



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## Facultat de Medicina i Odontologia

PLAN DE INVESTIGACIÓN R.D. 99/2011. PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ANESTESIA, SEDACIÓN PACIENTE CRÍTICO

### TESIS DOCTORAL

## DELIRIUM EN PACIENTES CRÍTICOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

PRESENTADA POR  
**CAROLINA FERRER GÓMEZ**

DIRECTORES  
Dr. JOSÉ DE ANDRÉS IBÁÑEZ  
Dr. RAFAEL BADENES QUILES

VALENCIA, JUNIO 2021



# CERTIFICADO DE LA DIRECCIÓN DE TESIS



## INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: **DE ANDRÉS IBÁÑEZ, JOSE A.** N.I.F. **22657075M**, Departamento/Instituto: **CIRUGIA** Centro: **FACULTAD DE MEDICINA**

2.- Apellidos y nombre: **BADENES QUILES, RAFAEL** N.I.F. **48306681B**, Departamento/Instituto: **CIRUGIA** Centro: **FACULTAD DE MEDICINA**

3.- Apellidos y nombre: [REDACTED] N.I.F. [REDACTED], Departamento/Instituto: [REDACTED] Centro: [REDACTED]

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: [REDACTED] N.I.F. [REDACTED], Departamento/Instituto: [REDACTED] Centro: [REDACTED]

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **"DELIRIUM EN PACIENTES CRÍTICOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2"**

de D/Dña. **CAROLINA FERRER GÓMEZ**,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe **FAVORABLE** (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 10 JUNIO 2021

DE ANDRES  
IBÁÑEZ  
JOSE  
ANTONIO -  
22657075M  
Fecha: 2021.06.10  
22:00:54 +0200'

Fdo.: [REDACTED]

Director/a

Rafael  
Badenes  
s  
Firmado digitalmente por  
Rafael Badenes  
Fecha:  
2021.06.10  
18:30:42 +0200'

Fdo.: Rafael Badenes

Director/a

Fdo.: [REDACTED]

Director/a

Fdo.: [REDACTED]

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173  
email: doctorado.medicina@uv.es  
Web: www.uv.es/doctoradomedicina



*“LA MAGIA DE INICIAR ALGO”*

*Hay una verdad elemental sobre todo acto de iniciativa (y de creación),  
cuya ignorancia mata incontables ideas y planes espléndidos:  
que en el momento en que uno se compromete,  
en definitiva la providencia también lo hace.*

*Nos suceden todo tipo de cosas, que de otra manera no habrían ocurrido.*

*A raíz de esta decisión, se desata un torrente de acontecimientos.*

*De una, nos encontramos con toda clase de incidentes imprevistos,  
encuentros y ayuda material favorables con los que nadie podría haber soñado.*

*He adquirido un profundo respeto por uno de los versos de Goethe:*

*“Cualquier cosa que puedas hacer, o piensas que puedes hacer, empiézala.*

*El atrevimiento posee genio, magia y poder en sí mismo.*

*Empiézalo ahora.”*

*W.H.Murray,*

*La Expedición Escocesa al Himalaya*



## AGRADECIMIENTOS

A mi abuela Carmen y a mi madre, que tanto disfrutarían este momento.

A ti Alex, por tu apoyo incondicional.

A Rafa, porque sin él nada de esto hubiese sido posible.

A Jose, por creer en mi y enseñarme a nadar más rápido.

A Kike, por estar siempre ahí.





## INDICE

Abreviaturas .....	XI
Listado de Tablas y Figuras .....	XIII
Resumen .....	XV
<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Delirium en UCI.....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Definición. Tipos .....	3
1.1.2. Epidemiología.....	4
1.1.3. Pronóstico .....	5
1.1.4. Factores de Riesgo .....	5
1.1.5. Fisiopatología.....	8
1.1.6. Etiología .....	13
1.1.7. Diagnóstico.....	14
1.1.8. Prevención.....	19
1.1.8.1. Intervenciones no farmacológicas.....	19
1.1.8.2. Intervenciones farmacológicas .....	22
1.1.9. Tratamiento del delirium.....	22
1.1.9.1. Tratamiento farmacológico.....	22
1.1.9.2. Tratamiento no farmacológico .....	24
1.1.9.3. Protocolo manejo del delirium .....	25
1.1.10. Sedación y delirium .....	26
<b>1.2. Delirium en el paciente crítico diagnosticado de SARS-CoV-2 ..</b>	<b>28</b>
<b>1.3. Hipótesis .....</b>	<b>33</b>
<b>1.4. Objetivos .....</b>	<b>34</b>
<b>2. Material y Métodos.....</b>	<b>35</b>
2.1. Estudio del diseño y participantes .....	35
2.2. Recogida de datos.....	36
2.3. Análisis estadístico .....	38
2.4. Financiación económica.....	40
<b>3. Resultados .....</b>	<b>41</b>

<b>4. Discusión.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Limitaciones .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2 Implicaciones Prácticas .....</b>	<b>58</b>
<b>4.3 Conclusiones .....</b>	<b>59</b>
<b>5. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>61</b>
<b>6. Apéndices.....</b>	<b>67</b>
<b>6.1. Apéndice 1: Centros participantes y colaboradores.....</b>	<b>67</b>
<b>6.2. Apéndice 2: Protocolo del estudio.....</b>	<b>71</b>
<b>6.3. Apéndice 3: Hoja de recogida de datos (CRF).....</b>	<b>83</b>
<b>6.4. Apéndice 4: Plan de análisis estadístico. ....</b>	<b>87</b>
<b>6.5. Apéndice 5: Análisis estadístico.....</b>	<b>92</b>
<b>6.6. Apéndice 6: Aprobación CEIm Local.....</b>	<b>98</b>
<b>6.7. Apéndice 7: Otros Agradecimientos.....</b>	<b>100</b>

## **ABREVIATURAS**

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

CFD: Coma Free Days

COVID: Corona Virus Disease (enfermedad por Coronavirus)

COVID-19: enfermedad por Coronavirus 2019

DCFDs: Delirium Coma Free Days

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

GCS: Glasgow Coma Scale

ICDS: Intensive Care Delirium Screening

IQR: intervalo de confianza

OAF: Oxígeno de Alto Flujo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCIs: Unidades de Cuidados Intensivos

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale score

ROM: Rango activo de movilidad

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo

SAS: Sedation Agitation Scale

SEs: estimaciones estándar

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio agudo

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

VFDs: Ventilator Free Days



## LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Factores de riesgo de delirium en UCI .....	7
Tabla 2. Evaluación del delirium. ....	17
Tabla 3. Traducción al castellano de la RASS .....	18
Tabla 4. Bundle of care ABCDEF .....	21
Tabla 5. Características de las UCIs de los centros participantes.....	41
Tabla 6. Características de los pacientes.....	44
Tabla 7. Datos de las entidades evaluadas.....	46
Tabla 8: ABCDEF Bundle, porcentajes cumplimiento .....	48
Figura 1. Factores de riesgo para delirium .....	8
Figura 2. Metabolismo energético cerebral .....	11
Figura 3. Mecanismos inflamatorios en el delirium.....	12
Figura 4. Mecanismos implicados en la patofisiología del delirium .....	13
Figura 5. Prevención e intervenciones tempranas para delirium en UCI.....	14
Figura 6. Herramientas de uso común para cribado del delirium en diferentes escenarios .....	15
Figura 7. Evaluación del nivel de conciencia, RASS (The Richmond Agitation Sedation Scale).....	18
Figura 8. CAM-ICU.....	19
Figura 9. Diferentes estrategias para prevención del delirium en diferentes escenarios hospitalarios. ....	20
Figura 10. Protocolo del manejo del delirium .....	26
Figura 11. ....	27
Figura 12. ABCDEF-R bundle para pacientes ventilados mecánicamente, incluidos los pacientes con SDRA.....	30
Figura 13. Diagrama de flujo del estudio .....	43
Figura 14. Estado mental y soporte respiratorio durante el periodo de estudio de 21 días (n=2088) .....	47
Figura 15. Diagrama en árbol de la probabilidad diaria de delirium .....	50
Figura 16. Diagrama árbol de días vivo y libre de coma o delirium. ....	51



## RESUMEN (1)

**INTRODUCCIÓN.** El síndrome distrés respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causado por COVID-19 fue descrito por primera vez en diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, China y declarado pandemia por la OMS en marzo del 2020. En el año 2020, más de 750000 pacientes con COVID-19 en todo el mundo estuvieron críticos y precisaron ventilación mecánica, exponiéndose a sufrir disfunción cerebral aguda (coma y delirium). En este estudio se investigó la prevalencia y los factores de riesgo del delirium y coma en pacientes adultos críticos con COVID-19 como objetivos principales.

**METODOLOGIA.** El estudio se diseñó como un estudio multicéntrico de cohortes retrospectivo, con la participación de 69 unidades de cuidados intensivos (UCIs) de 14 países. Se incluyeron todos los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) severo por infección de Coronavirus-2 admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de los centros participantes antes del 28 de Abril del 2020. Fueron excluidos: los pacientes que ingresaron en UCI moribundos y a los que se les retiraron las medidas de soporte vital en las primeras 24h de ingreso en UCI, los reclusos, los pacientes con enfermedades mentales previas, trastornos neurodegenerativos, daño cerebral congénito o adquirido, coma hepático, intoxicación por drogas, intento de suicidio y aquellos pacientes que eran ciegos o sordos. De las historias de los pacientes se recogieron, de manera anónima y en plataforma electrónica, datos demográficos, valoraciones y estrategias de manejo de delirium y coma, durante un período de 21 días. Además, se recogieron datos adicionales sobre soporte ventilatorio, estancia en UCI y estado vital durante un período de 28 días. El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de delirium y coma e investigar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de delirium en los pacientes críticos diagnosticados de SARS-CoV-2. También se estudió los predictores de número de días vivo sin delirium ni coma. Estos resultados se estudiaron usando una regresión multimodal.

RESULTADOS. Durante el período del 20 de Enero al 28 de Abril del 2020, 4530 pacientes con COVID-19 fueron ingresados en 69 UCIs, de éstos, 2088 pacientes fueron incluidos en el estudio de cohortes. La edad media de los pacientes fue de 64 años (intervalo de confianza 54-71) con un SAPS (Simplified Acute Physiology Score) medio de 40.0 (30.0-53.0). 1397 pacientes (66,9%) de los 2088 necesitaron ventilación mecánica invasiva el día del ingreso en UCI y 1827 (87,5%) ventilación mecánica invasiva en algún momento durante su hospitalización. La infusión continua de sedación durante la ventilación mecánica fue tanto para benzodiazepinas como para propofol: 1337 (64%) de los 2088 pacientes recibieron benzodiazepinas durante una media de 7 días (de 4 a 12) de manera continua y 1481 (70,9%) recibieron propofol durante una media de 7 días (de 4 a 11). La media para la escala de RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale score) durante la ventilación mecánica fue de -4 (de -5 a -3). 1704 (81,6%) de 2088 pacientes estuvieron comatosos durante una media de 10 días (de 6 a 15) y 1147 (54,9%) con delirium durante una media de 3 días (de 2 a 6 días). La ventilación mecánica, el uso de contenciones mecánicas, la administración de benzodiazepinas, opioides, drogas vasopresoras y antipsicóticos estaban relacionados con un aumento de riesgo de delirium al día siguiente (todos  $p \leq 4$ ), mientras que las visitas familiares (presenciales o virtuales) estaban asociadas con un menor riesgo de delirium ( $p < 0,0001$ ). Durante el período de estudio de 21 días, los pacientes estuvieron vivos sin delirium o coma durante una media de 5 días (de 0 a 14). La edad avanzada, las puntuaciones en SAPS más elevadas, sexo masculino, el consumo de tabaco o alcohol, el uso de vasopresores y la ventilación mecánica el primer día estuvieron asociados de manera independiente con menos días vivos y libres de delirium y coma (todos  $p < 0,01$ ). 601 (28,8%) de 2088 pacientes murieron en los 28 días desde el ingreso, la mayoría estando ingresados en UCI.

DISCUSIÓN.IMPLICACIONES PRÁCTICAS. La disfunción cerebral aguda (coma y delirium) en los pacientes críticos adultos con COVID-19 fue altamente prevalente y prolongada. El uso de benzodiazepinas y las restricciones en las visitas familiares se identificaron como factores de riesgo para delirium



modificables y por tanto, estos datos representan una oportunidad de mejora para reducir la disfunción cerebral aguda en los pacientes COVID-19.



## 1. INTRODUCCIÓN

El delirium, síndrome neuropsiquiátrico severo definido por la DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), se caracteriza por la aparición aguda de un déficit de atención y otros trastornos cognitivos. Su presentación suele ser fluctuante tanto en aparición como en gravedad y puede ir desde el coma hasta estados de hipervigilancia e importante agitación, acompañado o no de psicosis, alucinaciones y cambios de humor. Puede ser desencadenado por muchos factores: consumo de drogas, privación, estrés por trauma, cirugía...

La aparición clínica de delirium responde a una alteración orgánica cerebral, una encefalopatía aguda, que sucede como consecuencia de la alteración de los diferentes mecanismos neurobiológicos y afecta a los neurotransmisores, a la microglía, a los astrocitos, a las neuronas, al metabolismo energético y a la autorregulación de la vasculatura cerebral, interviniendo factores de riesgo predisponentes y precipitantes (2).

El potencial efecto en cuanto a peor pronóstico de la existencia de delirium en los pacientes ingresados en la UCI no ha sido reconocido por los profesionales sanitarios que trabajan en estas unidades hasta hace relativamente poco. Kotfis et al (3) y Morandi et al (4) mostraron la magnitud del problema en sus estudios publicados en el 2017. Estos autores en sus estudios evaluaban el diagnóstico y tratamiento del delirium en las UCIs así como las pautas de sedación empleadas. Los resultados fueron alarmantes, tan sólo el 12% de las UCIs monitorizaban el delirium, y la sedación empleada más allá de 24h era sistemáticamente con benzodiazepinas, las cuales también se utilizaban para tratar el delirium (3). En el 70% de las UCIs se monitorizaba el delirium, pero tan sólo en un 42% utilizaban una herramienta validada, como la CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) o la ICDS (Intensive Care Delirium Screening) (4). Esta situación se explicaba por una inadecuada formación en cuanto a detección e implementación de herramientas para poder identificar el delirium así como la ausencia de un algoritmo de manejo del delirium en las diferentes UCIs.

Aunque la etiología del delirium es multifactorial, como veremos más adelante, la sedoanalgesia, fundamentalmente la sedación profunda y prolongada, está relacionada con un mayor riesgo de delirium (5), cosa lógica, si tenemos en cuenta que el órgano diana de estas drogas es el cerebro (6). Sin embargo, no podemos suprimirla, pues en el manejo del paciente crítico la sedación constituye uno de los pilares básicos como terapia en sí misma en situaciones de sufrimiento cerebral por hipertensión craneal, como sucede en los traumatismos craneoencefálicos y en los status epilépticos por ejemplo, o para permitir otras terapias como la ventilación mecánica, el ECMO, o para proporcionar confort y analgesia. No podemos suprimirla, pero podemos adaptarla, consiguiendo una sedación más individualizada y dinámica. En esta línea, a raíz de los últimos trabajos, la tendencia actual en muchas unidades de cuidados intensivos, es el uso de estrategias con objetivos de sedación “ligera”, basándose para ello más en la analgesia. Estas estrategias son los llamados protocolos de analgosedación, que no son más que priorizar el tratamiento y manejo del dolor, mediante administración intravenosa de opioides de acción corta frente a la administración de sedación intravenosa con propofol y midazolam. Este tipo de protocolos han demostrado disminuir los días de ventilación mecánica y conseguir sedaciones más ligeras sin aumentar las tasas de autoextubación, disminuyendo también las estancias medias y los costes farmacológicos asociados (7). Estos protocolos de sedación más actuales se basan en el concepto e-CASH (mnemonic eCASH—early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care), que como sus siglas indican son protocolos que se basan en una analgesia temprana con el uso mínimo de sedantes y cuidados centrados en el paciente (8).

Pero las mejoras en cuanto a sedoanalgesia en críticos no sólo deben ir dirigidas a monitorización mediante escalas y protocolos de analgosedación que nos permitan realizar una sedación dinámica, sino también deben incluir implementar estrategias para la prevención y tratamiento del delirium en UCI, estrategias no farmacológicas, como la deambulación temprana y rehabilitación de los pacientes, y mejoras en la higiene del sueño y estrategias farmacológicas, como el uso de antipsicóticos clásicos, atípicos y la

dexmedetomidina (5); es lo que llamamos un paquete de medidas o bundle ABCDEF, que se describirá a lo largo del trabajo.

Con los datos y la información que disponemos a fecha de hoy, la evolución esperable en todas las UCIs es ir hacia un protocolo de sedación basado en analgesia, guiado por unas escalas que nos permitan individualizar las necesidades de cada paciente de manera dinámica y centrado en sus cuidados, tendencia que ha sido truncada durante la pandemia debido a las restricciones y a la propia enfermedad respiratoria COVID-19.

## **1.1 DELIRIUM EN UCI.**

### **1.1.1. Definición. Tipos.**

En psiquiatría los trastornos de la conciencia se dividen en cuantitativos y cualitativos. Los cuantitativos incluyen alteraciones en el nivel de conciencia, somnolencia, sopor y coma. Los cualitativos, delirium, síndrome oneiroide, obnubilación y confusión. Sin embargo, en la clasificación CIE-10 y DSM-5 no hacen esta distinción, y los trastornos de la conciencia de diferentes severidades se definen todos bajo el mismo término, “delirium no inducido por alcohol y otras sustancias” (9).

El delirium se define como una alteración de la conciencia caracterizado por una presentación brusca (en horas o días) y un curso fluctuante de atención acompañado por un cambio en la percepción o cognición. El delirium perjudica la capacidad del paciente a la hora de recibir, procesar, almacenar y recordar información (9). Es esencial para su diagnóstico determinar el estado basal del paciente en cuanto a demencia o daño neurológico previo, como por ejemplo un accidente cerebrovascular.

Según los síntomas que presenta el paciente podemos clasificar el delirium en 3 subtipos (10): hiperactivo, hipoactivo y mixto. El delirium hiperactivo se caracteriza por agitación, ansiedad e intentos de retirada de dispositivos como máscaras faciales, líneas intravenosas, drenajes, catéteres...El delirium hipoactivo se caracteriza por falta de conexión, somnolencia y respuesta

disminuida a los estímulos. El delirium mixto sucede cuando el paciente afectado fluctúa entre estados hiper- e hipoactivos.

El delirium es un estado agudo, normalmente reversible, que ocurre por una enfermedad, intoxicación o privación de fármacos antipsicóticos o drogas, por el efecto de toxinas y estrés o acción combinada de todos estos factores.

El diagnóstico de delirium identifica un trastorno del sistema nervioso central, sin embargo no reconoce su etiología, debiendo identificarse la causa de la disfunción.

El delirium es la manifestación clínica de una afectación cerebral, una encefalopatía aguda. En este sentido se propone el término “trastorno de delirium” para englobar tanto el fenotipo clínico del delirium como la encefalopatía subyacente (11).

### **1.1.2. Epidemiología del delirium.**

La incidencia del delirium en UCI varía del 32% al 87%. El rango es tan amplio porque depende de la población estudiada (edad, fragilidad), de las escalas diagnósticas empleadas y de la severidad de los factores precipitantes. La incidencia de delirium postoperatorio es aproximadamente del 45-50% y la mayor incidencia se encuentra en los pacientes de UCI sometidos a ventilación mecánica, llegando hasta el 80% (12,13).

