. Hubo una diferencia significativa en la proporción de evaluaciones en el nivel de sedación SAS 3-4 en el grupo protoco-

Tabla 2. Características clínicas al momento del inicio de ventilación mecánica en grupos convencional e intervención

	Convencional	Intervención
Pacientes	18	22
Edad (años) ¹	65 (19)	54 (21)
APACHE II ¹	16 (8)	19 (8)
SOFA ¹	8 (4)	9 (4)
Sepsis Severa (%)	94	82
ARDS (%)	55	59

¹Promedio (DS)

lo: 43,9% vs 31,1%. No observamos cambios en la proporción de pacientes con sedación insuficiente con la aplicación del protocolo.

En el grupo P hay 150 días en VM y 165 en el grupo C. Existe una reducción en las dosis de midazolam en el grupo protocolo, siendo de 0,04 (0,02-0,07) y 0,06 (0,03-0,08) mg/kg/h en el grupo P y C, respectivamente. No se encontraron diferencias en las dosis de fentanilo utilizadas (Tabla 4).

Tres pacientes del grupo P no alcanzaron niveles apropiados de sedación con las dosis máximas establecidas. Todos presentaron SDRA severo con falla respiratoria catastrófica, requiriendo uso de relajantes neuromusculares.

En relación a los desenlaces clínicos, no encontramos diferencias en la duración de VM, días libres de VM a los 28 días, estadía UCI, ni en mortalidad entre ambos grupos.

El uso de neurolépticos fue bajo en ambos grupos (4% vs 6%), sin existir diferencias significativas entre ellos.

En el grupo P, el protocolo tuvo una adherencia adecuada, siendo 88% de las intervenciones realizadas ajustadas a protocolo.

Tabla 3. Comparación en la proporción de evaluaciones con escala SAS en las categorías sedación profunda, sedación apropiada y sedación insuficiente para grupos convencional e intervención

SAS	Convencional	Intervención
Sedación profunda (%) ³	51,5	36,6
Sedación apropiada (%)	31,1	43,9
Sedación insuficiente (%)	17,4	19,5

³p=0,03, Chi cuadrado

DISCUSIÓN

El uso de sedantes y analgésicos en pacientes críticos en ventilación mecánica es frecuentemente necesario para reducir el consumo de oxígeno, facilitar la administración de VM y propiciar el confort de los pacientes. Recomendaciones basadas en la evidencia aconsejan un uso guiado por protocolos, estando validado en la literatura dos estrategias: el uso de suspensión matinal de sedantes y el empleo de algoritmos dinámicos con participación del equipo de enfermería^{7,8}. La suspensión diaria de infusiones de sedantes fue descrita por Kress y cols, quienes documentaron que la práctica sistemática de suspensión diaria de infusiones de sedantes reduce los días en VM y estadía en UCI en comparación con el manejo habitual.

La implementación de protocolos con ajuste de dosis guiado a los requerimientos del paciente fue descrito por Brooks y cols, quienes incluyeron 321 pacientes en forma aleatoria a manejo habitual o a analgesia y sedación guiado por protocolo aplicado por enfermería. El manejo protocolizado

Tabla 4. Comparación entre las dosis diarias de midazolam y fentanilo grupo convencional e intervención

Fármaco	Convencional	Intervención
Midazolam (mg/kg/h) ¹	0,06 (0,03-0,08)	0,04 (0,02-0,07)
Fentanilo (µg/kg/h) ²	1 (0,7-1,2)	1 (0,7-1,4)

¹p= 0,005, Test U de Mann Whitney. ²p=0,37, Test U de Mann Whitney

redujo la estadía en VM y UCI, entre otros desenlaces. Recientemente, De Jonghe y cols²⁴ confirman estos hallazgos, al reducir la duración de VM y UCI con un manejo protocolizado.

Lamentablemente, el traspaso de la evidencia a la práctica clínica ha sido insuficiente, reportándose que el uso de sedantes en pacientes en VM sigue siendo inadecuado y heterogéneo.

Arroliga y cols documentan el frecuente uso de sedantes en pacientes ventilados por periodos sobre 12 h, confirmando que su empleo se asocia de manera independiente con mayor estadía en VM y UCI¹⁶.

Un reciente estudio multicéntrico francés, confirma la frecuente presencia de periodos de sedación profunda y una proporción elevada de centros que no tienen instaurado protocolos en este tema¹⁷.

