

Trastornos del sueño en los pacientes críticos

Eduardo Tobar A.⁽¹⁾, Raúl Parada M.⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Pacientes Críticos, HCUCH.

⁽²⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY Sleep disorders are common in critically ill patients, and its consequences still insufficiently clarified. An environment with multiple noxious stimuli, light and hearing, admission for severe acute illness with multisystem disease, and the need for drugs that can disrupt sleep physiology, lead to this situation. We will review the epidemiology and risk factors for these disorders, and its possible consequences. Finally we discuss potential strategies for prevention of sleep disorders in this patient population.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos presentan una multiplicidad de factores reconocidos como gatillantes de trastornos de la arquitectura normal del sueño. La presencia de enfermedad aguda severa, patologías crónicas exacerbadas, uso de sedantes, y un ambiente anormal, propician entre otros factores, la elevada incidencia de alteraciones del sueño descritas. Esta revisión resume la literatura disponible en relación a estas alteraciones, realizando una revisión de los mecanismos, factores de riesgo, consecuencias y estrategias potenciales para mejorar el sueño en esta población de pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Es un hecho bien documentado que los pacientes críticos presentan trastornos del sueño durante su estadía en la UCI e incluso después de egresar de

la unidad. Los primeros estudios fueron realizados mediante encuestas a pacientes después del egreso hospitalario. Simini evaluó a 76 pacientes en Italia, de los cuales 61% refiere privación del sueño durante la hospitalización⁽¹⁾. En una experiencia similar, Franck *et al.* reportaron que el 47% de sus pacientes presentaron disturbios del sueño durante su estadía en UCI⁽²⁾. Un estudio multicéntrico portugués realizado a 464 pacientes de 10 hospitales por Granja *et al.* arrojó que el 51% de ellos recuerda haber tenido pesadillas, de los cuales el 14% aún las presentaba 6 meses después de la hospitalización, lo que impactaba en su calidad de vida⁽³⁾. Más allá de la relevancia de esta información, no fue sino hasta la realización de estudios fisiológicos mediante polisomnografía (PSG) en pacientes críticos, que se obtuvo información más precisa de este fenómeno.

POLISOMNOGRAFÍA EN PACIENTES CRÍTICOS

Las características del sueño en los pacientes críticos difieren de las observadas en individuos sanos, tanto en su distribución durante el día y la noche, como en el porcentaje del tiempo total de sueño (TTS) que dura cada etapa de su arquitectura⁽⁴⁾. Recientemente Elliott *et al.* integraron los resultados de 42 estudios de sueño en pacientes críticos⁽⁵⁾, realizando una comparación con los valores normales esperados para individuos sanos, presentados por Ohayon *et al.* previamente⁽⁶⁾. Estos resultados se observan en la Tabla 1.

El sueño de los pacientes críticamente enfermos está distribuido a lo largo del día y la noche en cortos periodos. La literatura muestra resultados, divergentes en cuanto al TTS. Algunos estudios empleando polisomnografía continua por 24 horas, muestran rangos normales de TTS, pero con una gran desviación estándar⁽⁷⁻¹⁰⁾. Otros estudios señalan un TTS menor al normal. Esto podría ser explicado por la fragmentación y distribución del TTS en distintos instantes del día, no pesquisado mediante estudios de PSG nocturnos. Una publicación reciente de Trompeo *et al.* reporta 29 pacientes críticos estudiados con polisomnografía nocturna que tuvieron 5 horas de sueño, siendo el menor tiempo de sueño registrado en un paciente de solo 11 minutos⁽¹¹⁾.