El delirium afectaba hasta el 70% de los pacientes que precisaban ventilación mecánica en UCI (14), hasta que en el 2018 un estudio multicéntrico reportó que adheriéndose a las recomendaciones de las guías clínicas la prevalencia del delirium en UCI disminuía a menos del 50% (15).

Los dos tipos más comunes de delirium son el mixto (54%) y el hipoactivo (44%). La forma puramente hiperactiva es la menos frecuente (1,6%), sin embargo es la que más se detecta; el paciente se muestra agitado y se arranca los dispositivos (vías endovenosas, tubos...). La forma hiperactiva, que es la que más se detecta y más estresa, no es más que la punta del iceberg de este trastorno. El delirium hipoactivo no lo “vemos”, para detectarlo se requiere monitorización regular usando herramientas validadas y su diagnóstico no es

fácil, incluye desconexión con el medio, excesiva calma y pacientes letárgicos. Este tipo de delirium es más común en pacientes ancianos y está asociado con peor pronóstico y con una mortalidad a los 6 meses del 32% comparada con el 8,7% de otros subtipos de delirium (16).

### **1.1.3.Pronóstico.**

El delirium en UCI es un predictor de mayor mortalidad, hospitalización prolongada y ventilación mecánica, incremento de los costes asociados así como de riesgo de reintubación. Además de estar asociado a 3 veces el incremento en la mortalidad a 6 meses y duplicar las estancias hospitalarias, está relacionado con alteraciones cognitivas a largo plazo, observadas al año en el 70% de los pacientes que han recibido ventilación mecánica (8,14,17,18).

### **1.1.4.Factores de riesgo.**

Hay más de 25 factores de riesgo descritos en la literatura relacionados con un incremento significativo de delirium, incluyendo enfermedades respiratorias, edad avanzada, abuso de alcohol, demencia, trastornos hidroelectrolíticos, necesidad de vasopresores, elevadas dosis de opioides y acidosis metabólica. Podemos dividir los factores de riesgo para delirium en predisponentes y precipitantes (Tabla 1 y figura 1).

Los factores de riesgo predisponentes hacen referencia a los antecedentes: la edad avanzada, la fragilidad del anciano y las enfermedades sistémicas severas, especialmente las respiratorias; todos ellos incrementan sustancialmente el delirium. El riesgo total de delirium para cada individuo depende del número total de factores de riesgo que presenta y la severidad de los mismos; así, la asociación de edad avanzada y trastorno cognitivo o de memoria supone un elevado riesgo de delirium (2,19,20). Un individuo con reserva funcional disminuida, física o mental, tiene menos recursos para mantener una adecuada función del sistema nervioso central en respuesta al estrés que tiene lugar durante una cirugía o una sepsis. Ambas situaciones aumentan el riesgo de delirium.

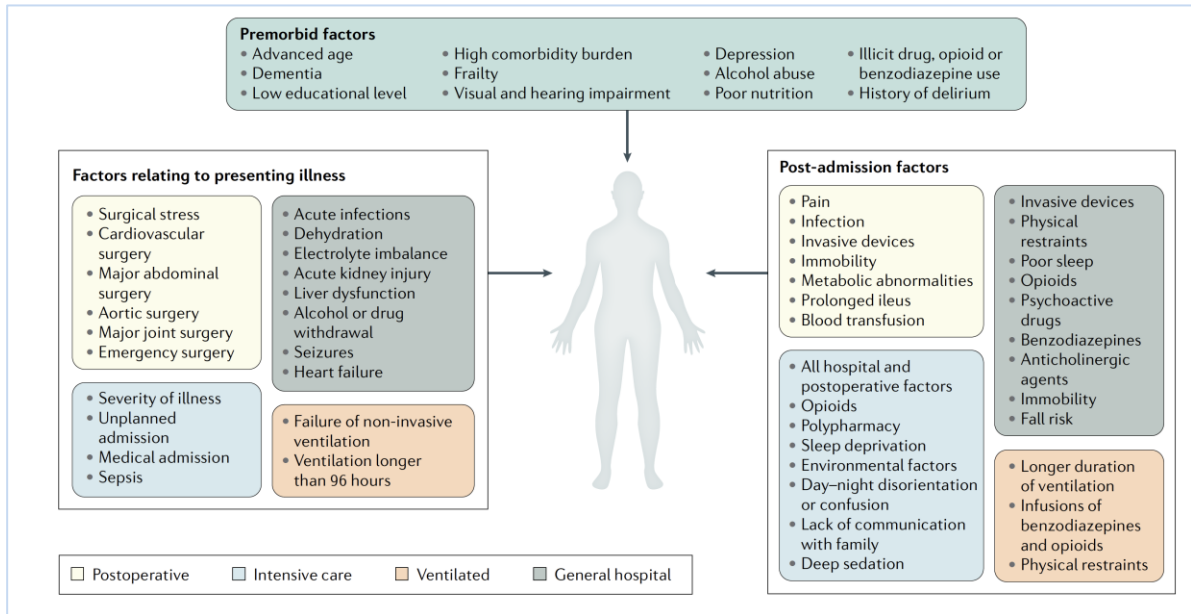
Los factores de riesgo precipitantes para el delirium son los que ocurren tras ingreso del paciente en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos y son: enfermedades médicas agudas (sepsis, hipoglucemia, infarto y fallo hepático), trauma (fracturas y traumatismo craneoencefálico), cirugía, deshidratación y estrés psicológico. El uso de drogas y su retirada, así como los cambios en la medicación, también se asocia con delirium. Los fármacos que más se relacionan con el desarrollo del delirium son los anticolinérgicos, dihidropiridinas (bloqueadores canales de calcio tipo L utilizados en el tratamiento de la hipertensión), antihistamínicos, las benzodiazepinas, los corticoides y los opioides de vida media larga. Todas las benzodiazepinas (clonazepam, diazepam, lorazepam) son potenciales inductores de delirium y deberían evitarse, especialmente en los pacientes ancianos (21). Los opioides que más se relacionan con delirium son morfina y meperidina, debido a su larga vida media y al riesgo de acumulación, particularmente en pacientes con deterioro de función hepática y/o renal. En la práctica habitual se debe intentar seleccionar opioides de vida media corta como fentanilo o remifentanilo, que no se metabolizan a metabolitos activos cuya acción no se prolonga en caso de deterioro de función hepática o renal. El manejo inadecuado del dolor, especialmente el dolor postoperatorio, provoca delirium, induciendo alteraciones en la transmisión neuronal al afectar la neurotransmisión.

La sedación profunda juega un importante papel en el desarrollo del delirium, sobre todo al compararse con la sedación ligera y la interrupción diaria de la misma para su titulación. La duración de acción de los fármacos y el riesgo de acumulación en los tejidos es relevante, por eso el propofol o la dexmedetomidina son preferibles para la sedación, ya que no se acumulan. Los fármacos anticolinérgicos (prometazina, difenhidramina, amitriptilina, doxepina, clorpromazina) interfieren en la neurotransmisión, lo que puede llevar al desarrollo de delirium.



Tabla 1. **Factores de riesgo de delirium en UCI.** Tomado de Hayhurst, CJ et al (19)

Factores predisponentes	Factores precipitantes	
	Trastornos precipitantes de delirium	Fármacos precipitantes de delirium
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad avanzada</li> <li>2. Historia de trastornos cognitivos</li> <li>3. Fragilidad</li> <li>4. Abuso de alcohol y drogas</li> <li>5. Severidad de otras enfermedades</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastornos metabólicos</li> <li>2. Trastornos hidroelectrolíticos</li> <li>3. Hipotensión</li> <li>4. Sepsis</li> <li>5. Manejo inadecuado del dolor</li> <li>6. Ventilación mecánica</li> <li>7. Trastornos del sueño</li> <li>8. Cirugía complicada (cirugía abdominal, cirugía cardíaca, fractura de cadera)</li> <li>9. Derivados de su estancia hospitalaria: dispositivos invasivos, inmovilidad, transfusión de hemoderivados,...</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benzodiacepinas</li> <li>2. Opioides (morfina)</li> <li>3. Drogas anticolinérgicas</li> <li>4. Corticoides</li> <li>5. Sedación profunda</li> </ol>



**Figura 1. Factores de riesgo para delirium.** Tomado de Wilson, JE et al (2)

Los factores de riesgo predisponentes son los premórbidos (características del paciente, antecedentes) y los factores precipitantes aquellos relacionados con la enfermedad que ha motivado su ingreso en el hospital y los derivados de su asistencia sanitaria.

### 1.1.5.Fisiopatología.

La fisiopatología del delirium es multifactorial. En su patogénesis intervienen diferentes mecanismos neurobiológicos solos o combinados.

La clave para desarrollar delirium es la combinación de una predisposición subyacente, un cerebro vulnerable y una situación aguda que actúa como generadora de estrés, desbordando la capacidad adaptativa del cerebro. El estado cognitivo previo es un factor de riesgo directamente proporcional para desarrollar delirium; conforme disminuye el estado cognitivo basal se incrementa el riesgo de delirium en una relación lineal.

Un cerebro vulnerable presenta: alteraciones en la conectividad cerebral, alteraciones neuroinflamatorias y de las células de la glía y cambios en la regulación vascular cerebral. Todos estos cambios se producen con la edad y las enfermedades neurodegenerativas: las neuronas colinérgicas y noradrenérgicas degeneran, la microglía y los astrocitos producen respuestas exageradas proinflamatorias, la alteración en la vasculatura afecta la perfusión cerebral, el transporte de proteínas plasmáticas y provoca fugas en la barrera hematoencefálica; en definitiva, el cerebro se vuelve más vulnerable a las

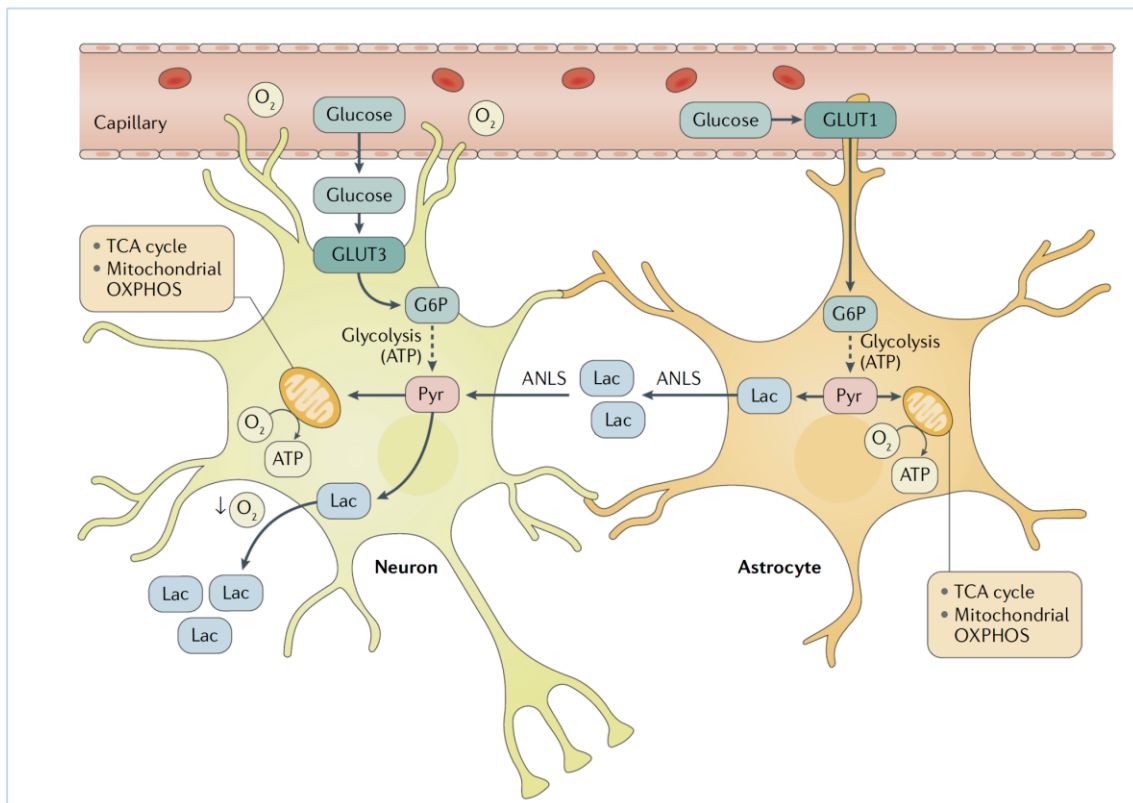
interrupciones de energía y oxígeno y a los efectos de la respuesta sistémica inflamatoria. El potencial daño que se puede producir en un cerebro vulnerable debido a su edad y su enfermedad neurodegenerativa al ser sometido a una situación de estrés aguda, puede verse incrementado por la desnutrición, la deshidratación, el fallo renal y hepático que acompañan a la edad avanzada, causando un enlentecimiento en el metabolismo y aclaramiento de potenciales fármacos y metabolitos neurotóxicos circulantes. Además, la disrupción de la barrera hematoencefálica incrementa la permeabilidad a medicaciones administradas sistémicamente y que pueden tener efectos psicoactivos y deletéreos en la función cerebral (2).

Para evitar las secuelas cerebrales es esencial una oxigenación de la sangre efectiva y la existencia del sustrato más importante para el metabolismo cerebral, la glucosa y el lactato. La hipoxemia por cualquier causa (alteraciones en la función pulmonar, shock hemodinámico, alteraciones en la microcirculación, estados de hipercoagulabilidad como sucede con el SARS-CoV-2...) y la hipoglucemia o la resistencia a la insulina que impide la captación y utilización de la glucosa, como sucede en las infecciones, cirugía y trauma, están presentes en el delirium.

Wilson et al. (2) proponen una serie de mecanismos involucrados en la encefalopatía aguda que subyace el delirium. Estos mecanismos son: insuficiencia del metabolismo energético cerebral, la afectación cerebral por la respuesta inflamatoria, determinados fármacos y el desequilibrio en la producción de neurotransmisores.

*Insuficiencia del metabolismo energético cerebral.* El cerebro consume una gran cantidad de energía; tanto el déficit de glucosa como de oxígeno mantenido conllevan una alteración de su función. Hay diferentes mecanismos que pueden conducir a insuficiencia bioenergética cerebral: 1. El distrés respiratorio al producir hipoxemia puede causar hipoxia cerebral, limitando el metabolismo energético neuronal. En situaciones de hipoxemia, el aporte insuficiente de oxígeno impide la correcta fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) y la obtención de ATP. En estas condiciones, el piruvato generado por glicolisis, en lugar de ser importado por la mitocondria, forma un exceso de

lactato, que podemos medir en el líquido extracelular. 2. El shock séptico reduce el flujo sanguíneo produciendo hipoxemia y disminución de glucosa como alteración en el aporte de la misma. 3. La disfunción de la microcirculación cerebral, incluso con flujo sanguíneo sistémico adecuado, produce hipoxia tisular cerebral y neuroglicopenia. 4. La disregulación neurovascular. 5. La hipoglucemia en sí puede disminuir el aporte cerebral de glucosa, provocando delirium y coma. 6. La resistencia a la insulina, incluso con adecuado aporte de glucosa. 7. Alteración en la expresión de transportadores de glucosa (GLUT1, GLUT3); por ejemplo, en las enfermedades neurodegenerativas la toma de glucosa puede estar limitada por el endotelio, los astrocitos y neuronas, siendo limitado el fosfato-6-glucosa (G6P) requerido para la glicolisis y limitándose la producción de piruvato (Pyr) requerido para el ciclo ácido tricarboxílico (TCA). 8. Por último, la disfunción de los astrocitos puede limitar su capacidad para liberar glucógeno de los depósitos intracelulares, metabolizar la glucosa y proveer de lactato a las neuronas para su metabolismo energético (figura 2) (2).

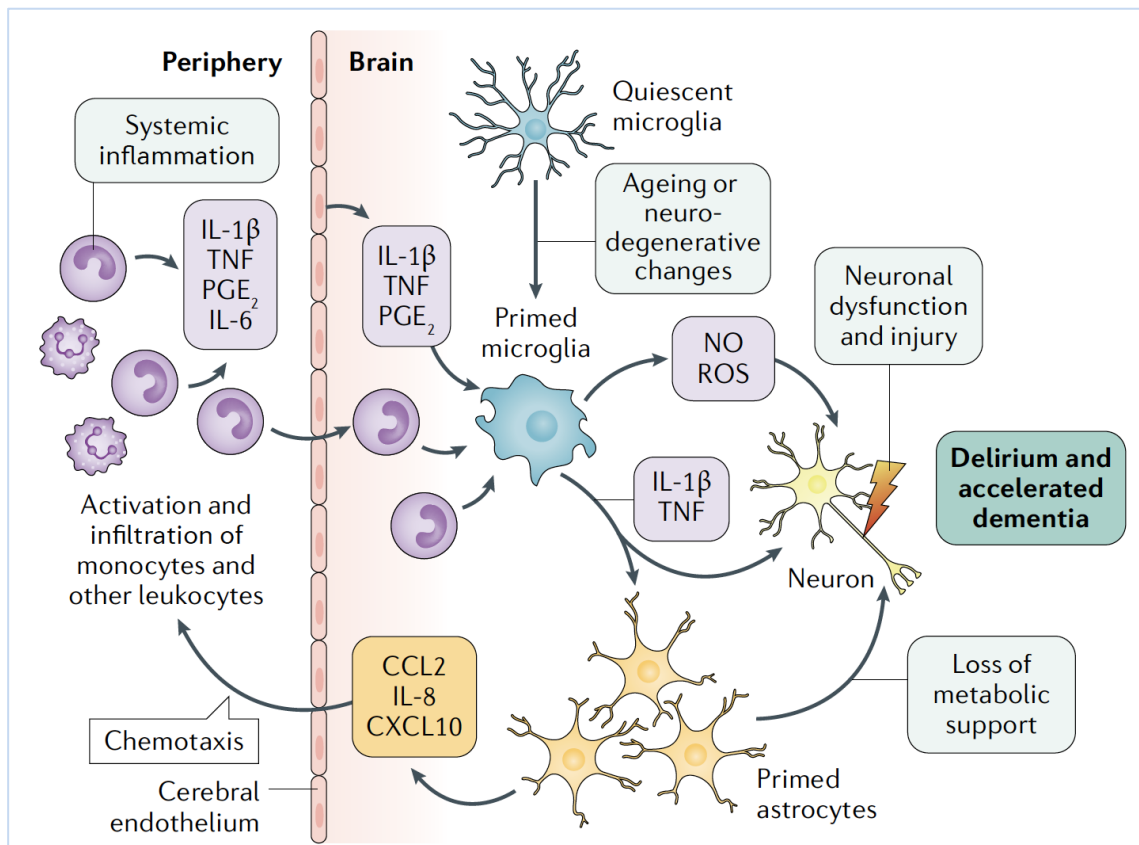


**Figura 2. Metabolismo energético cerebral.** Tomado de Wilson, JE et al (2).

Las neuronas y astrocitos utilizan la glucosa como sustrato suministrado por la microvasculatura para generar ATP por la glicolisis. Además a través de la unión astrocito-neuronal (ANLS) el lactato sintetizado por los astrocitos tras la glicolisis es exportado a las neuronas, convirtiendo el lactato en piruvato que es importado por la mitocondria y utilizado en el ciclo ácido tricarbóxico para obtener energía en forma de ATP.