Ante esta situación, parece necesario el desarrollo de protocolos acordes a la realidad nacional. Los resultados de nuestro estudio confirman que ello es posible y que mejora la proporción de tiempo que los pacientes se encuentran en un nivel deseado de sedación (habitualmente SAS 3-4). Nuestros hallazgos concuerdan con lo publicado, aunque dado el tamaño muestral no es posible evaluar el impacto de nuestro protocolo en desenlaces como la duración de VM o estadía en UCI.

Nuestro esquema reduce el empleo de midazolam, lo cual es concordante con datos clínicos y farmacocinéticos que documentan el impredecible comportamiento de éste cuando se usa en infusión continua en pacientes críticos. En este contexto, su uso debe acompañarse de medición seriada del nivel de sedación que detecte periodos de exceso de sedación para ajustar su dosificación. Ello minimiza los riesgos de su empleo, reduce los periodos de exceso de sedación y podría impactar en los costos.

El protocolo instaurado incorpora elementos recomendados en el manejo de la sedación y analgesia de pacientes en VM. Implementa un sistema de monitoreo a través del uso de una escala que mide el nivel de sedación. Existen diversas escalas de sedación en la literatura como son el MAAS, RASS y la escala de SAS^{25,26}. Escogimos este instrumento por estar validado y porque en pequeñas experiencias locales muestra buena concordancia interobservador. Además, permite no sólo monitorizar el nivel de sedación,

sino también la presencia de agitación aguda, evento de ocurrencia habitual en pacientes críticos y que recientemente ha sido asociado a desenlaces desfavorables²⁷.

La participación de enfermería es fundamental en el protocolo. Nuestro estudio reafirma la validez y utilidad de su participación en la aplicación de escalas de sedación y en realizar ajustes de dosis de acuerdo a los hallazgos encontrados. Ello es más relevante aún si consideramos que este estudio fue realizado en un centro con una relación enfermera:paciente de 1:3, habitual en el medio nacional. Ello es diferente de la relación 1:1 de países desarrollados, en particular de los centros donde se realizaron los estudios previamente comentados.

El protocolo implementado no incorporó la suspensión matinal de sedantes y el uso preferencial de sedantes en bolo. Adoptamos esta decisión porque nos pareció necesario implementar medidas simples y de elevada adherencia. Ello permitió, en nuestra opinión, una alta adherencia al protocolo, aunque al no incorporar todas las recomendaciones, se reducía la posibilidad de documentar el desenlace deseado. Pese a esas limitaciones, las dosis de midazolam empleadas en nuestro grupo protocolo son similares a las reportadas por Kress en la rama intervención del ensayo de suspensión diaria de sedantes (0,04 mg/kg/h)⁷.

El protocolo planteado claramente mejora el manejo habitual de la sedoanalgesia, reduciendo el exceso de sedación sin aumentar los episodios de agitación aguda y permitiéndonos generar nuevas hipótesis en relación al uso de sedantes y analgésicos en pacientes en VM.

En primer lugar, pese a reducir los periodos de sedación profunda, los pacientes manejados con el protocolo presentan sólo 44% de evaluaciones con SAS en la meta predefinida, lo que a nuestro parecer es insuficiente. Es posible que realizando ulteriores ajustes que incluyan menores dosis de inicio, evaluaciones más frecuentes de SAS o incorporando la suspensión matinal de sedantes se logre aumentar el tiempo que el paciente se encuentre en el nivel de sedación deseado.

En segundo lugar, el esquema empleado es uno basado en sedantes, con dosis moderadas a elevadas de midazolam y bajas de opiáceos. En la literatura no está clara la relación óptima entre el uso de hipnóticos y analgésicos en pacientes en VM, pero

tomando en consideración las experiencias de pacientes egresados de UCI, donde la presencia de dolor es relevante y el impacto positivo del uso de opioides en la demanda ventilatoria a nivel del centro respiratorio, en estudios futuros podría plantearse el uso de dosis mayores de opioides²⁸.

En tercer lugar, pese al avance de la investigación, aún no está claro cuál es el mejor fármaco sedante a emplear en estos pacientes. Nuestro estudio se basó en midazolam que es nuestra práctica habitual, sin embargo el uso de lorazepam intermitente (como recomiendan las guías americanas) o propofol podrían arrojar diferencias respecto a midazolam. Un reciente estudio que comparó el empleo de lorazepam y propofol en pacientes de características semejantes, documentó menos días en VM en el grupo propofol²⁹.