Los estados del sueño NMOR (sin movimientos oculares rápidos) N1 y N2, corresponden al llamado sueño ligero. La etapa N1 que normalmente aporta el 5% del TTS, puede llegar a más del 60% en pacientes críticos⁽¹²⁾. El estudio de Frieze *et al.*, quienes realizaron PSG continua a 16 pacientes quirúrgicos, documenta que durmieron en promedio 8 horas, pero con un 96% del tiempo en estado NMOR 1 y 2⁽⁹⁾. Otros estudios muestran resultados similares, mediante polisomnografía tanto continua como nocturna. La etapa del sueño NMOR N3, o sueño de ondas lentas SOL (SWS en inglés *slow-wave sleep*), es un estado anabólico considerado el más restaurativo⁽¹³⁾. Freedman *et al.* en un estudio de polisomnografía continua a 22 pacientes críticos, relata que solo el 9% del TTS correspondía a etapa N3⁽¹⁴⁾. Otros estudios coincidentemente muestran tiempos de N3 inferiores al 20% esperado en adultos sanos, con periodos incluso inferiores al 1% del TTS.

Los pacientes críticos presentan además una disminución del tiempo en sueño MOR (con movimientos oculares rápidos), existiendo pocas publicaciones que acusen más de 15% del TTS en este estado, el que aparece como ausente en algunos⁽⁵⁾. Los 16 pacientes quirúrgicos de Frieze *et al.* presentaron en promedio 3% de sueño MOR⁽⁹⁾. Valores semejantes obtuvo Aurell y Elmqvist cuyos pacientes mostraron valores entre 1% y el 6%⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Resumen de la calidad y duración del sueño de los pacientes en la UCI, evaluado mediante polisomnografía⁽⁵⁾.

Parámetro	Desviación respecto de lo esperado en la población normal
Tiempo total del sueño (TTS)	Normal/reducido/prolongado (amplia variabilidad)
Momento en el que los pacientes duermen	Aproximadamente 50% durante el día y 50% en la noche
NMOR. Etapa N1	Prolongado
NMOR. Etapa N2	Prolongado
NMOR. Etapa N3	Reducido
MOR	Reducido
Fragmentación del sueño	Severa

Finalmente se ha descrito una severa fragmentación del sueño en pacientes críticos. Se ha observado un alto índice de *arousal* (emergencia a estados de sueño livianos en el EEG) por hora en pacientes críticos.

FACTORES DE RIESGOS Y MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PACIENTES CRÍTICOS

Como en otras poblaciones de pacientes hospitalizados, los trastornos del sueño en los pacientes críticos tienen un origen multifactorial. Entre los factores más relevantes están los ambientales como el ruido, luz constante y actividades de enfermería, factores intrínsecos de la condición crítica y finalmente las actividades relacionadas al tratamiento, como son la ventilación mecánica y los fármacos empleados en la UCI, en particular los sedantes que frecuentemente requieren los pacientes en ventilación mecánica.

La agencia de protección ambiental de Estados Unidos recomienda un nivel de ruido en los hospitales menor a 40 dB. Meriläinen *et al.* llevaron a cabo un estudio observacional en el cual registraron durante 24 horas los niveles de ruido, iluminación y actividades de enfermería, en el ambiente de la UCI⁽¹⁶⁾. Sus resultados muestran que el nivel de ruido varió entre 48 dB y 81 dB, con un promedio de 58 dB en el periodo 7:00 - 22:00 hrs y de 53 dB en el periodo 22:00 - 7:00 hrs. Otro estudio revela que la frecuencia de ruidos de más de 80 dB en la UCI puede llegar a ser mayor a 100 veces en el periodo 24:00 - 6:00 hrs⁽¹⁷⁾. Pese a lo observado, otros estudios de PSG muestran que aproximadamente solo un tercio de los despertares y *arousal* coinciden con ruidos intensos⁽¹⁸⁾.

En relación a la luminosidad, se considera que niveles de luz de 100 lx son suficientes para impactar en la secreción de melatonina. La literatura refiere intensidades de luz en UCI con promedios

mayores a 190 lx durante la noche^(16,19). Lo anterior puede conducir a la modificación de los ritmos circadianos, impactando en el sueño de los pacientes. La medición diaria de niveles de melatonina en pacientes de la UCI ha arrojado que presentan niveles anormales de melatonina lo que podría impactar tanto en aparición de trastornos del sueño como de *delirium*.