Mecanismos inflamatorios en el delirium. La respuesta inflamatoria en el trauma, la cirugía, la infección o la sepsis puede desencadenar delirium. Todas estas situaciones comparten mecanismos patogénicos, como la activación de macrófagos y monocitos con la secreción de IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, factor de necrosis tumoral (FNT) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Para llegar al cerebro estas moléculas deben cruzar la barrera hematoencefálica, pero su producción también puede tener lugar en el endotelio y epitelio cerebral. Por mecanismos que aún no están claros, la microglia produce citoquinas proinflamatorias, especies de oxígeno y de nitrógeno reactivo (ROS) y óxido nítrico (NO). En caso de un cerebro patológico (degeneración amiloidea o neurodegeneración), esta microglia produce niveles muy elevados de estos mediadores, afectando tanto a astrocitos como a neuronas. Los astrocitos estimulados producen quimoquinas, contribuyendo a la activación de más monocitos y otras células inmunes, y su estimulación lleva a una pérdida de soporte metabólico para el

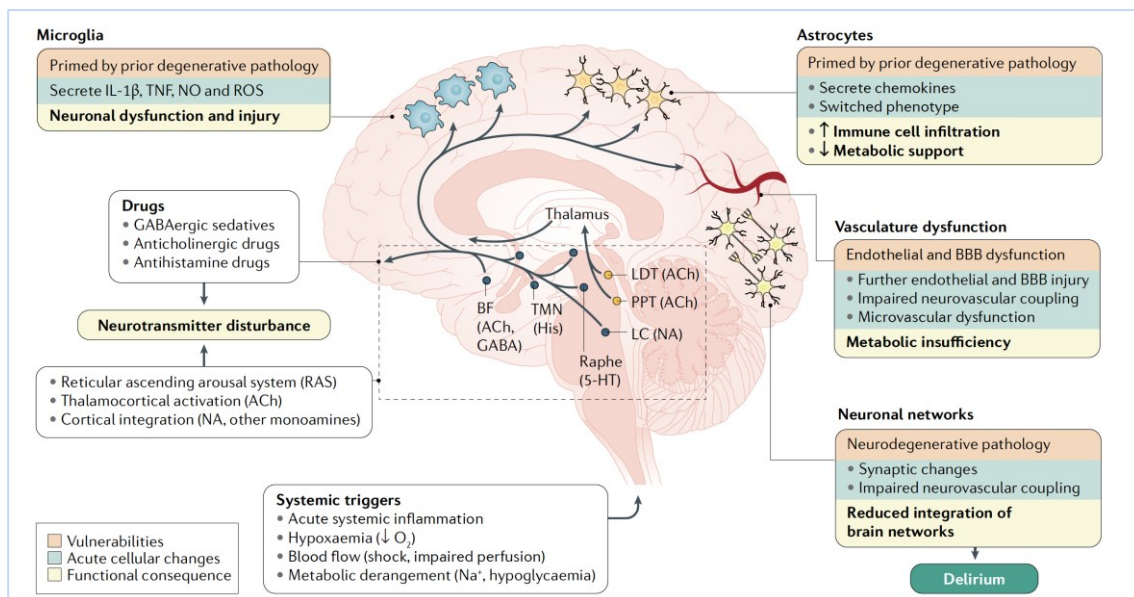
metabolismo neuronal energético. Los mediadores inflamatorios derivados de la microglia como la IL-1 $\beta$  y FNT directamente inducen al daño o muerte neuronal, lo que contribuye a manifestaciones agudas en el comportamiento en el síndrome del delirium pero también a una lesión neurológica que promueve una alteración cognitiva a largo plazo (Figura 3)



**Figura 3. Mecanismos inflamatorios en el delirium.** Tomado de Wilson, JE et al (2)

Fármacos, estrés y desequilibrios en la producción de los neurotransmisores. Los fármacos pueden provocar delirium, por efecto directo en los neurotransmisores acetilcolina (ACh), dopamina y GABA, por alcanzar elevadas y prolongadas concentraciones en sangre por fallo renal y hepático y por sus interacciones con otros fármacos. Parece ser que en el delirium los síntomas observados son debidos a una disminución de la actividad colinérgica, un aumento en la actividad del sistema dopaminérgico y un incremento o deficiencia en la actividad de la serotonina (22,23).

Los principales mecanismos en la patofisiología del delirium se recogen en la figura 4.



**Figura 4. Principales mecanismos implicados en la patofisiología del delirium.** Tomado de Wilson, JE et al (2)

### 1.1.6. Etiología.

El delirium debe ser considerado como un signo de alarma de un malfuncionamiento del sistema nervioso central (SNC). La búsqueda de una posible causa reversible debe preceder al tratamiento, ya que muchas veces éste no es necesario. El grupo de trabajo de Delirium en UCI de la Universidad de Vanderbilt sugirió una regla mnemotécnica fácil de recordar para un análisis rápido del delirium, STOP y T.H.I.N.K. (Figura 5) (5):

- STOP: retirar todas las medicaciones pro-delirium y considerar síndromes de privación: benzodiazepinas, drogas anticolinérgicas (metoclopramida, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, prometazina y difenhidramina), corticoides...
- T.H.I.N.K:
  - o Tóxicos: insuficiencia cardiaca congestiva, shock, deshidratación, delirium inducido por fármacos, fallo agudo hepático y/o renal.

- Hipoxemia.
  - Infecciones/sepsis: inflamación, inmovilización, o infección nosocomial.
  - No farmacológico: movilización temprana, sonotones, gafas, orientación témporo-espacial, higiene del sueño, música, control ruido.
- K<sup>+</sup> alteraciones electrolíticas y metabólicas.
  - Tratamiento farmacológico del delirium (lo último): antipsicóticos típicos (haloperidol) y atípicos (quetiapina), alfa-2 agonistas (dexmedetomedina, clonidina).

**STOP** — remove all prodeliric drugs/consider withdrawal syndromes  
benzodiazepines  
anticholinergic drugs (metoclopramide, H2-blockers, promethazine, diphenhydramine)  
steroids  
**T.H.I.N.K.**  
Toxins: congestive heart failure, shock, dehydration, delirium-inducing drugs, new failure (of the liver, kidneys)  
Hypoxemia  
Infections/sepsis, Inflammation, Immobilisation, or a new hospital Infection?  
Non-pharmacological interventions: early mobility/early exercises, hearing aid, glasses, time and space orientation, sleep hygiene, music, noise control  
K<sup>+</sup> disturbances and disturbances of other electrolytes, metabolic disturbances  
**LASTLY MEDICATE:**  
Classical antipsychotic drugs (e.g. haloperidol)  
Atypical antipsychotic drugs (e.g. quetiapine)  
Alfa-2 agonists (e.g. dexmedetomidine, clonidine)

### Figura 5. Prevención e intervenciones tempranas para delirium en UCI.

Tomado de Koffis K, et al (5)

Otro regla nemotécnica para un análisis rápido del delirium es el Dr.DRE:

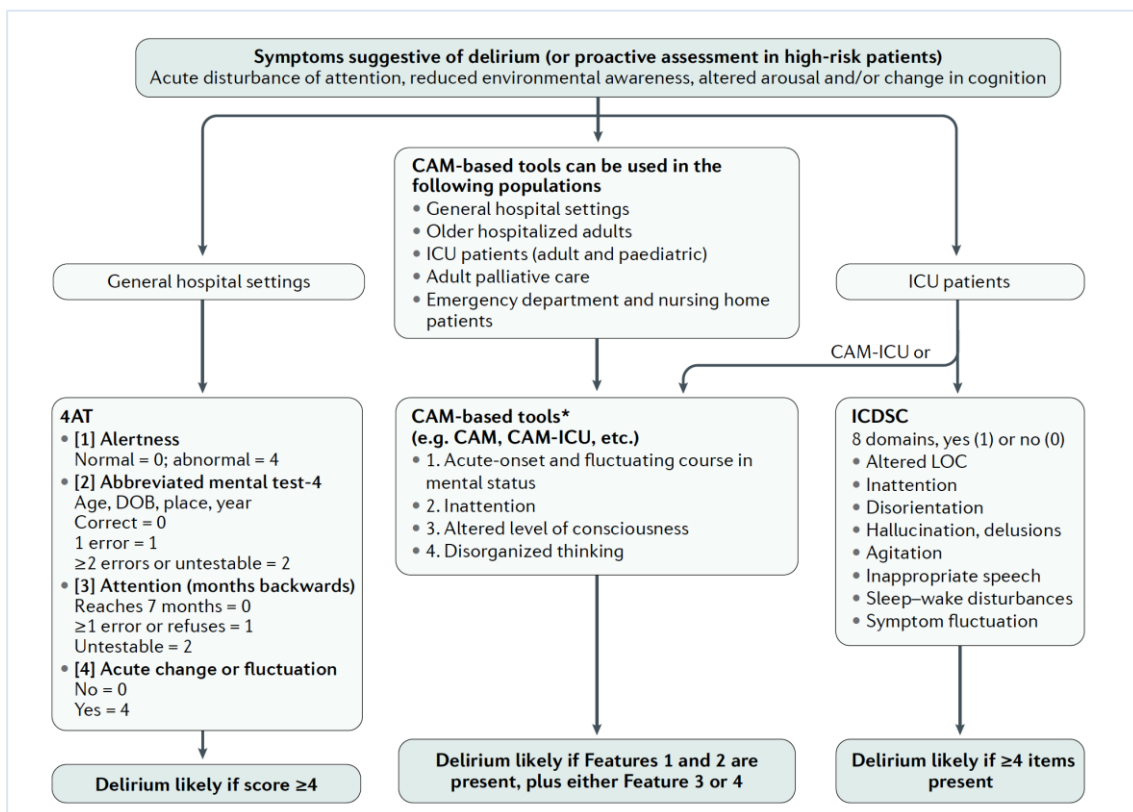
- **D**iseases: Sepsis, fallo cardiaco congestivo, EPOC.
- **D**rug **R**emoval: sedantes y benzodiacepinas/opiáceos.
- **E**nvironment: Inmovilización, sueño, ciclo día/noche, audífonos, gafas, ruido.

#### 1.1.7. Diagnóstico de delirium en UCI.

El gold standard para el diagnóstico del delirium es el uso de los criterios (entre 5 criterios A-E) de la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de enfermedades mentales (DSM-5) por un psiquiatra. Los criterios que definen delirium en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10, publicada en 1993) requieren la presencia de diferentes dominios: conciencia y atención, alteración cognitiva global, trastornos psicomotores, alteración del ciclo sueño-



vigilia y alteraciones emocionales. El proceso diagnóstico de delirium incluye dos pasos fundamentales. El primero una valoración clínica del paciente a pie de cama para valorar el nivel de atención y excitabilidad, la presencia de déficits cognitivos, rasgos psicóticos u otras alteraciones mentales. El segundo la evidencia de un cambio agudo respecto su estado basal que puede fluctuar en presencia y severidad. El proceso diagnóstico y de evaluación psiquiátrica se basa en la DSM-5 sin el uso adicional de otras herramientas. Pero en la práctica clínica, cuando no se utiliza ninguna herramienta para el diagnóstico del delirium, se ha visto que se diagnostica menos de la tercera parte de los casos; por ello, las guías recomiendan el uso de escalas validadas para un diagnóstico temprano y a pie de cama (17). Estas escalas ayudan para formalizar y estandarizar la valoración y diagnóstico del delirium. Existen diferentes herramientas para realizar un “cribado” del delirium cuando éste se sospecha (figura 6).



**Figura 6. Herramientas de uso común para cribado del delirium en diferentes escenarios.** Tomado de Wilson, JE et al (2)

La valoración del delirium en UCI sólo es posible en pacientes conscientes y se realiza en dos fases; en una primera se evalúa el grado de sedación del paciente y en una segunda la existencia o no de delirium. Las escalas recomendadas para la valoración de la sedación o trastornos de la conciencia son la escala RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale, y la escala SAS, Sedation-Agitation Scale. Para monitorizar el delirium las escalas recomendadas son la CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit y la ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist (24,25). Los materiales traducidos a diferentes idiomas están disponibles en <http://icudelirium.org/delirium/languages.html>.

La CAM, Confusion Assessment Method, fue diseñada en 1990 por el doctor Sharon Inouye como una herramienta a pie de cama para diagnóstico de delirium por personal sin conocimientos en psiquiatría (26). La escala CAM-ICU, diseñada por el grupo de Ely et al en 2011, es una adaptación de esta escala para las necesidades de los pacientes de UCI y permite su uso en pacientes ventilados mecánicamente, tanto si se pueden comunicar verbalmente como si no (25). La escala CAM-ICU tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96% (27). Esta escala define el delirium evaluando cuatro características que se consideran diagnósticas: cambios o fluctuaciones agudas en el estado mental, trastornos en la atención, pensamiento desorganizado y alteración nivel de conciencia.

La ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist, evalúa 8 criterios diagnósticos: alteración nivel conciencia, inatención, desorientación, psicosis, cambios en actividad psicomotora, habla o estado de ánimo inapropiado, alteraciones del sueño y fluctuaciones de los síntomas. El delirium se diagnostica cuando 4 de los 8 criterios son positivos (24). Esta escala presenta una sensibilidad del 74% y una especificidad del 82% (27).

La evaluación del delirium es una tarea multidisciplinar de equipo y requiere la colaboración de médicos, enfermería, fisioterapeutas y la familia del paciente. El delirium es de naturaleza cambiante con fluctuaciones durante las 24 horas, por lo que su evaluación debe realizarse varias veces al día. Aunque para personal entrenado aplicar estas escalas no lleva más de 2 minutos, la

implementación de la CAM-ICU requiere entrenamientos, sesiones didácticas y enseñanzas a pie de cama.

La valoración del delirium se realiza en dos etapas (Tabla 2). En una primera etapa se evalúa el “estado de excitación” o nivel de conciencia (RASS, figura 7 y tabla 3), para lo que se requiere un RASS -3 a +4, y no se puede evaluar en aquellos estados de sedación profunda (RASS -4 y -5), conocidos como estupor o coma, donde el paciente no responde a los estímulos. En una segunda etapa se evalúa el “contenido de la conciencia” mediante la CAM-ICU. La CAM-ICU valora 4 características: 1) cambios bruscos en estado mental o curso fluctuante, 2) falta de atención, 3) nivel de conciencia alterado, 4) pensamiento desorganizado. Todo esto se evalúa con respuestas a preguntas sencillas y comandos. Si los puntos 1 y 2 están ausentes no es necesario evaluar el punto 3. El punto 4 está presente cuando se ha detectado más de un error tanto en las respuestas a las preguntas como en las respuestas a los comandos (figura 8).

**Tabla 2. Evaluación del delirium**

FASES/ETAPAS	EVALUACIÓN en cada fase	ESCALAS empleadas
FASE 1	1. Evaluación del estado de excitación o nivel de conciencia	Escala RASS (se requiere de -3 a +4)
FASE 2	2. Evaluación del “contenido de la conciencia”: 2.1 Cambios bruscos estado mental 2.2 Falta de atención 2.3 Alteración del nivel de conciencia 2.4 Pensamiento desorganizado	Escala CAM-ICU

Score	Condition	Description	Reaction
+4	aggressive	fights with the staff, endangers the staff	
+3	extremely agitated	tries to remove IV lines or catheters, aggressive	
+2	agitated	frequent non-purposeful movements, lack of cooperation with a ventilator	
+1	restless	worried or anxious, without aggressive movements	
0	alert and calm	reacts spontaneously and listens to a caregiver	to voice
-1	drowsy	not fully alert but fully consciously reacts to voice (eye opening and eye contact > 10 sec)	to voice
-2	light sedation	short-term awakening in response to voice (eye opening and eye contact < 10 sec)	to voice
-3	moderate sedation	eye movements or opening in response to voice (no eye contact)	to voice
If RASS > or = -3, start CAM-ICU (positive or negative score)			
-4	deep sedation	no response to voice, movement to physical stimulation	to touch
-5	unrousable	no response to voice or physical stimulation	to touch
If RASS -4 or -5 — stop monitoring (unconscious patient), reassess later			

**Figura 7. Evaluación del nivel de conciencia, RASS (The Richmond Agitation Sedation Scale) Tomado de Koffis K, et al. (5)**

**Tabla 3. Traducción al castellano de la RASS**

PUNTUACION	ESTADO	DESCRIPCIÓN	REACCIÓN
+4	Combativo	Violento o combativo, con riesgo para el personal	
+3	Muy agitado	Intenta arrancarse los tubos o catéteres, agresivo	
+2	Agitado	Movimientos descoordinados o desadaptación del respirador	
+1	Inquieto	Ansioso, sin movimientos agresivos	A la voz
0	Alerta y tranquilo	Reacciona espontáneamente y escucha al cuidador	A la voz
-1	Somnoliento	Tendencia al sueño, pero es capaz de estar más de 10seg despierto (apertura de ojos) a la llamada	A la voz
-2	Sedación ligera	Menos de 10seg despierto (apertura de ojos) a la llamada	A la voz
-3	Sedación moderada	Movimientos o apertura de ojos sin contacto en respuesta a la voz	A la voz
-4	Sedación profunda	No respuesta a la voz, movimiento al estímulo físico	Al contacto
-5	No estimulable	No respuesta ni a la voz ni al estímulo físico	Al contacto

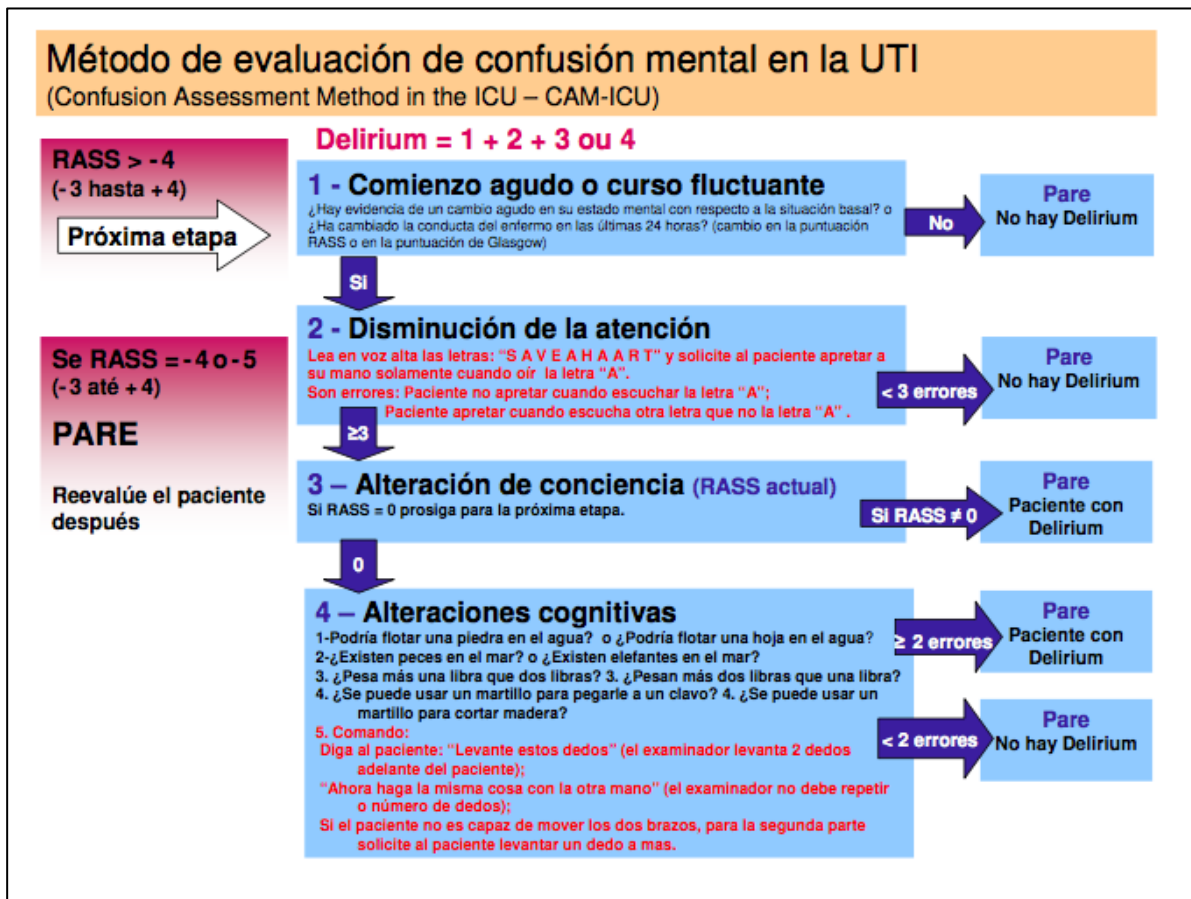


Figura 8. CAM-ICU (<http://icudelirium.org/delirium/languages.html>)

Para evitar infradiagnosticar el delirium, su evaluación debería realizarse por lo menos una vez por cada turno de enfermería, por ejemplo cada 8-12 horas y siempre que se observen cambios en el estado clínico del paciente.