Finalmente, nuestro estudio no estudió la presencia de *delirium*. Dado la conocida asociación entre *delirium* y peores desenlaces a mediano y largo plazo en los pacientes en VM, el impacto diferencial de distintos sedantes en su aparición podría ser relevante y deberá ser considerado en futuros estudios³⁰.

En conclusión, nos parece que la aplicación de este protocolo de sedación otorga beneficios al mejorar la calidad de la sedación y secundariamente un menor empleo de sedantes en los pacientes estudiados. Su aplicación, junto con mejorar la gestión clínica, nos parece que podría estimular o facilitar el desarrollo de nuevos estudios clínicos dirigidos a obtener una mejor calidad de sedación y analgesia en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. KRESS JP, POHLMAN AS, HALL JB. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1024-8.
2. KRESS JP, HALL JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2541-6.
3. KOLLEF MH, LEVY NT, AHRENS TS, SCHAFF R, PRENTICE D, SHERMAN G. The use of continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-8.
4. DASTA JF, MCLAUGHLIN TP, MODY SH, PIECH CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 1266-71.
5. IBRAHIM EH, KOLLEF MH. Using protocols to improve the outcomes of mechanically ventilated patients. Focus on weaning and sedation. *Crit Care Clin* 2001; 17: 989-1001.
6. HOLCOMB BW, WHEELER AP, ELY EW. New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 304-11.
7. KRESS JP, POHLMAN AS, O'CONNOR MF, HALL JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
8. BROOK AD, AHRENS TS, SCHAFF R, PRENTICE D, SHERMAN G, SHANNON W ET AL. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27: 2609-15.
9. MASCIA MF, KOCH M, MEDICIS JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000; 28: 2300-6.
10. BRATTEBO G, HOFLOSS D, FLAATTEN H, MURI AK, GJERDE S, PLSEK PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324: 1386-9.
11. MACLAREN R, PLAMONDON JM, RAMSAY KB, ROCKER GM, PATRICK WD, HALL RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 662-72.
12. JACOBI J, FRASER GL, COURSIGN DB, RIKER RR, FONTAINE D, WITTBRODT ET ET AL. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
13. SOLIMAN HM, MELOT C, VINCENT JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-92.
14. MURDOCH S, COHEN A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 2000; 26: 922-8.
15. MEHTA S, BURRY L, FISCHER S, MARTÍNEZ-MOTTA JC, HALLETT D, BOWMAN D 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.

16. ARROLIGA A, FRUTOS-VIVAR F, HALL J, ESTEBAN A, APEZTEGUIA C, SOTO L ET AL. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128: 496-506.
17. PAYEN JF, CHANQUES G, MANTZ J, HERCULE C, AURIANT I, LEGUILLLOU JL ET AL. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-95; quiz 891-2.
18. RIKER RR, PICARD JT, FRASER GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1325-9.
19. PAYEN JF, BRU O, BOSSON JL, LAGRASTA A, NOVEL E, DESCHAUX I ET AL. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29: 2258-63.
20. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
21. VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONCA A, BRUINING H ET AL. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
22. LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D ET AL. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
23. BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL, CARLET J, FALKE K, HUDSON L ET AL. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
24. DE JONGHE B, BASTUIJ-GARIN S, FANGIO P, LACHERADE JC, JABOT J, APPERE-DE-VECCHI C ET AL. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 120-7.
25. DEVLIN JW, BOLESKI G, MLYNAREK M, NERENZ DR, PETERSON E, JANKOWSKI M ET AL. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1271-5.
26. ELY EW, TRUMAN B, SHINTANI A, THOMASON JW, WHEELER AP, GORDON S ET AL. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-91.
27. JABER S, CHANQUES G, ALTAIRAC C, SEBBANE M, VERGNE C, PERRIGAUT PF ET AL. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest* 2005; 128: 2749-57.
28. ROTONDI AJ, CHELLURI L, SIRIO C, MENDELSON A, SCHULZ R, BELLE S ET AL. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 746-52.
29. CARSON SS, KRESS JP, RODGERS JE, VINAYAK A, CAMPBELL-BRIGHT S, LEVITT J ET AL. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1326-32.
30. ELY EW, SHINTANI A, TRUMAN B, SPEROFF T, GORDON SM, HARRELL FE ET AL. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.