Otro factor estudiado en la literatura corresponde a las interacciones y procedimientos de enfermería, los que en el estudio de Meriläinen *et al.* ascienden a 118 en promedio durante el día⁽¹⁶⁾ y hasta 40 y 60 eventos diarios en otros estudios⁽²⁰⁾. Gabor *et al.* exploraron los factores ambientales que pueden alterar el sueño de los pacientes críticos, encontrando que los contactos directos debido a las actividades de enfermería ocurrían en promedio 8 veces por hora, los que fueron responsables del 70% de los despertares y *arousal*⁽¹⁸⁾.

Además de los factores propios del ambiente en la UCI, factores intrínsecos como la gravedad de la condición crítica han sido asociados al peor sueño en estos pacientes, aunque su rol no está claro. La sepsis severa es una condición frecuente de admisión a UCI y la primera en nuestro centro. Ha sido asociada a cambios en la regulación y arquitectura del sueño. En modelo experimental de ligadura punción cecal (CPL) en ratones, se ha documentado un incremento en el sueño NMOR durante el periodo nocturno y una supresión del sueño MOR que persiste hasta 84 horas posterior al insulto⁽²¹⁾. A nivel de estudios en humanos, el grupo de Mundigler *et al.* comparó los niveles de melatonina entre pacientes críticos sépticos y controles no sépticos, documentando que los pacientes sépticos presentaban mayores niveles de melatonina que los no sépticos, y que a la vez no existían variaciones circadianas en sus niveles de melatonina⁽²²⁾.

Otro factor asociado a los trastornos del sueño en pacientes críticos es la ventilación mecánica. El

47% de pacientes en un grupo que fue sometido a ventilación mecánica (VM) refirió haber sentido pánico y ansiedad durante la estadía, lo que inhibía directamente su capacidad para descansar y dormir, siendo el principal factor referido en este malestar, la dificultad de sincronización con el ventilador⁽²³⁾. Diversos estudios señalan que existen diferencias según la modalidad ventilatoria. Parthasarathy y Tobin compararon el sueño de 11 pacientes sometidos a 3 modalidades de VM: ventilación con presión de soporte (PSV), PSV con espacio muerto agregado y ventilación asistida controlada (ACV)⁽²⁴⁾. Durante el estudio ningún paciente presentó los estados del sueño SOL (etapa N3) y solo 4 presentaron sueño MOR. Durante el periodo en ACV los pacientes tuvieron en promedio menos *arousal* y despertares que en el periodo de PSV. Durante PSV, 6 pacientes presentaron apnea central del sueño, la mayoría de los cuales tenía insuficiencia cardiaca. Al agregar espacio muerto al PSV, el número de *arousal* y despertares disminuyó. En otro estudio que comparó 13 pacientes en modalidades PSV y PAV, obtuvo que los pacientes tenían menos despertares y *arousal* en PAV que en PSV, así como un mayor tiempo en MOR, y más en NMOR tipo SOL⁽²⁵⁾. Toubanc *et al.* estudió 20 pacientes en los que comparó el uso de ACV y *low* PSV (bajo nivel de PSV), tuvieron como resultado que durante el periodo de ACV los pacientes tuvieron menos despertares, así como mayor proporción de tiempo en NMOR 1 y 2 durante la primera mitad de la noche y más N3 durante la segunda parte de la noche⁽²⁶⁾. Tomando en cuenta la evidencia existente, el ajuste del ventilador, en particular en fase de destete, debería considerar su efecto en el sueño para evitar la hiperventilación nocturna, ya que la sobreasistencia ventilatoria puede promover apnea central y esfuerzos inefectivos, dos eventos que pueden gatillar *arousal* y disturbios del sueño.