### 1.1.8. Prevención del delirium

#### 1.1.8.1. Intervenciones no farmacológicas

La mayoría de los factores de riesgo para delirium se encuentran ya presentes en muchos pacientes a su ingreso en el hospital y no son modificables (edad, enfermedades coexistentes...). Una intervención de manera multidisciplinar en los pacientes de riesgo puede reducir la incidencia de delirium. Estas intervenciones son recomendadas por la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) y recogidas en las guías NICE del Reino Unido (National Institute for Health Care Excellence UK) del 2010 sobre prevención, diagnóstico y manejo del delirium

(28), e incluyen: fisioterapia, reorientación, estimulación cognitiva, movilización temprana, promoción no farmacológica del sueño, corrección de deficiencias sensoriales, identificación y tratamiento de causas subyacentes (infecciones) o complicaciones postoperatorias, tratamiento del dolor, estreñimiento, hidratación, nutrición y aporte de oxígeno (figura 9) (2).

Box 2   Delirium prevention in different health-care settings	
Consensus guidelines <sup>241,262</sup> make a number of recommendations for delirium prevention in various health-care settings.	
<b>General settings</b>	
Multicomponent interventions	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Early recognition of high-risk factors (age &gt;65 years, dementia, hip surgery and high acuity)</li><li>• Daily screening for delirium</li><li>• Environmental orientation (sensory, auditory, dentures, time, events, family visits and music)</li><li>• Maintain normal hydration</li><li>• Regulation of bladder and bowel function</li><li>• Early establishment of normal diet</li><li>• Correction of metabolic disorders</li><li>• Cardiorespiratory optimization (with provision of oxygen if appropriate)</li><li>• Early identification of infection</li><li>• Effective treatment of pain</li><li>• Daily mobilization</li><li>• Avoidance of antipsychotic drugs</li><li>• Avoidance of benzodiazepines</li><li>• Reduced nocturnal disturbances to promote sleep</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Early removal of devices (intravascular and airway devices)</li><li>• Avoidance of physical restraints</li><li>• Sleep promotion (eye mask and earplugs)</li></ul>
	Pharmacological interventions
	<ul style="list-style-type: none"><li>• None with high-level evidence</li></ul>
	<b>Intensive care and high acuity units, intubated and non-intubated patients</b>
	Non-pharmacological interventions (as above, consider also)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Early recognition of high-risk patients (age &gt;65 years, high acuity, sepsis, shock, dementia and ventilation)</li><li>• Light sedation</li><li>• No benzodiazepines</li><li>• Early mobilization</li><li>• Promotion of day–night routine</li><li>• Environmental awareness and orientation</li><li>• Removal of devices (intravascular and airway devices)</li></ul>
	Pharmacological interventions
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Some suggestive evidence but not recommended by consensus guidelines</li></ul>

**Figura 9. Diferentes estrategias para prevención del delirium en diferentes escenarios hospitalarios.** Tomado de Wilson JE, et al (2)

La UCI es un entorno inductor de delirium. Los pacientes se ven expuestos a múltiples factores de riesgo, algunos no modificables, como la edad avanzada o los inherentes a su enfermedad, pero otros muchos sí, como facilitar la visión y audición permitiendo el uso de gafas o audífonos, reorientación frecuente

mediante relojes y calendarios, minimizando el uso de inmobilizaciones físicas y utilizando protocolos de movilización temprana, corrigiendo de manera activa la hipovolemia, alteraciones electrolíticas y las infecciones, y evitando fármacos pro-delirium como las benzodiazepinas, minimizando la sedación y usando medicaciones alternativas.

Diversos estudios demostraron que estas estrategias no farmacológicas de prevención del delirium aplicadas de manera conjunta disminuyen significativamente la incidencia del delirium en UCI formando lo que conocemos como el bundle o paquete de medidas para cuidado del delirium ABCDEF, que es recomendado por la Sociedad de Medicina Cuidados Intensivos desde el 2013 (Society of Critical Care Medicine (18) (tabla 4) y que promueve el paciente despierto y respirando espontáneamente, sedación dinámica por objetivos evitando benzodiazepinas, manejo y monitorización del delirium, movilidad temprana y el compromiso y empoderamiento de la familia.

**Tabla 4. Bundle of care ABCDEF . Tomada de Kotfis K, et al (5)**

<b>Table 3.</b> ABCDEF bundle — recommendations of the Society of Critical Care Medicine of 2013		
ABCDEF bundle	Task	Action
<b>A</b>	Asses, prevent and manage pain	Assessment of pain according to CPOT or BPS Provision of adequate pain management Multimodal analgesia, regional anaesthesia, non-opioid adjuvants Fentanyl-based analgo-sedation
<b>Both SAT and SBT</b>	Spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials	Daily trials to decrease sedation and spontaneous breathing trials Coordinated care to wean the patient from a ventilator Dynamic reduction of ventilator support and withdrawal of mechanical ventilation
<b>C</b>	Choice of sedation	Shallow sedation to be targeted, if needed Sedation monitoring( e.g. RASS) Avoidance of benzodiazepines Dexmedetomidine, in cases of a high risk of delirium, cardiac surgery, weaning from a ventilator
<b>D</b>	Delirium monitoring and management	Routine assessment of delirium using CAM-ICU or ICDSC Non-pharmacological management Improved sleep hygiene Dexmedetomidine or antipsychotic drugs, in cases of hyperactive delirium
<b>E</b>	Early mobility and exercise	Gradually from passive to active exercises, increasing the range of motion Exercises coordinated with sedation interruptions or absence of sedation Occupational therapy Everyday activities
<b>F</b>	Family engagement and empowerment	Reorientation of patients regarding their disease and condition Emotional and spiritual support Involvement in stimulation of cognitive functions and early mobility Participation in ICU visits

CPOT — Critical-Care Pain Observation Tool; BPS — Behavioral Pain Scale; SAT — spontaneous awakening trial; SBT — spontaneous breathing trial

### **1.1.8.2. Intervenciones farmacológicas.**

Para la prevención del delirium existen varias estrategias no farmacológicas de uso y recomendación en la práctica clínica y, sin embargo, no existe ningún fármaco que haya demostrado ser efectivo.

Se han utilizado muchos fármacos que deberían afectar las vías de neurotransmisión responsables del desarrollo de delirium, sin embargo ninguno ha mostrado su eficacia y no están exentos de efectos adversos, pues muchos antipsicóticos producen excesiva sedación, prolongan el intervalo QTc o pueden conducir a un síndrome neuroléptico maligno.

En una revisión publicada en la Cochrane en el 2016 no se encontró una clara evidencia en cuanto a efectividad para la prevención del delirium con el uso de ningún fármaco como inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos (haloperidol, risperidona) o melatonina (29).

### **1.1.9. Tratamiento del delirium**

1 de cada 7 pacientes hospitalizados y al menos la mitad de los ingresados en UCI sufrirá delirium (2). Estas cifras explican que el delirium suponga una parte importante del trabajo en un hospital. El tratamiento del delirium es complejo e implica múltiples dominios. De manera tradicional el tratamiento del delirium se presenta como farmacológico y no farmacológico, si bien en la práctica se solapan.

#### **1.1.9.1. Tratamiento farmacológico del delirium**

No existe ningún fármaco que haya mostrado eficacia en el tratamiento del delirium. La aproximación farmacológica al delirium que se realiza normalmente se basa en la aproximación farmacológica para otras condiciones, como la depresión o el trastorno bipolar, y consiste en prescribir uno o más fármacos para tratar el delirium como un síndrome más que en el tratamiento individual de los síntomas.



En la práctica clínica se suelen utilizar antipsicóticos típicos (haloperidol) y atípicos (quetiapina, olanzapina) y dexmedetomedina ( $\alpha 2$  agonista receptor central).

No existe ninguna recomendación en las guías ni ningún estudio para el tratamiento farmacológico del delirium.

En relación a los diferentes fármacos de uso habitual, las guías para el Dolor, Agitación y Delirium, PAD (Pain, Agitation and Delirium) indican lo siguiente:

- no recomiendan el uso de rivastigmina.
- no hay ninguna recomendación ni a favor ni en contra del haloperidol ni de otros antipsicóticos atípicos.
- en el caso de la quetiapina, existen algunos estudios que demuestran que su administración acorta la duración del delirium.
- la dexmedetomedina es preferible sobre las benzodiacepinas y es recomendada por las guías (Society of Critical Care Medicine, Pain Agitation Delirium Immobility Sleep Disruption, SCCM PADIS), con baja evidencia para su uso en el delirium en los pacientes con ventilación mecánica y agitación con riesgo de autoextubación (15).

Los únicos casos en los que se podrían recomendar las benzodiacepinas es en la privación alcohólica y en el síndrome de dependencia de benzodiacepinas (17).

En contra del tratamiento farmacológico del delirium, además de la ausencia de evidencia, hay que considerar la presencia de efectos adversos severos de los antipsicóticos como prolongación del intervalo QTc, potencial riesgo de arritmias ventriculares, alteraciones respiratorias, el riesgo de síndrome neuroléptico maligno y la bradicardia inducida por la dexmedetomedina.

No obstante, una vez iniciado el tratamiento del delirium, debe recordarse que la definición de delirium incluye alteración del estado mental; por tanto se considera que el paciente está “curado” del delirium cuando la CAM-ICU es

negativa durante 24h. Si durante un turno el resultado de la CAM-ICU es positivo y al siguiente vuelve a ser negativo, debe mantenerse el tratamiento hasta que sea negativo al menos durante 24h. Durante este periodo de 24h se puede empezar a disminuir las dosis de la medicación empleada aunque faltan estudios para poder determinar qué fármacos son los más adecuados, en qué dosis y cuándo y cómo retirarlos (5).

#### **1.1.9.2. Tratamiento no farmacológico del delirium.**

El tratamiento del delirium se basa en su diagnóstico temprano y en limitar los factores de riesgo como deshidratación, inmovilización, alteración del sueño, la vista o el oído. Los factores ambientales afectan considerablemente en el desarrollo del delirium y es importante que todo el personal de la UCI, médicos, enfermería, auxiliares, rehabilitadores... estén concienciados de ello y procuren un ambiente óptimo evitando estímulos innecesarios. Diferentes estrategias son evitar el ruido, la exposición a luz natural por el día y por la noche, permitir una buena temperatura en las habitaciones y el descanso nocturno, una rehabilitación diaria y adecuada, la terapia ocupacional y la presencia de la familia. Es esencial asegurar una orientación en espacio y tiempo a diario y permitir el uso de gafas y audífonos. Debe prestarse especial atención al paciente intubado y miope. La asistencia de un psicólogo y un terapeuta ocupacional es esencial (5).

Especial atención debe darse a la rehabilitación temprana y a la higiene del sueño.

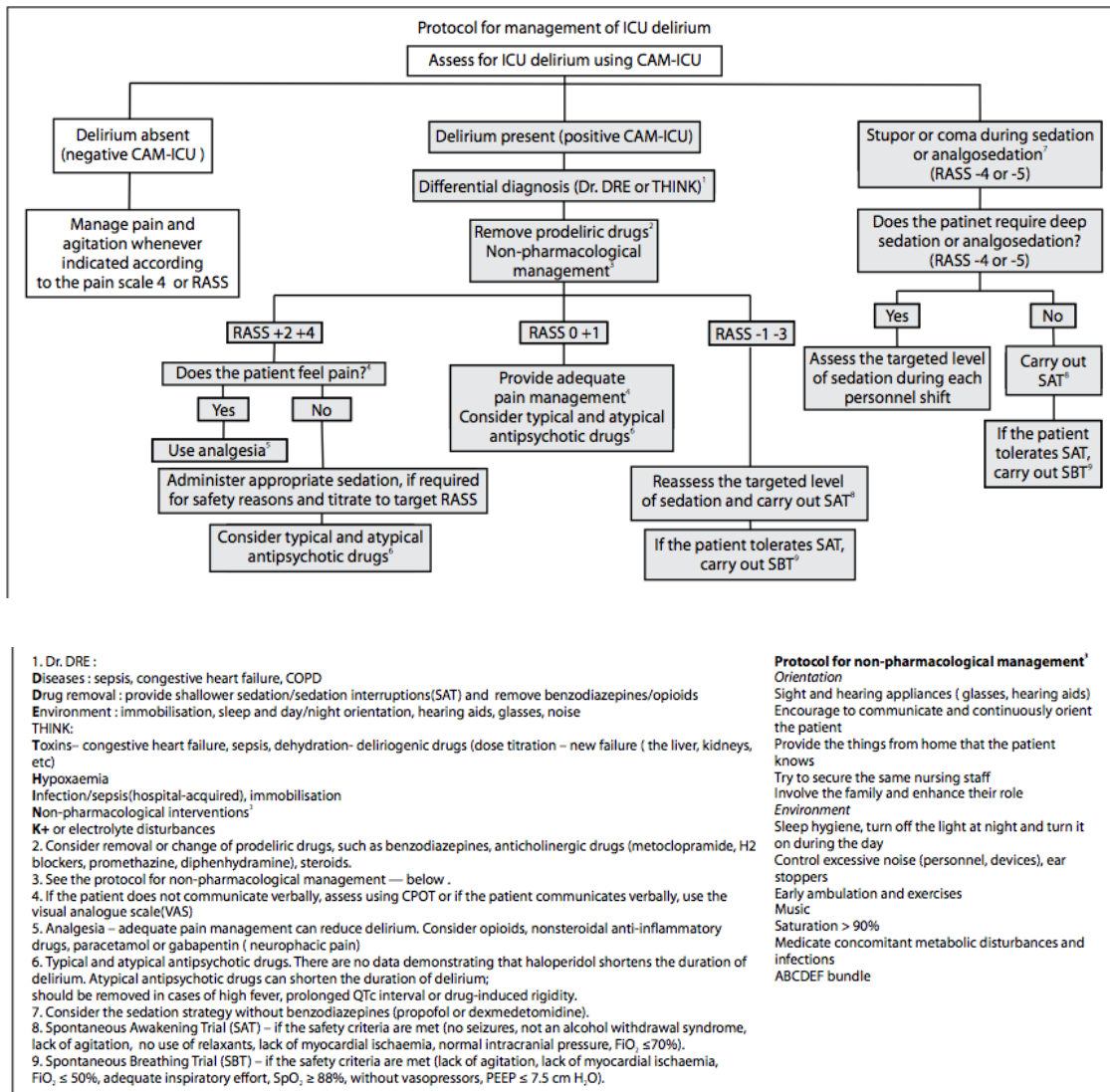
La rehabilitación temprana precisa de unas condiciones y la presencia de un fisioterapeuta. La rehabilitación temprana limita la debilidad a menudo observada en el paciente crítico e implica iniciarla lo antes posible, incluso durante las ventanas de sedación, consistiendo en ejercicios pasivos, activos, ejercicios en la cama, estando sentado, de pie, intentos de caminar... (30).

La interrupción del descanso nocturno, por la gravedad de la enfermedad, por los fármacos empleados en la sedación o por el ambiente hostil en la UCI (ruido, luz brillante, intervenciones nocturnas) puede estar asociada con el desarrollo de delirium. El propofol induce aparentemente un sueño tranquilo,

sin embargo acorta las fases REM y sus incidencias, mientras que la dexmedetomidina disminuye la fragmentación del sueño, mejorando la calidad del sueño y prolongando la fase no-REM, lo que hace que provoque un sueño muy similar al fisiológico. El uso de tapones de oído como una intervención aislada o como parte del paquete de medidas reduce la incidencia de delirium en la UCI (5)

### **1.1.9.3. Protocolo manejo delirium.**

En la figura 10 se presenta el protocolo de manejo del delirium en el que se puede ver que lo más importante es el diagnóstico precoz del delirium y la búsqueda de una posible causa reversible (DRE, STOP, THINK). Asegurar un adecuado tratamiento del dolor y permitir las ventanas de sedación y la respiración espontánea si la situación clínica lo permite, aplicando el paquete de medidas del bundle ABCDEF, siendo el tratamiento farmacológico la última opción.



**Figura 10. Protocolo del manejo del delirium (Fuente [www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org))**

Tomado de Kotfis K, et al (5)

### 1.1.10. Sedación y Delirium

En el delirium, tanto el tipo de sedación como la profundidad de la misma es un factor de riesgo importante (31).

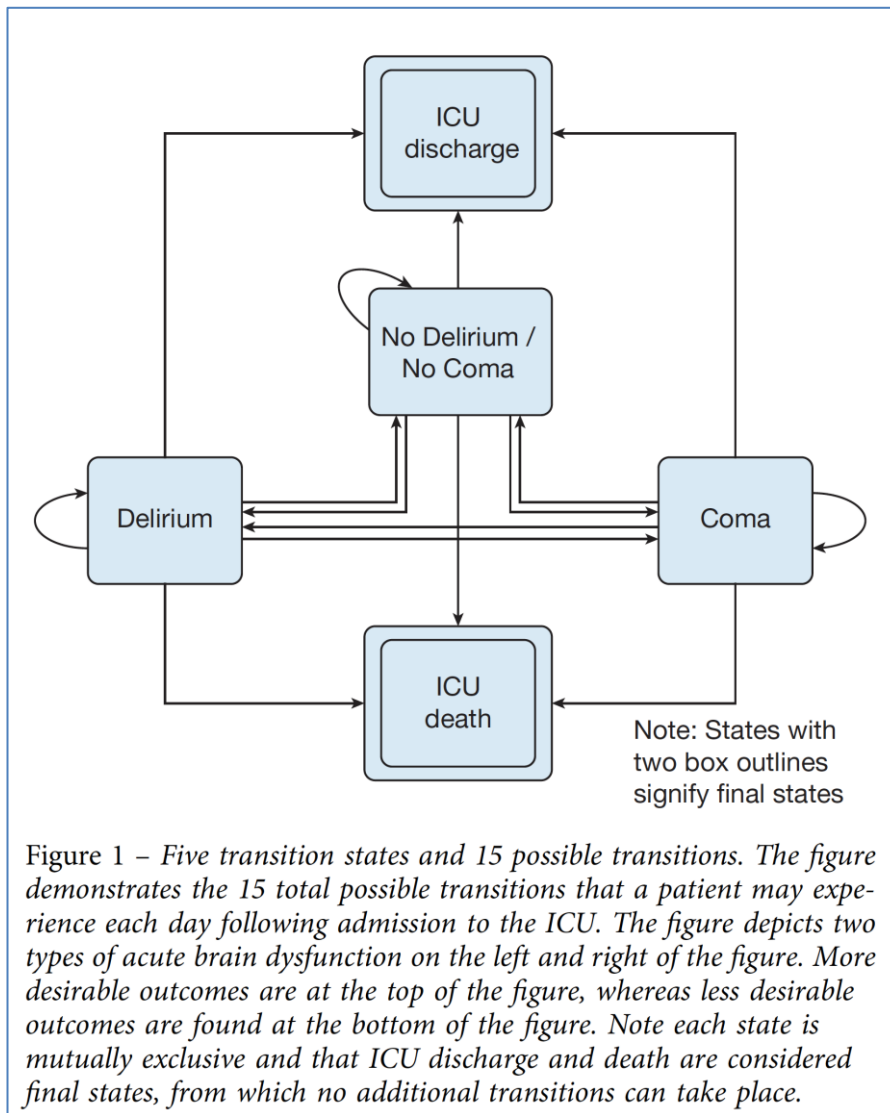
Las benzodiacepinas, especialmente el lorazepam, incrementan significativamente la aparición de delirium, incremento no visto para el propofol o los opioides de acción corta (32). Las guías clínicas sugieren priorizar el uso de la analgesia, evitando opioides como la morfina, sobre una sedación sin benzodiacepinas en pacientes en ventilación mecánica, cambiando los

protocolos de sedación hacia terapias de analgesedación enmarcado en el concepto e-CASH (8).

El delirium y el coma en el paciente crítico durante su estancia en UCI son graves manifestaciones de disfunción cerebral aguda. Cuando un paciente ingresa en UCI su función cerebral se puede encontrar en uno de estos tres estados: normal, comatoso o delirium (33). El delirium en UCI es un factor de riesgo independiente de muerte, disfunción cognitiva, largas estancias y elevados costes (25,34-37).

Shehabi et al (38), en su estudio que incluyó más de 700 pacientes en el 2018, demostraron que la sedación profunda era un factor independiente de mortalidad, delirium y retraso en la extubación en la UCI, concluyendo que el objetivo de sedación en UCI debiera ser un score de 0 en la escala de RASS.

La sedación profunda induce un estado comatoso farmacológico y es un factor de riesgo independiente de delirium, siendo ambos estados, tanto el coma como el delirium, graves manifestaciones de disfunción cerebral aguda (figura 11).



**Figura 11.** Tomada de Marra A, et al (33)

## 1. 2. Delirium en el paciente crítico diagnosticado de SARS-CoV-2.

El síndrome distrés respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que causa COVID-19 fue descrito por primera vez como una amenaza para la salud pública en diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, China y fue declarado pandemia por la OMS en marzo del 2020.

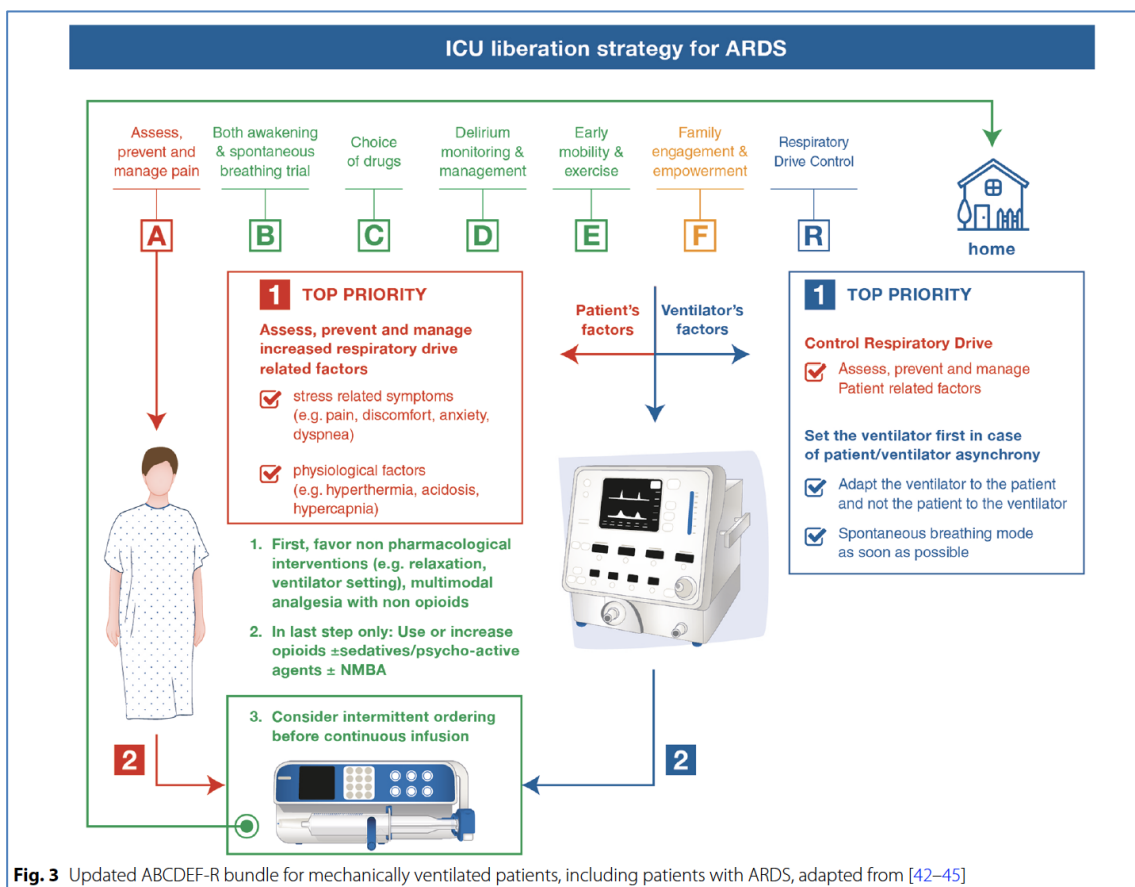
Según los datos publicados y actualizados online por la Universidad de Johns Hopkins (Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA), en mayo del 2021, 163 millones de personas se han infectado y más de 3 millones han fallecido como consecuencia del COVID-19 y sus complicaciones.

Desde que empezó la pandemia, se estima que aproximadamente 3 millones de personas de todo el mundo han sido ingresadas en Unidades de Cuidados Intensivos, de las cuales 1500000 han necesitado ventilación mecánica por neumonía vírica y SDRA (1,39-41).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado controversia en muchos aspectos. Uno de ellos es si la neumonía severa por COVID-19 se puede clasificar como una causa más de SDRA o si es en sí misma un subtipo de SDRA con características fisiopatológicas únicas que le confieren un manejo ventilatorio diferente y qué consecuencias tiene esto. Chiumello et al (42) concluyeron que el SDRA por COVID-19 debía ser un subtipo atípico de SDRA, pues presentaba una hipoxemia más severa con una complianza conservada al compararse con el SDRA típico. En esta línea alertaban del uso indebido de PEEP elevadas en pulmones compliantes pudiendo ser causa de daño inducido por barotrauma. Ante esta situación, varios autores se cuestionan que desde la ventilación mecánica se deba manejar el SDRA por COVID-19 de una manera diferente a lo que se haría en cualquier SDRA, y abogan por el manejo del SDRA en el marco basado en la evidencia que es evitar el daño pulmonar mediante el uso de volúmenes tidal y driving pressures bajos, utilizando la posición de prono en los pacientes con hipoxemia severa y seleccionando la PEEP cuidadosamente para mantener una oxigenación aceptable evitando la sobredistensión del baby lung (43).

La neumonía severa por COVID-19, independientemente de su fisiopatología, produce un SDRA con hipoxemia severa y un drive respiratorio elevado. Para poder ventilar estos pacientes, al igual que sucede en el SDRA por otras causas, la necesidades de sedación y analgesia son elevadas, precisando incluso de relajantes neuromusculares para evitar las asincronías del paciente con el respirador, más aún cuando la hipoxemia es tan severa que se precisa de pronación (44). En estos pacientes es frecuente el uso de sedaciones profundas asociadas a relajación neuromuscular y durante periodos prolongados, todo ello factores de riesgo independientes para el delirium; además, el SDRA está fuertemente asociado al delirium en UCI, siendo el delirium un factor de mal pronóstico para el SDRA (45). En los estudios de analgesia y sedación los pacientes con SDRA han estado infrarrepresentados.

Para optar por una sedación más “ligera” en estos pacientes, los síntomas relacionados con el distrés (dolor, discomfort, ansiedad, disnea) y las asincronías del paciente con el respirador deben ser sistemáticamente revisados y tratados, priorizando la analgesia y ansiolisis (46). La adaptación al respirador (usando modo ventilación por presión, ventilación espontánea, adaptando la sensibilidad inspiratoria trigger) es fundamental para evitar iatrogenia y daño pulmonar inducido y debe ser sistemáticamente revisada y ajustados los parámetros, antes de administrar más medicación. El objetivo es adaptar el respirador al paciente y no el paciente al respirador, evitando el uso innecesario de sedación profunda o relajación neuromuscular. Para ello el manejo del respirador es de vital importancia. Chanques et al plantean que podría ser beneficioso añadir la letra R, de control del drive respiratorio (R= Respiratory-drive-control), al bundle ABCDEF-R en la prevención y manejo del delirium en los pacientes con SDRA (46) (figura 12).



**Figura 12. ABCDEF-R bundle para pacientes ventilados mecánicamente, incluidos los pacientes con SDRA. Tomado de Chanques G, et al (46)**



La enfermedad por COVID-19 ha demostrado causar disfunción multiorgánica, siendo la disfunción cerebral aguda (coma, delirium) una de ellas. El neurotropismo del SARS-CoV-2 y la elevada frecuencia de delirium y manifestaciones neurológicas (84,3%) de los pacientes ingresados en UCI por SDRA por COVID-19 y su peor pronóstico comparado con los pacientes sin delirium y exámenes neurológicos normales, lleva a pensar que el delirium asociado a COVID-19 conlleva una mayor duración de la estancia en UCI y no es solo como consecuencia del SDRA (47). Los datos de estudios de cohortes pequeños de pacientes COVID-19 ventilados mecánicamente sugieren que con estos pacientes no se han estado poniendo en práctica las recomendaciones de las guías para el manejo de la sedación, analgesia y delirium. El delirium afectaba hasta el 70% de los pacientes que precisaban ventilación mecánica en UCI (14), hasta que en el 2018 un estudio multicéntrico reportó que adheriéndose a las recomendaciones de las guías clínicas la prevalencia del delirium en UCI disminuía a menos del 50% (15). Durante la pandemia han sido obviadas estas recomendaciones y prescritas dosis más altas de sedación y analgesia (47,48). Esto puede ser debido al fallo respiratorio agudo (SDRA) por COVID-19, diferente a aquel que se produce por una neumonía bacteriana o cualquier otro tipo de sepsis, al desabastecimiento de propofol sufrido en plena pandemia, a la necesidad de ubicar personal sanitario no habitual de UCI para tratar a los pacientes en las diferentes oleadas, al uso prolongado de relajantes musculares, a la preocupación del síndrome de infusión de propofol, al temor del riesgo de autoextubación o a la necesidad de pronación en estos pacientes (49).

A pesar de que la mayoría de estudios sobre manifestaciones neurológicas de COVID-19 no evaluaron sistemáticamente los pacientes con delirium, pese a la disponibilidad de herramientas de monitorización validadas, un pequeño estudio sobre pacientes COVID-19 en UCI reportó una prevalencia de delirium del 84%, mientras que para la población general de pacientes hospitalizados por COVID-19 era del 11-12% (50,51).

Aunque la verdadera prevalencia del delirium en pacientes críticos con COVID-19 es desconocida, los pacientes con COVID-19 están en elevado riesgo de presentar delirium debido a la respuesta inflamatoria sistémica y la

neuroinflamatoria, al fracaso multiorgánico, riesgo aumentado de trombosis, los efectos de las estrategias de sedación profunda, ventilación mecánica prolongada y al aislamiento social por parte de las familias (políticas de visitas restringidas) (47,49,52,53).

### **1.3. HIPÓTESIS**

La prevalencia de delirium en el paciente adulto crítico ingresado en UCI diagnosticado de SARS-CoV-2 es mayor que la prevalencia de delirium en el paciente adulto crítico ingresado en UCI no COVID.

#### **1.4. OBJETIVOS**

- Objetivo principal: determinar la prevalencia de delirium y coma en los pacientes adultos críticos ingresados en UCI diagnosticados de SARS-CoV-2, y los factores de riesgo asociados con el desarrollo de delirium y coma.
- Objetivos secundarios: cómputo de días sin delirium ni coma (delirium/coma-free days, DCFDs) y los predictores asociados dentro del período de estudio de 21 días, la estancia en UCI, el número de días sin respirador (ventilator-free days or VFDs), el estado vital (vivo/muerto) a los 28 días y dilucidar las prácticas de sedación en las diferentes UCIs.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Estudio del diseño y participantes

El estudio se diseñó como un estudio de cohortes retrospectivo observacional internacional multicéntrico en el que participaron 69 UCIs de 14 países (ver tabla en apéndice 1) de todo el mundo. Todas las UCIs que participaron trataron pacientes COVID-19, monitorizaron de manera rutinaria el delirium, tenían la aprobación de sus centros locales de investigación y recogieron datos durante un período de 2 semanas.

Los centros coordinadores para el estudio fueron el Centro Médico Universitario de Vanderbilt (Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA), el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia (INCLIVA, Valencia, España) y el Proyecto Internacional de Investigación Humanización de la UCI (Proyecto HU-CI, Madrid, España).

Durante 2 semanas, entre el 12 y el 26 de Mayo del 2020, se recogieron datos de todos los pacientes COVID-19 que cumplieran criterios de inclusión y habían sido ingresados en UCI antes del 28 de Abril del 2020, fecha que se eligió para asegurar que los resultados del día 28 post-ingreso estuviesen disponibles en la base de datos en la fecha de cierre (26 de Mayo 2020). Para estandarizar la recogida de datos en todos los centros se entregó un material basado en el protocolo del estudio que consistía en un manual con las preguntas más frecuentes, un video de unos 30 minutos de duración y un conjunto de diapositivas educativas (ver estudio del protocolo en el apéndice 2 y online en <https://osf.io/e7txg/>).

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes adultos (edad 18 años o mayor) ingresados con infección de SARS-CoV-2 en una UCI de los hospitales participantes. La definición de caso confirmado para SARS-CoV-2 fue la indicada según las guías de la OMS definida como todo caso con un resultado positivo para SARS-CoV-2 en exudado nasal y/o faríngeo mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

Los criterios de exclusión fueron los pacientes en estado terminal en las primeras 24h de su ingreso en UCI (aquellos que ingresaron moribundos no sobreviviendo más allá de las primeras 24h tras su ingreso o a los que se retiraron las medidas de soporte vital durante las primeras 24h de su ingreso en UCI), pacientes reclusos provenientes de instituciones penitenciarias, pacientes con enfermedades mentales preexistentes (esquizofrenia, psicosis, depresión mayor), enfermedades neurodegenerativas (demencia, enfermedad de Parkinson), antecedentes de daño cerebral congénito o adquirido (accidente cerebrovascular en las 2 semanas previas al ingreso en UCI, hemorragia subaracnoidea, convulsiones continuas, anoxia cerebral, traumatismo craneoencefálico), pacientes en coma por insuficiencia hepática, por sobredosis de sustancias tóxicas o intento de suicidio y pacientes con privación sensorial como ceguera o sordera.

La Junta de Revisión del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt aprobó el estudio. La aprobación local por parte de cada Comité Ético de Investigación del medicamento (CEIm) de cada centro participante también fue un requisito.

Este estudio fue aprobado definitivamente por el CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia con el código DELIRIUM-ICU-COVID-19 y con el número de registro 562020, con fecha 12 de Junio del 2020. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se precisaba consentimiento informado. Entre todos los centros se consiguieron incluir 2088 pacientes, de los cuales 60 pacientes correspondieron al Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

## **2.2. Recogida de datos**

Los datos fueron recogidos de manera anónima de las historias clínicas electrónicas de los pacientes y grabados en una base de datos RedCap durante 2 semanas, del 12 al 26 de mayo.

Los datos extraídos incluyeron los siguientes:

- Datos básicos de los pacientes: edad, género, SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) en las primeras 24h del ingreso (0-163 puntos),

necesidad de diálisis, vasopresores o inotropos y/o ventilación mecánica, número de días de ingreso hospitalario previo a su ingreso en UCI, consumo de alcohol y tabaco, déficits en la visión y en la audición.

- Datos diarios desde el primer día hasta el día del alta o hasta el día 21 (lo que sucediese antes): escalas de sedación empleadas (Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), Sedation-Agitation Scale (SAS)), escala de coma GCS (Glasgow Coma Scale), escala de delirium utilizada (CAM-ICU (Confusion Assessment method for the ICU), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)), subtipo de delirium (hipo-, hiper- o mixto), uso de inmovilización mecánica de los pacientes, tratamiento con vasopresores o inotropos, tipo de soporte respiratorio empleado (ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva, oxígeno suplementario, oxígeno nasal de alto flujo), tipo de sedantes empleados en infusión continua (propofol, midazolam, loracepam, dexmedetomidina, clonidina, sevoflurano, ketamina), analgesia con opioides en infusión continua más de 2h seguidas (remifentanilo, sufentanilo, fentanilo, morfina), intervención farmacológica del delirium; implementación del pack de medidas ABCDEF para prevención y tratamiento del delirium.

El pack de medidas (bundle) ABCDEF es un estándar de cuidados recomendados por las guías de práctica clínica; incluye 6 elementos: la A es para indicar la evaluación, prevención y tratamiento del dolor (“assess, prevent and manage pain”), la B las ventanas de sedación y las pruebas de respiración espontánea (“both spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials”), la C la analgesia y sedación (“choice of analgesia and sedation”), la D hace referencia al delirium, evaluación, prevención y manejo (“assess, prevent and manage delirium”), la E movilidad temprana y ejercicio (“early mobility and exercise”) y la F a la familia y contacto social (“family engagement and empowerment”). En nuestro estudio para el elemento F solo evaluamos las visitas familiares.

En cuanto a las definiciones del estado mental, se consideró paciente en coma al paciente que no respondía al estímulo verbal (RASS -4 o -5, GCS <8), paciente con delirium si presentaba respuesta al estímulo verbal y un punto positivo en la evaluación de la CAM-ICU o el ICDSC. Si el paciente mostraba respuesta al estímulo verbal pero no presentaba delirium, se les consideraba despiertos sin delirium.

- Día 28 del ingreso en UCI: estado vital (vivo/exitus), alta de UCI, alta del hospital
- Datos relativos a la Unidad de Cuidados Intensivos: tipo de hospital (<500 camas, 500-1000 camas, >1000 camas), tipo de UCI (médica, quirúrgica, mixta, especializada), número de camas de UCI activas para ingresos, existencia de un protocolo en la Unidad para intervención de delirium, práctica de inmovilización mecánica de los pacientes, ratio de enfermería en el turno de día/tarde/noche.