Estudios en modelo animal y en humanos sanos han demostrado que varios fármacos alteran las características del sueño. Varios de estos fármacos son usados habitualmente en UCI. La Tabla 2

resume los efectos sobre el sueño de algunos medicamentos utilizados en la UCI. Dentro de los fármacos, el grupo de fármacos sedantes es de particular relevancia, dado su amplio uso e impacto en el sueño.

Los fármacos sedantes son usados comúnmente en pacientes de UCI en VM para propiciar confort, minimizar la agitación, mejorar la interacción paciente-ventilador y reducir el consumo de oxígeno en condiciones de *shock*. El uso inapropiado de estos fármacos, caracterizado por excesivos periodos de sedación profunda, se ha asociado con una prolongación en la duración de la VM, y en la estadía en UCI⁽²⁷⁻²⁹⁾, por lo que el estándar del uso de sedantes en UCI, sea a través de protocolos y/o suspensión diaria de las infusiones de ellos. Existe información del impacto de diversos sedantes en sueño, basados en estudios en modelo animal en voluntarios sanos y en el uso anestésico por periodos breves. Sin embargo, el uso de sedantes en UCI hace de éste un escenario completamente distinto al evaluado en esos estudios, dado los prolongados tiempos de uso y el asociarse con otros factores que alteran el sueño. Existe escasa información comparativa entre los distintos fármacos sobre el impacto en sueño del paciente crítico.

Los estudios en sujetos sanos revelan que las benzodiazepinas alteran el patrón normal de sueño aumentando el TTS, lo cual se debe a un considerable aumento del estado NMOR N2, en desmedro del tiempo en etapa N3 y MOR. Por otro lado, estos fármacos pueden inducir en algunos pacientes efectos paradójicos tales como insomnio, alucinaciones y pesadillas. Las benzodiazepinas son agonistas GABA y producen inhibición del SNC. Otro agonista GABA es el propofol. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, mediante EEG de alta densidad se ha establecido que el estado de sedación con propofol se parece bastante al sueño fisiológico, caracterizado por ondas lentas parecidas a las observadas en el sueño MOR, ade-

Tabla 2. Drogas usadas en UCI y sus efectos en los patrones del sueño⁽¹²⁾.

Clase de fármaco o fármaco individual	Alteración del sueño inducida o reportada	Posible mecanismo
Benzodiazepinas	↓MOR, ↓N3, ↑TTS	Estimulación del receptor GABA-A
Opioides	↓MOR, ↓N3, ↓TTS	Estimulación del receptor μ
Propofol	↑Latencia del sueño, ↓MOR, ↑N3,	Desconocido
Clonidina	↓MOR	Estimulación del receptor α_2
Dexmedetomidina	↓MOR, ↑N3	Estimulación del receptor α_2
AINEs	↓TTS	Inhibición de la síntesis de prostaglandinas
Norepinefrina/epinefrina	Insomnio, ↓MOR, ↓N3	Estimulación del receptor α_1
Dopamina	Insomnio, ↓MOR, ↓N3	Estimulación del receptor D2 y del receptor α_1
β -Bloqueadores	Insomnio, ↓MOR, pesadillas	β -bloqueo del SNC por agentes lipofílicos
Amiodarona	Pesadillas	Desconocido
Corticosteroides	Insomnio, ↓MOR, ↓N3	Disminución de la secreción de melatonina
Aminofilina	Insomnio, ↓MOR, ↓N3, ↓TTS	Antagonismo del receptor de adenosina
Quinolonas	Insomnio	Inhibición del receptor GABA-A
Antidepresivos tricíclicos	↓MOR, ↑N3, ↑TST	Actividad antimuscarínica y estimulación del receptor α_1
Fenitoina	↑Fragmentación del sueño	Inhibición del flujo neural de calcio

MOR: movimientos oculares rápidos. **Etapas N3:** sueño de ondas lentas. **TTS:** tiempo total del sueño.