### **2.3. Análisis estadístico**

De acuerdo con las guías de STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) las características de los pacientes para variables continuas se describieron mediante rangos de medianas y cuartiles (intervalos de confianza, IQR) y las variables categóricas mediante frecuencias (n, %) (54).

Para evaluar los factores de riesgo asociados con la probabilidad de estar delirando al día siguiente, se usó un modelo de regresión multinomial multivariable, que incluyó los factores de riesgo basales y los factores de riesgo en el día precedente. Otros estados (como coma, despierto sin delirium, muerte y alta) fueron considerados riesgos competidores. Las covariables incluyeron edad, sexo, SAPS II, alteraciones visuales o auditivas, hábito tabáquico, consumo de alcohol, y datos diarios de tipo de soporte respiratorio, vasopresores, posición del paciente (prono vs supino), uso de inmovilizaciones mecánicas, nivel de sedación profunda (expresado mediante RASS), administración de sedación (clasificada en 3 variables excluyentes: infusión de



benzodiazepinas, infusión de cualquier sedación no benzodiazepinas, no infusión de sedación), administración de opioides, antipsicóticos, ansiolíticos orales o hipnóticos e implementación del bundle ABCDEF. A diferencia de otras publicaciones en este estudio se utilizó una modificación del bundle ABCDEF como una covariable en nuestro modelo para investigar la contribución de los diferentes elementos al pronóstico de los pacientes con COVID-19 y así proporcionar áreas de enfoque para los clínicos. Para estudiar el efecto de las restricciones en las visitas de los familiares en las UCIs debido al COVID-19, se analizó el elemento F del bundle ABCDEF como una covariable separada. Se utilizaron 3 categorías de administración de sedación para determinar el impacto real del elemento C (elección de sedación).

Para evaluar los factores de riesgo para delirium y días libres de coma (coma-free-days, CFD, calculado como el número de días vivo sin delirium o coma durante los 21 días tras ingreso en UCI), se utilizó un modelo de regresión logística de probabilidades proporcionales. Dado que el delirium y CFD es un resultado continuo y ordinal que no se distribuye de manera normalizada, se consideró que un modelo de regresión logística de probabilidades proporcionales para variables dependientes ordinales era la mejor opción, como se había especificado en el plan de análisis estadístico. Los supuestos de probabilidades proporcionales fueron evaluados usando métodos gráficos de manera satisfactoria. Las covariables para este modelo fueron elegidas a priori e incluídas variables básicas como edad, sexo, SAPSII, alteraciones de la visión y audición, tabaquismo, alcohol, soporte respiratorio en el primer día de UCI, el nivel de sedación más profundo (RASS), administración de sedación, opioides, antipsicóticos, ansiolíticos orales e hipnóticos.

Se presentaron los resultados como odds ratios ajustadas (ORs) con intervalos de confianza del 95% (CIs 95%). Para variables continuas, las comparaciones mostradas en paréntesis en figuras corresponden con los valores para el percentil 75 versus el 25 de cada variable. El modelo para días vivo sin delirium o coma incluyó a todos los pacientes para los cuales estaban documentados las valoraciones de delirium o coma el 90% de los días de su estancia en UCI. El modelo multinomial excluyó a los pacientes que tuvieron menos de 2 días de estancia en UCI porque el modelo utilizó covariables diarias del día precedente.

También se realizaron estudios de sensibilidad que incluyeron todos los pacientes independientemente de la proporción de días con delirium o coma documentado. Se incorporaron estructuras cúbicas restringidas en los modelos para las variables continuas. Para tener en cuenta la correlación entre pacientes en una parte específica o medidas repetidas por paciente, se ajustaron las estimaciones estándar (SEs) usando la estimación sándwich de Huber-White (55). Supuestos modelos fueron evaluados gráficamente. La suposición de probabilidades proporcionales fue chequeada usando regresión logística con múltiples puntos de corte.

Los datos perdidos para variables clínicas individuales fueron imputados usando las reglas de imputación clínica cuando era apropiado, y los datos persistentemente perdidos (<1%) fueron imputados usando estrategias de imputación basadas en modelos únicos frente a modelos múltiples porque la cantidad de datos perdidos era pequeña. En todos los casos, las decisiones y procesos fueron documentados tanto en el manejo de los datos y código de análisis como en los informes estadísticos.

Previo modelado, se realizaron análisis redundantes para evaluar multicolinealidad entre variables independientes usando un corte de  $R^2$  ajustado a 0,7. Cuando la multicolinealidad era identificada, se eliminó la covariable más baja de un listado de covariables prefijado en el plan de análisis estadístico.

Todos los análisis se realizaron usando software R (versión 3.6.2 o superior). Para el modelo multinomial se usaron los paquetes mlogit, mice, sándwich y aod. Para el modelo de probabilidades proporcionadas se utilizaron los paquetes rms, Hmisc y mice. Todos los test fueron de dos caras y la  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

El plan de análisis estadístico puede verse en <https://osf.io/xqubt/> y en los apéndices 4 y 5.

## **2.4. Financiación económica**

Este estudio no ha recibido ninguna financiación económica.

### 3. RESULTADOS

Entre el 20 de Enero y el 28 de Abril del 2020, 4530 pacientes con COVID-19 fueron ingresados en las 69 UCIs participantes. Las características de los diferentes lugares del estudio, incluyendo los cambios debido a la pandemia se muestran en la tabla 5. Participaron unidades de 14 países de Europa, Norte América, Centro América, Sur América y África, estando situadas el 50% de las Ucis en España (Apéndice 1) . Más de 2/3 de los hospitales participantes tenían más de 500 camas y el 94% eran hospitales universitarios. La mayoría de las unidades utilizaban la CAM-ICU como herramienta para evaluación del delirium y el RASS para evaluación de la sedación y disponían de protocolos para el manejo del delirium. De las 69 UCIs participantes, el 84% aumentaron su capacidad en una media de 24 camas (IQR 12-39) durante la pandemia COVID-19 y 29 (42%) reportaron una escasez de medios, especialmente en la provisión de material habitual de UCI, equipos de protección personal, respiradores, camas de UCI, fármacos para sedación y dispositivos para infusión endovenosa.

**Tabla 5. Características de los UCIs de los centros participantes en el estudio.** Tomado de Pun B et al (1)

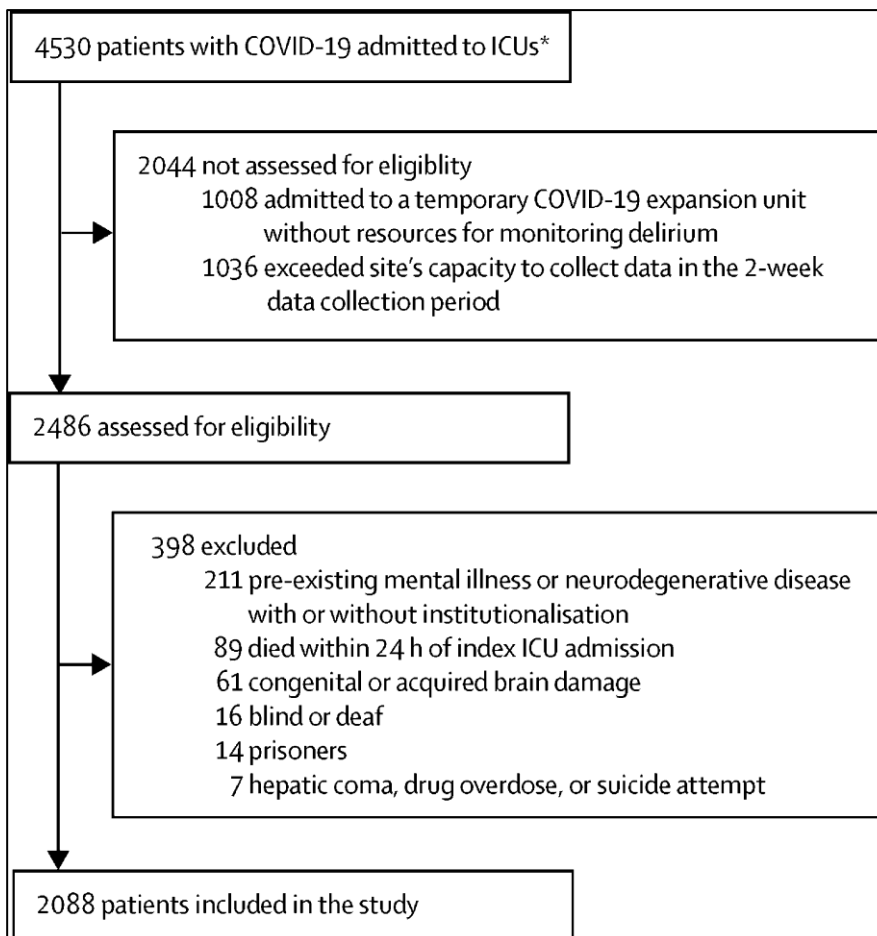
		Unidades participantes (n=69)
Número de camas hospitalarias		
	<500	21 (30%)
	500-1000	32 (46%)
	>1000	16 (23%)
Tipo de hospital		
	Universitario	65 (94%)
	No universitario	4 (6%)
Localización		
	Europa	51 (74%)
	Norte América o Centro América	13 (19%)
	Sudamérica	3 (4%)
	África	2 (3%)
Número de camas de UCI pre- pandemia COVID-19		19 (13-30)
Unidades que ampliaron sus camas estructurales de UCI durante el periodo de estudio		58 (84%)

	Número de camas añadidas	24 (12-39)
Existencia de protocolo para identificar delirium		62 (90%)
Existencia de protocolo para manejo del delirium		47 (68%)
Escala utilizada para evaluación del delirium		
	CAM-ICU	65 (94%)
	ICDSC	4 (6%)
Escala utilizada para evaluación sedación		
	RASS	67 (97%)
	SAS	2 (3%)
Visitas restringidas durante el estudio por el COVID19		
	Sólo en determinados momentos del día	4/68 (6%)
	Sólo en situaciones terminales	36/68 (53%)
	Visitas totalmente prohibidas	28/68 (41%)
Se facilitó contacto virtual* entre la familia y el paciente		
	Durante toda la estancia del paciente	62/66 (94%)
	Sólo en situaciones terminales	4/66 (6%)
Escasez de recursos durante período de estudio		29 (42%)
	Escasez de provisión material UCI	23/29 (79%)
	Escasez de equipos de protección	21/29 (72%)
	Escasez de respiradores	16/29 (55%)
	Escasez de camas de UCI	15/29 (52%)
	Escasez de fármacos sedación	11/29 (38%)
	Escasez de sanitarios	10/29 (34%)
	Escasez de camas de hospitalización	6/29 (21%)
	Escasez de dispositivos para infusión endovenosa	5/29 (17%)
	Escasez de sets para ECMO**	5/29 (17%)
	Escasez de respiradores de ventilación mecánica invasiva	3/29 (10%)
	Escasez de analgésicos	1/29 (3%)
	Escasez de vasopresores	1/29 (3%)

\*vía teléfono móvil, Tablet...\*\*ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

De los 4530 pacientes admitidos en las UCIs, 1008 no fueron analizados porque ingresaron en UCIs que no monitorizaban el delirium y 1036 pacientes fueron admitidos en unidades que no tenían la capacidad de evaluar a todos los pacientes y de recoger los datos en el periodo de 2 semanas fijado. Finalmente, se recogieron datos de 2486 pacientes durante las 2 semanas del periodo de recogida de datos (Apéndice 5, tabla 2). De los 2486 pacientes que fueron inicialmente incluidos, 398 presentaban al menos algún criterio de

exclusión, así que finalmente fueron 2088 pacientes los incluidos en el estudio de cohortes (figura 13).



**Figura 13. Diagrama de flujo del estudio.** Tomado de Pun B, et al(1)

La edad media de la cohorte del estudio era de 64 años (IQR 54-71) con una media de comorbilidad de Charlson de 1.0 (0.0 – 2.0) y considerándose los pacientes moderadamente graves al ingreso con un SAPS II medio de 40.0 (30.0 – 53.0) (tabla 6). 1497 (71,7%) de 2088 pacientes eran hombres y 591 (28,3%) mujeres. 2044 (97,9%) de 2088 ingresaron con fracaso respiratorio agudo y 1866 (89,4%) necesitaron ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva u oxígeno nasal de alto flujo el día del ingreso en UCI. 758 (37,1%) tuvieron SDRA severo (definido como la ratio presión parcial de oxígeno respecto de la fracción inspirada de oxígeno <100) y 1317 (63,1%) precisaron prono durante una media de 4 días (IQR 2.0 – 6.0). 1827 (87,5%) de 2088 pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva en algún momento de

su hospitalización. La mayoría de los pacientes recibieron infusión continua de sedación mientras estaban en ventilación mecánica: 1337 (64%) recibieron benzodiazepinas durante una media de 7 días (4.0 – 12.0 ) y 1481 (70,9%) recibieron propofol durante una media de 7 días (4.0 – 11.0). El RASS medio durante la ventilación mecánica fue de -4 (IQR -5 a -3) y de -5 durante los 8 primeros días (Apéndice 5, Figura S1).

**Tabla 6. Características de los pacientes del estudio.** Tomado de Pun B, et al (1)

		Pacientes (n=2088)
Edad (años)		64 (54-71)
Sexo		
	Hombres	1497 (71,7%)
	Mujeres	591 (28,3%)
Raza		
	Blanca	1598 (76,5%)
	Negra o africana	145 (6,9%)
	Indio Americano o Nativo de Alaska	133 (6,4%)
	Asiática	26 (1,2%)
	Mixto	14 (0,7%)
	Otros	172 (8,2%)
Alteraciones visuales o auditivas		110 (5,3%)
Hábito tabáquico o enolismo		226 (10,8%)
Score comorbilidad Charlson		1 (0-2)
Comorbilidades al ingreso		
	Fallo cardiaco congestivo	139 (6,7%)
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	241 (11,5%)
	Diabetes	483 (23,1%)
	Enfermedad hepática	48 (2,3%)
	Enfermedad renal	134 (6,4%)
SAPS II		40 (30-53)
Diagnóstico al ingreso		
	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)*	
	Leve	236 (11,5%)
	Moderado	929 (45,5%)
	Severo	758 (37,1%)

	Desconocido	121 (5,9%)
	Otros**	44 (2,1%)
Soporte respiratorio al ingreso en UCI		
	Ventilación mecánica invasiva	1397 (66,9%)
	Ventilación mecánica no invasiva	173 (8,3%)
	Oxígeno nasal alto flujo	296 (14,2%)
	Oxígeno nasal suplementario bajo flujo o ausencia de oxígeno suplementario	222 (10,6%)
Posición PRONO		
	Número de días	4 (2-6)
Infusión continua de opioides durante ventilación mecánica***		
	Sí	1659 (79,5%)
	Número de días (Nºdías)	11 (7-17)
Infusión continua de sedación durante ventilación mecánica		
Benzodiazepinas		
	Sí	1337 (64%)
	Nºdías	7(4-12)
Propofol		
	Sí	1481 (70,9%)
	Nºdías	7(4-11)
Dexmedetomedina		
	Sí	920 (44,1%)
	Nºdías	4(2-7)
Clonidina		
	Sí	191 (9,1%)
	Nºdías	5 (2-8)
Ketamina		
	Sí	140 (6,7%)
	Nºdías	4 (2-6)
Sevofluorane		
	Sí	47 (2,3%)
	Nºdías	3 (1-4)

\*Se define SDRA leve como el que presenta una ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200-300, moderado PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 100-199 y leve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100.

\*\*Otros diagnósticos representa pacientes que siendo COVID-19 positivos el motivo de su ingreso en UCI no era neumonía por COVID, ej.: cetoacidosis diabética, infarto miocardio, arritmias, fallo renal agudo, postoperatorios complicados, hemorragias digestivas agudas.

\*\*\*infusiones de remifentanilo, sufentanilo, fentanilo, morfina e hidromorfina.

1704 (81,6%) de 2088 pacientes estuvieron en coma durante una media de 10 días (IQR 6.0-15.0), y 1147 (54,9%) estuvieron delirantes durante una media de 3 días (2.0-6.0) (tabla 7, figura 14).

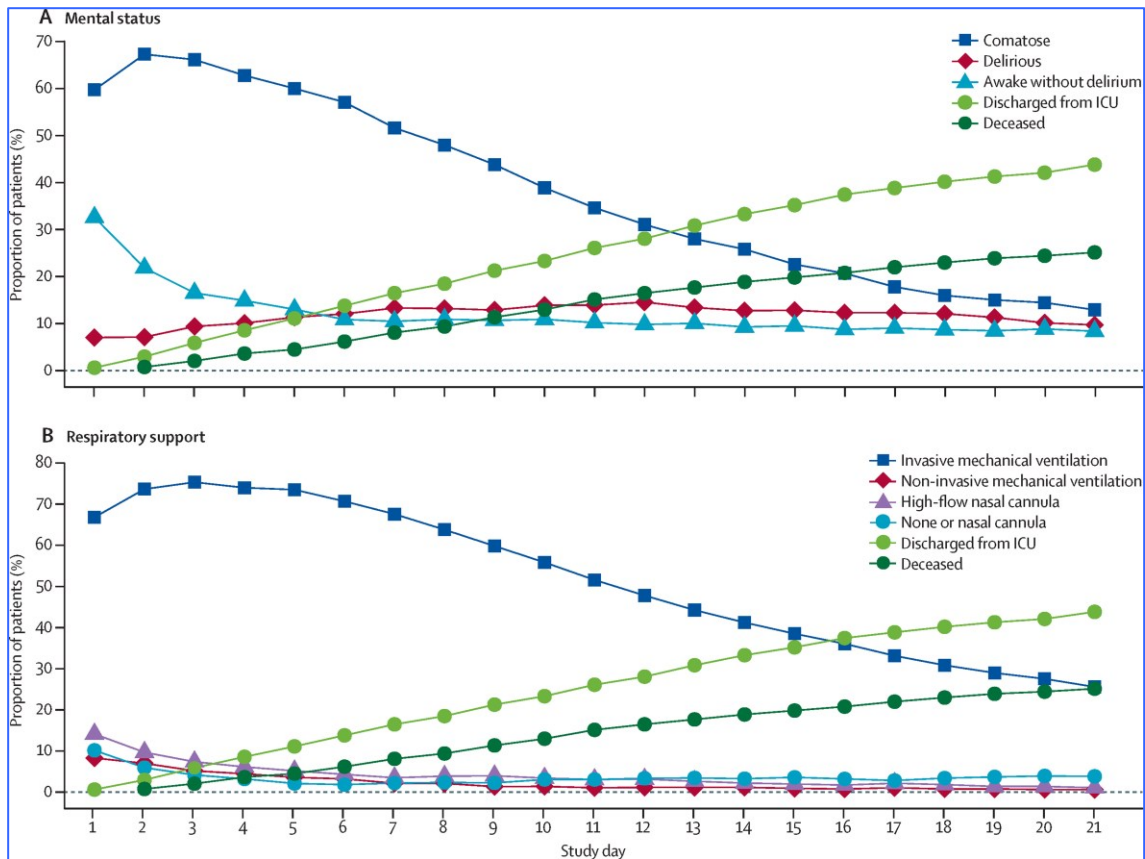
**Tabla 7. Datos de las variables evaluadas.** Tomado de Pun B, et al (1)

Entidades evaluadas	N = 2088
Coma	
Prevalencia (comatoso en algún momento en 21 days)	1704 (81.6%)
Duración del Coma, días [IQR] <sup>a</sup>	10.0 [6.0-15.0]
Coma persistente hasta el fallecimiento o día 21	313 (15.0%)
Delirium <sup>b</sup>	
Prevalencia (en algún momento Delirium en los 21 días <sup>a</sup> )	1147 (54.9%)
Duración del Delirium, días [IQR]	3.0 [2.0-6.0]
Subtipo de Delirium <sup>c</sup>	
Sólo hipoactivo	388 (42.0%)
Duración delirium hipoactivo, días	2 [1-4]
Sólo hiperactivo	479 (51.8%)
Duración delirium hiperactivo, días	2 [1-4]
Disfunción Cerebral Aguda (Coma o Delirium)	
Coma o Delirium, días	12.0 [7.0-18.0]
Días vivo sin coma o delirium en los 21 días, mediana [IQR] <sup>d</sup>	5.0 [0.0-14.0]
Estancia en UCI en el periodo de 28 días, median [IQR]	14.0 [8.0-25.0]
Días sin conexión al respirador en el periodo de 28 días, median [IQR] <sup>e</sup>	7.0 [0.0-20.0]
Estado vital en el día 28	
Exitus	601 (28.8%)
Vivo	1416 (67.8%)
Desconocido	71 (3.4%)

Los datos son dados según n (%), mediana (IQR intervalo de confianza) o n/N (%). UCI: unidad de cuidados intensivos. <sup>a</sup>Si un paciente se presentaba comatoso y con delirium el mismo día, ese día se contabilizó para ambos, duración del delirium y duración de coma, ya que fueron evaluados de manera independiente para las dos situaciones. <sup>b</sup>Los pacientes no fueron evaluados para coma o delirium tras ser dados de alta de UCI y por eso durante los días tras ser dados de alta de la UCI hasta el día de fallecimiento o el día 21 (lo que ocurriese antes) los pacientes se consideraron despiertos sin delirium. <sup>c</sup>El delirium hipoactivo e hiperactivo durante



el periodo de estudio de 21 días no fueron mutuamente excluyentes. De 1147 pacientes, no se reportaron datos para subtipo de delirium de 222 pacientes. <sup>d</sup>Número de días durante el periodo de estudio de 21 días en el que los pacientes estaban vivos y libres de delirium o coma; esta variable se interrumpió el día 21 porque el diseño del estudio sólo recogía datos evaluados diariamente para un máximo de 21 días, alta de la UCI o exitus, lo que sucediese primero. <sup>e</sup>Número de días que los pacientes estaban vivos y no requirieron ventilación mecánica (invasivo o no invasiva) en un periodo de 28 días.