más de la presencia de actividad gamma (25-40 Hz)⁽³⁰⁾. Respecto al efecto de los opioides en el sueño, se ha señalado que estos fármacos impactan negativamente, disminuyendo el TTS y aminoran significativamente el tiempo en MOR y etapa N3. Sin embargo, estos estudios han sido en usuarios crónicos o en el escenario postoperatorio. Además es difícil separar el efecto del dolor, del uso de opioides en los trastornos del sueño descritos⁽³¹⁻³²⁾. Dexmedetomidina es un sedante agonista α_2 que produce un aumento del estado NMOR 2, aumento del sueño NMOR 3 y disminución del MOR. Se ha postulado que su vía de acción imita más efectivamente las vías de sueño fisiológico que las benzodiazepinas; sin embargo, no ha sido demostrado que esto mejore la percepción del sueño de los pacientes críticos respecto a propofol. Corberth *et al.* estudió mediante una encuesta de calidad del sueño a 89 pacientes sometidos a *bypass* coronario, comparando el uso de propofol versus dexmedetomidina y sus resultados indican que aquellos pacientes que recibieron pro-

propofol percibieron un sueño más reparador, además de más confort, menos dolor y menos dificultades para dormir que los pacientes que fueron sedados con dexmedetomidina⁽³³⁾. Aunque escasos, los estudios sugieren que propofol es un agente que brinda confort al paciente y mayor descanso en el sueño, en relación a otros sedantes; sin embargo, es necesaria la realización de más estudios, más aún en consideración que el perfil de seguridad y costos asociados es diferente según sea el sedante aplicado y a que sedantes como dexmedetomidina han documentado beneficios en desenlaces como una reducción en la incidencia de *delirium*, y en los días en VM⁽³⁴⁾.

CONSECUENCIAS DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PACIENTES CRÍTICOS

Estudios realizados en animales y humanos sanos demuestran el importante rol del sueño fisiológico y el impacto multisistémico consecuente a trastornos que afecten al proceso normal. Sin embargo, la implicancia de la ausencia y fragmentación

del sueño en los pacientes críticos permanece pobremente estudiada. Entre los aspectos reconocidos como consecuencias de los trastornos del sueño están los siguientes: la fragmentación o ausencia del sueño incrementa la actividad simpática lo que a su vez conduce a un aumento de la presión sanguínea. En un estudio realizado a sujetos sanos por Zhong *et al.*, la ausencia de sueño se asocia con un incremento de la modulación simpática cardiovascular y una disminución en la modulación parasimpática, así como una disminución en la sensibilidad barorrefleja⁽³⁵⁾. Un elevado nivel de catecolaminas puede resultar en arritmias y agravamiento de insuficiencia cardiaca.

Por otra parte, la administración de medicamentos sedantes puede traer como consecuencia la supresión del sueño MOR, el cual puede dar paso posteriormente a la presencia del llamado efecto de rebote MOR, el cual se caracteriza por un incremento del tiempo de este estadio de hasta un 300%. Esto involucra la exacerbación de la actividad automática normal de esta fase del sueño, pudiendo causar aumentos de la frecuencia cardiaca, hipoxemia, arritmias e inestabilidad hemodinámica, eventos peligrosos para los pacientes críticos. La ausencia de sueño deprime la función quimiorreceptora, conllevando una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia. Por otro lado, se ha planteado su contribución a la disfunción de la musculatura de la vía aérea superior, lo que podría tener un impacto significativo en los pacientes críticos en el periodo posterior a la extubación de la ventilación mecánica.

La privación del sueño altera la respuesta inmune. Un estudio realizado por Irwin *et al.* en voluntarios sanos a quienes se les sometió a privación del sueño, muestra la reducción de al menos un 50% de la actividad de las células *natural killer* y una disminución cercana a un 50% de las células asesinas activadas por linfoquinas (LAK)⁽³⁶⁾. La reducción de la inmunidad normal podría jugar un

rol en el mayor riesgo a infecciones asociadas a la atención en salud, un tradicional problema de los pacientes críticos.

En otro ámbito, la secreción de cortisol se prolonga anormalmente en pacientes críticos privados de sueño, haciéndolos más susceptibles a infecciones y alargando el proceso de recuperación, dado el rol que cumpliría la secreción aumentada de esta hormona en el bloqueo del proceso de inflamación, inhibición de la formación de tejido conectivo y de granulación, y suprimiendo la formación de anticuerpos. En voluntarios sanos privados de sueño, se han descrito fenómenos como la pérdida de la variación circadiana de las hormonas norepinefrina y hormona del crecimiento, balance negativo de nitrógeno, aumentando su excreción entre un 7 y un 20% y una desorganización en la termorregulación.

La ausencia y fragmentación del sueño produce efectos negativos en el comportamiento tales como alteraciones en la atención, rendimiento psicomotor, estado de ánimo, somnolencia diurna, fatiga, agitación e irritabilidad. El *delirium* es un estado agudo de confusión caracterizado por fluctuaciones de la conciencia, del nivel de atención y de la función cognitiva, de elevada incidencia en los pacientes críticos⁽³⁷⁾. Esta condición se ha asociado a estadías prolongadas en el hospital y en la UCI, además de mayor riesgo de muerte y deterioro funcional al seguimiento alejado. La privación del sueño y el *delirium* comparten varias características comunes y se ha asociado su aparición en los pacientes críticos, no existiendo claridad en la relación de causalidad de ambos fenómenos, ni en su fisiopatología⁽³⁸⁾. Un reciente estudio documenta una clara asociación entre *delirium* y privación severa del MOR⁽¹¹⁾. Si bien la asociación entre los trastornos del sueño en paciente crítico y el *delirium* está sugerida, son necesarios más estudios que diluciden sus mecanismos, así como los factores que contribuyen en ambos fenómenos, lo cual

podría conducir a nuevos métodos para prevenir y tratar a los pacientes de la UCI con un consecuente mejor nivel de egreso de la unidad.

POTENCIALES ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CRÍTICOS

Estas estrategias pueden ser no farmacológicas o farmacológicas y toman como base las recomendaciones de los pacientes hospitalizados no críticos. En el manejo no farmacológico, se recomienda minimizar el ruido y propiciar la búsqueda de luz natural durante el día. Debemos favorecer el silencio, reducir el sonido de las alarmas, pero manteniendo un estándar de monitoreo adecuado a la condición del paciente. Muchas veces pacientes menos graves no requieren monitoreo hemodinámico estricto cada una o dos horas, ya que la simple toma de presión arterial es un estímulo suficiente para despertar al paciente. En los pacientes con fármacos orales, se debe intentar programar los horarios, de manera de evitar despertar al paciente. Otro aspecto clave corresponde a las rutinas de la atención de enfermería y de técnicos paramédicos. Es clave minimizar las interacciones no prioritarias en horario nocturno, entre ellas programar el horario de aseo y baño en la cama en horario diurno. Por otra parte, una adecuada anamnesis de los trastornos del sueño previos a la admisión, puede ayudar a comprender la aparición de insomnio.

Dentro de las intervenciones farmacológicas es clave minimizar la exposición a benzodiazepinas. El adecuado manejo analgésico y el uso de sedantes menos disruptores del sueño como propofol o dex-

medetomidina, colaboran en este sentido. Dada la interacción sueño-*delirium* de estos pacientes, la detección y adecuada terapia del *delirium* es otra estrategia necesaria. En pacientes de UCI, donde el *delirium* afecta entre el 60-80% de los pacientes, el empleo de neurolépticos con efecto sedante como quetiapina puede ayudar, intentando concentrar la mayor dosis de estos entre 19:00 y 22:00 horas. Finalmente, debemos evitar el uso de fármacos con potencial anticolinérgico que favorecen el *delirium*, como los antagonistas H2 (ej: famotidina) o antihistamínicos (clorfenamina).