**Figura 14. Estado mental y soporte respiratorio durante el periodo de estudio de 21 días (n=2088). Tomado de Pun B, et al(1)**

(A) Estado mental durante el periodo de estudio de 21 días. El día en Coma fue definido como el día en el que los pacientes no presentaban respuesta a la estimulación verbal (Richmond Agitation-Sedation Scale Score RASS de -4 a -5 o Escala de Coma de Glasgow GCS <8). Los pacientes se consideraron delirantes si presentaban un punto positivo en la escala de valoración CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) o en la ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist). Todos los demás pacientes fueron considerados despiertos y sin delirium. "Discharge" representa el alta de la UCI. (B) Soporte respiratorio durante el periodo de estudio de 21 días. ICU = Intensive Care Unit.

El delirium no pudo ser evaluado en 313 (15.0%) de los 2088 pacientes debido al coma que persistió hasta el fallecimiento o el día 21 del periodo de estudio. De 1704 pacientes en coma, 16 (<1%) no estaban con sedación concomitante. Los pacientes presentaron disfunción cerebral aguda (coma o delirium) una media de 12.0 días (IQR 7.0–18.9). Durante el periodo de estudio de 21 días, los pacientes estuvieron vivos sin delirium o coma durante una media de 5.0

días (0.0-14.0). 601 (28.8%) de los 2088 pacientes fallecieron durante los 28 días del ingreso, sucediendo la mayoría de estos exitus en la UCI.

Los pacientes fueron evaluados para el dolor (ABCDEF bundle elemento A) al menos una vez al día el 73% de los días, para la sedación-agitación (elemento C) al menos una vez al día el 98% de los días y para el delirium (elemento D) al menos una vez al día el 83% de los días (tabla 8).

**Tabla 8: ABCDEF Bundle, porcentajes cumplimiento.** Tomado de Pun B, et al (1)

Bundle Element	Performance on Days Eligible for Bundle <sup>b</sup>		Performance during all Study Days (N = 27022) N (%)
	Days Eligible N	Days Performed N (%)	
A – <u>A</u> ssess, prevent, and manage pain	27022	19827 (73.4%)	19827 (73.4%)
B – <u>B</u> oth of the following			
Spontaneous awakening trial	21699	5165 (23.8%)	5165 (19.1%)
Spontaneous breathing trial	22687	5174 (22.8%)	5174 (19.1%)
C – <u>C</u> hoice/assessment of sedation			
Assessment of sedation-agitation	27022	26501 (98.1%)	26501 (98.1%)
Avoidance of benzodiazepine <sup>c</sup>	22687	11892 (52.4%)	11892 (44.0%)
D - <u>D</u> elirium: assess, prevent and manage	13330	11044 (82.9%)	11044 (40.9%)
E - <u>E</u> arly mobility and exercise	13330	4519 (33.9%)	4519 (16.7%)
F - <u>F</u> amily engagement and empowerment	27022	4599 (17.0%)	4599 (17.0%)
In-person engagement	27022	2192 (8.1%)	2192 (8.1%)
Virtual engagement only	27022	2407 (8.9%)	2407 (8.9%)

<sup>a</sup> Actuación diaria para el Bundle ABCDEF: se muestra los días acumulados de UCI recogidos para 2075 pacientes (13 pacientes fueron retirados al estar sólo 1 día en la UCI) para un total de 27022 días. Los días de alta de UCI y exitus no fueron incluidos.

<sup>b</sup> Los criterios diarios de funcionamiento para cada elemento del bundle se definieron de la siguiente manera:

A: Al menos una valoración de dolor todos los días disponibles.

B: Un intento de ventilación espontánea (pej: interrupción diaria de la sedación) fue realizado durante los días que el paciente estuvo en ventilación mecánica invasiva. Los días seleccionados incluyeron días que el paciente estaba sometido a ventilación mecánica y no era seguro someterlo a una ventana de sedación o progresión en el destete.

C: Por lo menos una valoración completa para agitación y sedación todos los días disponibles.

D: Por lo menos una valoración completa de delirium todos los días que el paciente no estuvo en coma.

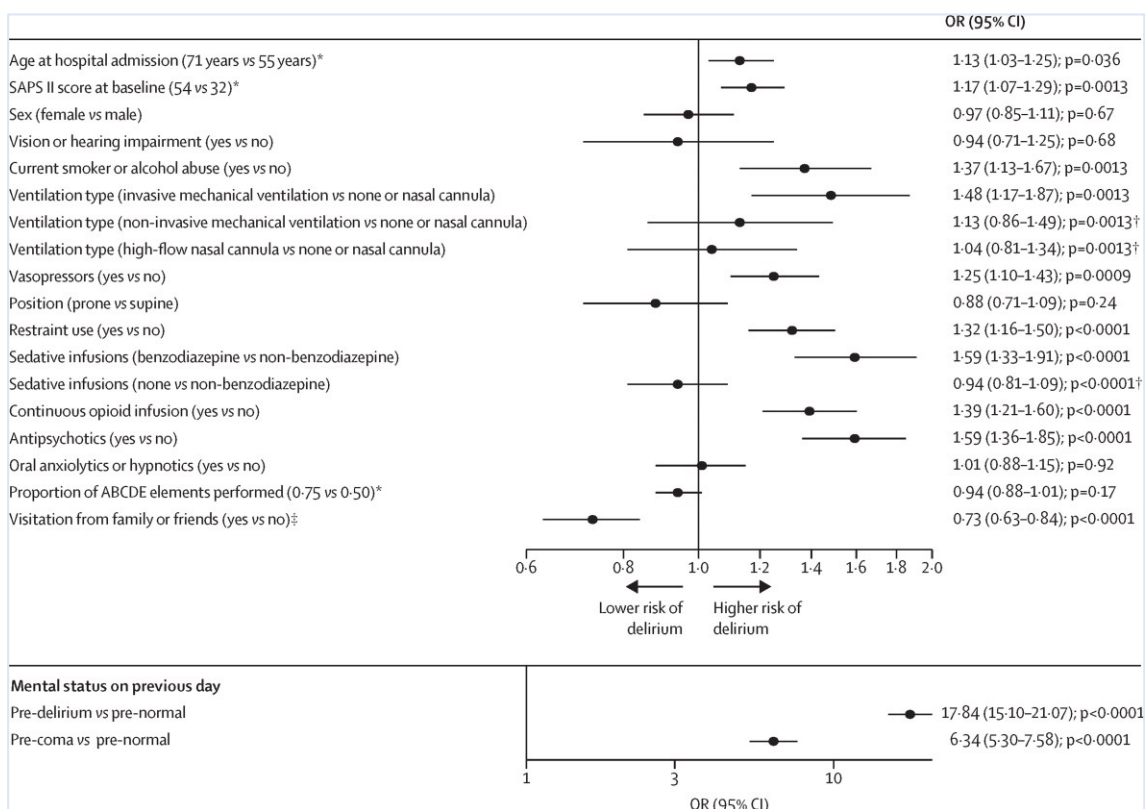
E: Cualquier actividad o movilidad (ej. Rango activo de movilidad (ROM), sentarse en el lado de la cama, ponerse de pie, caminar) que haya tenido lugar los días que el paciente no estaba en coma.

F: Visita personal o conexión virtual a través de dispositivos electrónicos (ej.: teléfono móvil, iPad/Tablet, laptop) con familiares/amigos todos los días posibles.

° Se añadió un criterio adicional al elemento C del bundle: número de días que se evitaron las benzodiazepinas (BZP) cuando el paciente estaba conectado a ventilación mecánica. Las guías de práctica Clínica recomiendan evitar BZP para sedación rutinaria. Sin embargo, esto no suele utilizarse para evaluar el cumplimiento de este elemento en el bundle y por eso no se incluyó en los criterios utilizados para la definición del bundle en el modelo.

Las benzodiazepinas se evitaron (elemento C) en el 52.4% de los días en los que el paciente estuvo con ventilación mecánica. Menos de un 25% de los días incluyeron uno de los dos componentes del elemento B (intentos de ventilación espontánea), con ventanas de sedación realizadas el 23.8% de los días y test de progresión en el destete con respiración espontánea en el 22.8% de los días. Algún tipo de movilidad temprana (elemento E), incluyendo actividad de ejercicios de movimiento, ocurrió el 33.9% de los días. Sólo el 17% de los días se incluía algún tipo de visita con familiares o amigos (personal o virtual) y solo el 8,1% de los días la visita era presencial.

El riesgo de padecer delirium al día siguiente del día del diagnóstico de delirium era 17 veces mayor (OR 17.84 (95% CI 15.10-21.07),  $p < 0.0001$ ) y el riesgo de padecer coma al día siguiente del diagnóstico de coma 6 veces mayor (6.34 (5.30-7.58),  $p < 0.0001$ ), cuando se comparaba con estar despierto sin delirium (figura 15). De manera similar, la edad avanzada (OR 1.13 (1.03-1.25),  $p = 0.036$ ), puntuaciones elevadas en SAPSII (1.17 (1.07-1.29),  $p = 0.0013$ ), tabaquismo o enolismo (1.37 (1.13-1.67),  $p = 0.0013$ ), la ventilación mecánica invasiva (1.48 (1.17-1.87),  $p = 0.0013$ ), el uso de vasopresores (1.25 (1.10-1.43),  $p = 0.0009$ ), el uso de inmovilizaciones mecánicas (1.32 (1.16-1.50),  $p < 0.0001$ ), la administración de antipsicóticos (1.59 (1.36-1.85),  $p < 0.0001$ ), y la sedación en infusión continua con benzodiazepinas (1.59 (1.33-1.91),  $p < 0.0001$ ) y con opioides (1.39 (1.21-1.60),  $p < 0.0001$ ) fueron asociadas cada uno con elevado riesgo de delirium al día siguiente. La visita familiar (elemento F del bundle), sin embargo, se asoció con un 27% menos de riesgo de delirium (OR 0.73 (0.63-0.84),  $p < 0.0001$ ) (figura 15).



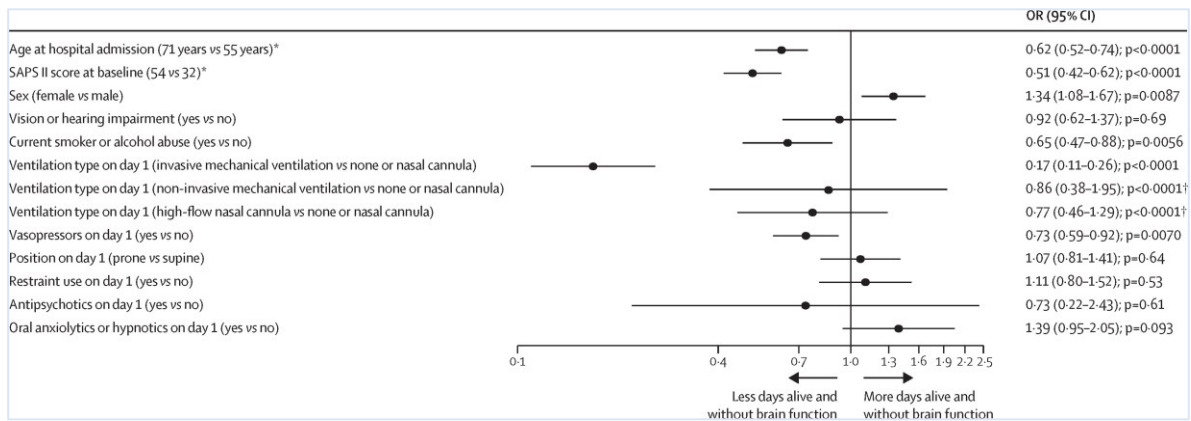
**Figura 15. Diagrama en árbol de la probabilidad diaria de delirium.**

Tomado de Pun B, et al (1)

Se incluyen en este análisis todos los pacientes que tuvieron al menos 90% de delirium o coma durante su estancia en UCI y al menos 2 días de ingreso en UCI (n=2049). Otros estados, como comatoso, despierto sin delirium, fallecido o dado de alta fueron considerados como riesgos competitivos para este análisis de regresión multinomial. Los factores de riesgo con scores (puntuaciones) mayores de 1 fueron asociados con un riesgo estadísticamente mayor para delirium al día siguiente. ICU=intensive care unit. OR=odds ratio. SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II. \*Para todas las variables continuas (edad, SAPS II, proporción de los elementos ABCDEF desarrollados), las comparaciones mostradas entre paréntesis corresponde a los valores del percentil 75 vs 25 para esa variable. †Los valores de p mostrados representan los valores p generales para la variable y no están asociados con las comparaciones nivel a nivel en estas variables, que están representadas en el 95% de los intervalos de confianza CIs. ++ El elemento F del bundle fue evaluado independientemente dado que COVID-19 representa la única circunstancia en la que la visita de presencia física estaba restringida en la mayor parte de las unidades participantes.

La edad anciana (OR 0.62 (95% CI 0.52-0.74), p<0.0001), las elevadas puntuaciones SAPSII (0.51 (0.42-0.62),p<0.0001), el tabaquismo o enolismo (0.65 (0.47-0.88), p<0.0056), la ventilación mecánica invasiva en el día 1 (0.17 (0.11-0.26), p<0.0001) y el uso de vasopresores en el día 1 (0.73 (0.59-0.92), p=0.0070) fueron independientemente asociados con menos días libres de coma y delirium (sin disfunción cerebral), donde el sexo femenino (1.34 (1.08-1.67), p<0.0087) fue asociado con más días libres de delirium y coma durante el periodo de estudio de 21 días (figura 16). Los análisis de redundancia

mostraron que el uso de sedación continua, profundidad de la sedación y uso de opioides durante el primer día estuvieron altamente correlacionados con el uso de ventilación mecánica invasiva y, por ello, estas variables no se incluyeron en el modelo final.



**Figura 16. Diagrama árbol de días vivo y libre de coma o delirium.**

*Tomado de Pun B, et al (1)*

Todos los pacientes que tuvieron al menos 90% de delirium o coma durante su estancia en UCI fueron incluidos en este análisis (n=2062). Los factores de riesgo con OR de menos de 1 indican un resultado negativo para el paciente (menos días vivo y libre de disfunción cerebral aguda coma o delirium). OR=odds ratio. SAPSII: Simplified Acute Physiology Score II.\*Para todas las variables continuas (edad, SAPSII, proporción de elementos ABCDEF desarrollados), las comparaciones mostradas en paréntesis corresponden a los valores para esa variable entre el percentil 75 vs 25.+ Los valores de p mostrados representan los valores generales de p para la variable y no están asociados con las comparaciones entre variables nivel a nivel, que están representadas por el 95% de los intervalos de confianza CIs.

Los resultados de los análisis de sensibilidad, que incluían pacientes con pérdidas de más del 10% de las valoraciones de delirium y requerían imputación, fueron cualitativamente los mismos que aquellos de los modelos de regresión primaria (datos no mostrados).



## 4. DISCUSION

En este estudio de cohortes internacional con más de 2000 pacientes diagnosticados de fracaso respiratorio severo agudo por COVID-19, la disfunción cerebral aguda (coma o delirium) fue más común y más prolongada que la observada en otros estudios hasta la fecha de pacientes con fracaso respiratorio agudo por otras causas no COVID (34,56). Más del 70% de los pacientes COVID-19 de este estudio (2/3) recibieron sedaciones prolongadas con benzodiazepinas y propofol durante una media de 7 días. La pandemia COVID-19 provocó una elevada demanda de pacientes que precisaban atención crítica, lo que desembocó en una ocupación supramáxima de las UCIs con limitación de los recursos en algunas ocasiones. A pesar de estrategias eficaces demostradas en estudios previos en la práctica clínica habitual en las UCIs, como la sedación ligera, las ventanas de sedación y los tests de respiración espontánea diarios para el destete respiratorio, el uso restringido de benzodiazepinas, la movilización temprana y los horarios ampliados de las visitas familiares, menos de 1 de cada 3 pacientes con COVID-19 severo se vieron beneficiados de ellas durante la pandemia. En nuestro estudio el riesgo de delirium en los pacientes con COVID-19 severo era más bajo cuando se evitaba el uso de infusiones continuas de benzodiazepinas y se permitían las visitas familiares, mientras que la severidad de la enfermedad y el mayor soporte respiratorio estaba asociado con mayor riesgo de delirium.