CONSIDERACIONES FINALES

Pese a lo expuesto, aún el conocimiento es insuficiente en éste tópico. La elevada frecuencia de trastornos del sueño en estos pacientes, representan un potencial *target* de intervención multidimensional, no farmacológica y farmacológica, en búsqueda de reducir el impacto de los trastornos de sueño en morbilidad, satisfacción, consecuencias alejadas e inclusive mortalidad. En conjunto con implementar estrategias no farmacológicas de prevención de los trastornos del sueño, son necesarios más estudios en el uso de sedantes y sueño, ya que probablemente estos fármacos son claves en la elevada incidencia observada en la actualidad. Es necesario reconocer que no existe el fármaco sedante ideal que favorezca el confort, minimice la ansiedad, y genere un sueño fisiológico. Esperamos que futuros estudios, nuevas estrategias y/o nuevos fármacos permitan mejorar el estado actual del arte y propiciar en nuestros pacientes críticos un sueño más cercano a lo fisiológico.

REFERENCIAS

1. Simi B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999;354:571-2.
2. Franck L, Tourtier JP, Libert N, Grasser L, Auroy Y. How did you sleep in the ICU? *Crit Care* 2011;15:408.
3. Granja C, Lopes A, Moreira S, Costa-Pereira A, Carneiro A. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care* 2005;9:R96-R109.
4. Weinhouse GL, Watson PL. Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Crit Care Clin* 2009;25:539-49.
5. Elliott R, McKinley S, Cistulli P. The quality and duration of sleep in the intensive care setting: An integrative review. *Int J Nurs Stud* 2010;48:384-400.
6. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255-73.
7. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-18.
8. Hardin KA, Seval M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006;129:1468-77.
9. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentiello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007;63:1210-4.
10. Edéll-Gustafsson UM, Hetta JE, Arén CB. Sleep and quality of life assessment in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Adv Nurs* 1999;29:1213-20.
11. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, Braghiroli A, Mascia L, Bosma K *et al.* Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents. *Minerva Anestesiol* 2011;77:604-12.
12. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 2008;12:391-403.
13. Hardin KA. Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest* 2009;136:284-94.
14. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451-7.
15. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1029-32.
16. Meriläinen M, Kyngäs H, Ala-Kokko T. 24-hour intensive care: an observational study of an environment and events. *Intensive Crit Care Nurs* 2010;26:246-53.
17. Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, Schwartz WA, Hill NS, Millman RP. Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest* 1994;105:1211-6.
18. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE *et al.* Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:708-15.

19. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:679-84.
20. Tembo AC, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2009;25:314-22.
21. Baracchi F, Ingiosi AM, Raymond RM Jr, Opp MR. Sepsis-induced alterations in Sleep of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R1467-78
22. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Sehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl *et al.* Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:536-40.
23. Bergbom-Engberg I, Haljamäe H. Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med* 1989;17:1068-72.
24. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1423-9.
25. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A *et al.* Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation *Crit Care Med* 2007;35:1048-54.
26. Toublanc B, Rose D, Glérant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D *et al.* Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1148-54.
27. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
28. 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.
29. Tobar E, Bugeo G, Andresen M, Aguirre M, Lira MT, Godoy J *et al.* Characteristics and impact of sedation, analgesia, and neuromuscular blockage in critical patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Med Intensiva* 2009;33:311-20.
30. Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, Boveroux P, Noirhomme Q, Landsness EC *et al.* Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep* 2011;34:283-91A.
31. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Postoperative sleep disturbance: influence of opioids and pain in humans. *Sleep* 2001;24:39-44.
32. Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2007;11:35-46.
33. Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA *et al.* Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:940-5.
34. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
35. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN *et al.* Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* 2005;98:2014-32.
36. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10:643-53.

37. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ill ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-62.
38. Mistraletti G, Carloni W, Cigada M, Zambrelli W, Taverna M, Sabbatici G *et al.* Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:329-33.

CORRESPONDENCIA



Dr. Eduardo Tobar Almonacid
Unidad Pacientes Críticos
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8264
E-mail: edotobar@gmail.com