Hasta donde sabemos, este estudio es el único estudio multicéntrico de delirium y coma en pacientes críticos COVID-19 que ha utilizado herramientas validadas (escalas) para la valoración del delirium y coma, y es el estudio de cohortes más grande de pacientes COVID-19 en ventilación mecánica publicado hasta la fecha. En nuestro estudio más del 80% de los pacientes estaban en coma y más de un 50% desarrollaron delirium. Estos resultados se asemejan a los presentados en los estudios desde Wuhan (China) que reportaban que 40 de 88 pacientes (45%) hospitalizados con COVID19 severo tenían síntomas neurológicos, 13 (15%) de ellos con alteración de la conciencia (57). De manera similar, en un pequeño estudio de cohortes, Helms et al (47) publicaron que 118 (84%) de 140 pacientes tuvieron delirium o una exploración

neurológica anormal que se correlacionó de manera importante con el tiempo de duración en ventilación mecánica.

Aunque estudios de cohortes más recientes de pacientes críticos han publicado duraciones combinadas de coma y delirium más breves, de menos de una semana, en nuestro estudio los pacientes presentaban una combinación de disfunción cerebral aguda durante al menos 2 semanas. En el estudio MIND-USA (56), antes del COVID, la duración media para coma en el paciente crítico era de 1 día y de 4 días para delirium (sobre un total de 5 días). En nuestro estudio la duración media para coma y delirium fue mucho mayor, 10 días para coma y 3 días para delirium. Además, más del 50% de los pacientes presentaron una media de 2 días de delirium hiperactivo (IQR 1.0-4.0), mayor que la publicada en estudios previos (10). Estos periodos tan prolongados de disfunción cerebral aguda, delirium o coma, tienen implicaciones negativas en la supervivencia de los pacientes COVID-19. Sabemos que los pacientes con disfunción cerebral aguda presentan un elevado riesgo de desarrollar demencia y síndrome post-UCI, afectando a su calidad de vida (34,58,59) por eso es tan importante insistir en la adopción de medidas preventivas como la sedación ligera y dinámica por objetivos, siempre que sea seguro y la situación clínica del paciente lo permita. El síndrome post-UCI, término acuñado en el 2010 por la Sociedad de Cuidados Críticos (Society of Critical Care) (60), es el conjunto de síntomas, físicos y mentales provocados por el hecho de estar ingresado en una unidad de cuidados intensivos y que conllevan un deterioro en la calidad de vida tras el alta influyendo a largo plazo en el pronóstico del paciente.

Aunque inicialmente existía la hipótesis que la infección por SARS-CoV-2 contribuía directamente en los síntomas neurológicos que presentaban estos pacientes, es más probable que éstos sean causados indirectamente por factores como los bajos niveles de oxígeno en sangre, la coagulopatía, los fármacos empleados en sedación y analgesia, el aislamiento y la inmovilización (47,61,62). La sedación profunda, más aún si es con benzodiazepinas (15,32), se considera causante de incrementar el riesgo de delirium y coma durante el proceso agudo de la enfermedad del paciente crítico, y aquellos protocolos encaminados a minimizar la profundidad de la sedación durante el manejo del fracaso respiratorio agudo conducen a una disminución en la disfunción



cerebral aguda en estos pacientes (63-65). Los primeros informes y publicaciones durante la pandemia defendieron el uso de relajantes neuromusculares y sedación profunda para el tratamiento de los pacientes COVID-19 con SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo). Como consecuencia de esta estrategia de manejo, podemos ver en nuestros datos como un elevado porcentaje de pacientes recibieron tanto benzodiazepinas (64%) como propofol (71%) durante una media de 7 días. Factores paciente-dependientes como las asincronías con el respirador, la necesidad de PEEP (positive end expiratory pressure) elevada, la agitación y la necesidad de prono, han contribuido también al uso de sedaciones profundas por el miedo a la autoextubación o arrancamiento de vías y dispositivos. El uso prolongado de una sedación profunda se ha visto favorecido por el elevado número de pacientes que han precisado ingreso en UCI sobrepasando la capacidad habitual de las mismas, la presencia de personal no habituado al manejo del paciente crítico trabajando en ellas y la ausencia de recursos que ha afectado a material, equipos y medicación necesaria. Como podemos ver en nuestros resultados, a pesar de su indicación, el uso de sedación profunda no está exenta de complicaciones. Estos hallazgos suponen una oportunidad de mejora en el manejo de futuros pacientes.

Nuestros resultados apoyan evitar las infusiones continuas de benzodiazepinas en la sedación, ya que su uso se asoció con un 59% más de riesgo de desarrollar delirium. Siempre que la situación lo permita, se debe intentar adherirse a las guías de sedación publicadas para pacientes en ventilación mecánica, inclusive si son pacientes con COVID-19. Estas guías recomiendan, siempre que la situación lo permita: limitar el uso de relajantes neuromusculares, evitar infusiones continuas de benzodiazepinas, niveles ligeros de sedación, ventanas de sedación diarias y pruebas de destete con tests de respiración espontánea frecuentes, y movilización temprana; estas prácticas mejoran la evolución a corto plazo y reducen el riesgo de síndrome post-UCI, que afecta a un elevado porcentaje de supervivientes al distrés respiratorio (60,66,67). Esto va en línea con Fan et al (68), quienes recomendaban a los clínicos adherirse a prácticas médicas basadas en la evidencia y manejar las necesidades en la ventilación mecánica por distrés

respiratorio en el paciente COVID de manera similar a como se hace en el paciente no COVID. Con el paso del tiempo nuestra capacidad para tratar a los pacientes COVID mejorará y los sistemas sanitarios estarán mejor preparados para las siguientes olas, sean COVID o no, y estas mejoras deberán abarcar que aquellos que trabajan en las UCIs modifiquen sus rutinas diarias de sedaciones profundas a sedaciones ligeras siempre que la situación del paciente y la logística lo permita de manera segura, para una óptima recuperación del paciente, basándonos en la evidencia.

Los pacientes críticos COVID-19 sufrieron un aislamiento social como resultado de las políticas de restricción de las visitas de los familiares en la mayoría de los hospitales. En nuestro estudio de cohortes, las visitas familiares tuvieron lugar en menos del 20% de los días de estudio, sin embargo, cuando se permitía (virtual o presencial), el riesgo de delirium al día siguiente disminuía significativamente (menos de un 27%). La presencia de las familias en la UCI se asocia con disminución de la ansiedad, disminución de los días de estancia en UCI e incremento de la sensación de seguridad, satisfacción y calidad asistencial por parte de los pacientes (69,70). También los familiares se benefician de estas prácticas (Síndrome post-UCI familiar). Los pacientes con COVID-19 presentan un alto riesgo de sufrir estas secuelas debido a las restricciones en las visitas establecidas, al igual que sus familiares.

#### **4.1 Limitaciones.**

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas. Dado que todos los datos fueron recogidos en un período corto de tiempo, en mayo del 2020, es probable que se hayan producido cambios desde entonces en la rutina de los cuidados de los pacientes; no obstante, pensamos que los resultados siguen siendo actuales y relevantes. Nuestro diseño retrospectivo del estudio implica una menor sensibilidad en las valoraciones clínicas recogidas que si se tratara de un diseño prospectivo. No obstante, los equipos médicos hicieron estas valoraciones clínicas de manera prospectiva como parte de su rutina en los cuidados diarios del paciente, usando escalas validadas para detectar delirium y coma, y la inclusión de 69 UCIs de 14 países del

mundo potenciaron enormemente la posibilidad de generalizar los resultados. No recogimos ningún dato de imagen radiológica para poder justificar nuestros hallazgos. Tampoco se recogieron datos sobre fracaso renal y por eso no pudimos evaluar la relación entre fallo renal agudo y delirium en esta población. No se recogieron datos referentes a las dosis de sedación empleadas, objetivos de la misma y el por qué de la elección de un tipo de sedación u otro, pero podemos especular, basándonos en otras publicaciones que así lo sugieren (48), que muchas de las decisiones tomadas, como el uso de sedación profunda y relajantes musculares, vinieron determinadas por las limitaciones de los recursos del momento. Cuando se realizaron, las valoraciones para delirium y las interrupciones de sedación diarias (ventanas de sedación) tampoco se registraron. Aunque es posible que hayamos sobreestimado la prevalencia de delirium ligeramente, al haberse realizado la valoración mientras los pacientes se encontraban con sedación (71), es rara la resolución rápida del delirium inducido por la sedación (aproximadamente un 10%) y la mayoría de casos presentaban delirium persistente incluso con ventanas de sedación diarias (72). Además no se incluyeron en el estudio pacientes con antecedentes neurológicos conocidos y al haber hecho esto puede que hayamos infraestimado la prevalencia de delirium. Los pacientes no fueron evaluados para coma o delirium tras ser dados de alta de UCI, por lo que durante los días tras su alta de UCI hasta el día 21 o el día de exitus (lo que ocurriese antes) fueron considerados como despiertos sin delirium; como resultado, es probable que hayamos infrarreportado la duración del delirium. Elegimos un periodo de estudio de 2 semanas para recogida de datos para permitir a todos los participantes poder reclutar todos los pacientes con COVID-19 que cumpliesen los criterios de inclusión y asegurar la recogida de datos hasta el día 28 el día de cierre de la base de datos. Aunque se reclutaron más de 2000 pacientes, la recogida de datos no fue posible en otros 1036. La exclusión de estos pacientes podría haber modificado nuestros resultados, aunque no existe prácticamente variabilidad en los pacientes incluidos en los diferentes países. Como sucede en cualquier estudio observacional, no podemos establecer causalidad entre los diferentes factores de riesgo y el delirium y coma en pacientes con COVID-19. No registramos si el coma fue farmacológicamente inducido o secundario al proceso de la enfermedad del

paciente. Sin embargo, nuestros resultados coinciden con los estudios previos sobre delirium y coma en pacientes con distrés respiratorio agudo sin COVID-19, y son relevantes para que los equipos médicos se planteen decisiones de mejora en el manejo del COVID-19 e identifiquen los potenciales factores de riesgo susceptibles de ser modificados con su práctica, utilizando la antigua evidencia ya conocida antes de la pandemia y la actual aportada por grandes estudios, como es el nuestro.

#### **4.2. Implicaciones prácticas. Contexto de nuestra investigación e interés.**

Si realizamos una búsqueda en PUBMED de todo tipo de artículos y en todos los idiomas de los últimos 10 años (de 2011 al 2021) usando los términos “ICU” AND “delirium” obtenemos 1665 resultados. Si realizamos la misma búsqueda añadiendo el término COVID, “COVID” AND “delirium” AND “ICU”, tan sólo obtenemos 29 resultados todos ellos en el período comprendido entre Enero 2020 y Enero 2021.

En nuestra búsqueda sólo encontramos un estudio unicéntrico que reporta resultados sobre delirium o un examen neurológico anormal en 118 (84,3%) de 140 pacientes COVID-19 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (47).

Según nuestro conocimiento, este estudio de cohortes, con más de 2000 pacientes críticos COVID19 de 69 UCIs de 14 países, es el estudio más grande a fecha de hoy para intentar determinar la epidemiología del coma y el delirium en pacientes críticos COVID-19. El estudio subraya una elevada incidencia de disfunción neurológica aguda (>80% de los pacientes estaban en coma y >50% desarrollaron delirium) durante una media de 2 semanas, que puede tener implicaciones en la supervivencia (por ejemplo, demencia adquirida). Los dos predictores modificables más potentes para delirium fueron la infusión de benzodiazepinas (alrededor 60% de mayor riesgo de delirium) y las visitas familiares (alrededor 30% menor riesgo de delirium).

Durante los últimos 10 años en las UCIs se han adoptado medidas y actualizado protocolos para el manejo del dolor, agitación, delirium y la inmovilización de los pacientes críticos y se han establecido paquetes de medidas prácticas (bundle), como el bundle ABCDEF, que contribuyeron a una importante reducción en el uso de benzodiazepinas en los protocolos de sedación (de un 80% a un 10%) (63) y en la prevalencia del delirium en pacientes ventilados mecánicamente (de aproximadamente un 80% a un 50%) (63). El delirium se ha visto que es un predictor significativo de demencia adquirida en el paciente crítico que ha salido de la UCI.

Este estudio, con una elevada muestra de pacientes críticos y de diferentes países, muestra que, durante la pandemia COVID-19, los clínicos, a pesar de los conocimientos adquiridos en los últimos años, hemos revertido nuestra práctica habitual de sedación hacia estrategias terapéuticas anticuadas y potencialmente perjudiciales, con el uso extendido de infusión continua endovenosa de benzodiazepinas, inmovilizaciones y aislamiento de las familias. La pandemia COVID-19 ha provocado una involución en nuestra práctica asistencial en cuanto a sedoanalgesia en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial.

Estos cambios en la práctica clínica se han asociado con una mayor prevalencia y duración del delirium y coma, presagiando un mayor riesgo de demencia en los pacientes de UCI COVID que sobrevivan con la consiguiente merma en su calidad de vida y pronóstico a largo plazo. La infusión de benzodiazepinas como sedación y el aislamiento social de los pacientes con la ausencia de contacto con las familias (ya sea en persona o virtual) se asociaron con más delirium, por tanto, las estrategias encaminadas a modificar estos dos puntos deberían disminuir el delirium y sus consecuencias.

### **4.3. Conclusiones**

Tras los resultados de este estudio se confirma la hipótesis que la prevalencia del delirium en el paciente adulto crítico ingresado en UCI diagnosticado de SARS-CoV-2 es mayor que la prevalencia de delirium en el paciente adulto crítico ingresado en UCI no COVID.

La prevalencia de delirium en el paciente adulto ingresado en UCI diagnosticado de SARS-CoV-2 fue de un 54,9 %, con una duración media de 3 días y para el coma de un 81,6%, con una duración media de 10 días, lo cual duplica la duración habitual de delirium y coma para los pacientes de UCI no COVID.

Los factores de riesgo asociados con mayor riesgo de desarrollo de delirium al día siguiente fueron la ventilación mecánica, el uso de inmovilizaciones mecánicas, la infusión continua de benzodiazepinas, opioides y vasopresores y la administración de antipsicóticos, (todos ellos  $p \leq 0,04$ ), mientras que la visita familiar se asoció con un menor riesgo de delirium ( $p < 0.0001$ ).

El cómputo de días sin delirium ni coma (DCFDs) en los 21 días de estudio fue de 5 días.

Los predictores asociados durante el periodo de estudio de 21 días con menos días vivo y libres de delirium y coma (sin disfunción cerebral) fueron la edad anciana, puntuaciones elevadas en el SAPS II, sexo masculino, el hábito tabáquico y consumo de alcohol, el uso de vasopresores el día 1 y la ventilación mecánica invasiva en el día 1 (todos ellos  $p < 0,01$ ).

La estancia media en UCI fue de 14 días en un periodo de 28 días.

El número de días sin conexión al respirador (VFDs) fue de 7 días.

El 28,8% de los pacientes (601 de 2088) fallecieron durante los 28 días desde su admisión, la mayoría de ellos estando ingresados en UCI.

Según nuestros resultados podemos dilucidar que las prácticas de sedación empleadas en los pacientes adultos críticos diagnosticados de COVID-19 fueron pautas más profundas y prolongadas (duración media coma de 10 días, con una media de DCFDs de 5 días), basadas en la infusión continua de benzodiazepinas (64%) y opioides (79,5%).

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021 Jan 8:S2213-2600(20)30552-X doi:10 1016/S2213-2600(20)30552-X .

(2) Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 6, 90 (2020) <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4> .

(3) Kotfis K, Zegan-Baranska M, Bukowski M, et al. Multicenter assessment of sedation and delirium practices in the intensive care units in Poland-is this common practice in Eastern Europe? *BMC Anesthesiol* 2017; 17(1):120,doi: 10 1186/s12871-017-0415-2 .

(4) 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(11):e1111-e1122,doi: 10 1097/CCM 0000000000002640 .

(5) Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2018; 50(2):128-140 .

(6) Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95: 82-7 .

(7) Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, Alvarez C.A. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit *Anesth Analg* 2016;123(4):903-909 .

(8) Vincent J, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept *Intensive Care Med* (2016) 42:962–971 .

(9) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. ; Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2013.

(10) Peterson JF, Pun BT, Dittos RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3):479-484,doi: 10 1111/j 1532-5415 2005 00621 x, .

(11) Oldham MA HR. Delirium disorder: Integrating delirium and acute encephalopathy. *Neurology* 95, 173-178 (2020) .

(12) Card E, Pandharipande P, Tomes C, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 2015; 115 (3): 411-417,doi: 10 1093/bja/aeu442, .

(13) Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14(6): R210,doi: 10 1186/cc9333 .

(14) 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 .

- (15) 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: e825-73 .
- (16) Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146(3):295-300, doi: 10.1001/archsurg.2011.14 .
- (17) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Dasta JF, Davidson JE, 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 .
- (18) Marra A, Wesley EE, Pandharipande PP, Patel MP. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin* 33 (2017) 225–243 .
- (19) Hayjurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive care unit delirium: a review of diagnosis, prevention and treatment. *Anesthesiology* 2016;125(6):1229-1241 doi: 10.1097/ALN.0000000000001378 .
- (20) Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, et al. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26(3):277-287 doi: 10.1016/j.bpa.2012.07.003 .
- (21) 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(22):2644-2653 doi: 10.1001/jama.298.22.2644 .
- (22) Flacker JM LL. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(6):B239-B246 .
- (23) Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(7):764-772 .
- (24) Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27(5):859-864 .
- (25) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286(21):2703-2710 .
- (26) Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113(12):941-948 .
- (27) Gusmao-Flores D, Salluh JJ, Chalhub RA, et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012;16(4):R115,doi: 10.1186/cc11407 .
- (28) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Delirium: prevention, diagnosis and management. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103> (2019) .
- (29) Siddiqi N et al. Interventions for preventing delirium prevention in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD005563 (2016) .



- (30) Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together-a consensus of 29. *Crit Care* 2017; 21(1): 296, doi: 10.1186/s13054-017-1887-7, indexed in Pubmed: 29208005 .
- (31) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Ely EW. Sedative and anesthetic medications are independent risk factors in ICU patients for transitioning into delirium. *Crit Care Med* 2004;32:A19 .
- (32) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-26 .
- (33) Marra A, Pandharipande PP, Shotwell MS, Chandrasekhar R, Girard TD, Shintani AK et al. Acute Brain Dysfunction. Development and validation of a daily prediction model. *Chest* 2018; 154(2):293-301 .
- (34) Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16 .
- (35) 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(7):1513-1520,doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1 .
- (36) Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9(4):R375-R381 .
- (37) Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32(4):955-962 .
- (38) Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S et al. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med* 2018 Jun;46(6):850-859 doi: 10.1097/CCM.0000000000003071 .
- (39) Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2020 Apr;8(4):e26] *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-481 doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5 .
- (40) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 2020.
- (41) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng A et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782-793 doi:10.1001/jama.2020.12839 .
- (42) Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. Covid-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- (43) Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med* (2021) 47:83-85 .

- (44) Ferrando C, Suárez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020 Dec;46(12):2200-2211 doi: 10.1007/s00134-020-06192-2 Epub 2020 Jul 29 .
- (45) Hsieh SJ, Soto GJ, Hope AA, Ponea A, Gong MN. The Association between Acute Respiratory Distress Syndrome, Delirium and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Jan 1;191(1):71-8 doi: 10.1164/rccm.201409-1690OC .
- (46) Chanques G, Constanti JM, Devlin JW, Wesley Ely E, Fraser GL, Gélinas C. et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 2020 Dec;46(12):2342-2356 doi: 10.1007/s00134-020-06307-9 Epub 2020 Nov 10 .
- (47) Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020; 24:491 .
- (48) Kapp CM, Zaeh S, Niedermeyer S, Punjabi NM, Siddhartha T, Tamara M. The use of analgesia and sedation in mechanically ventilated patients with COVID-19 ARDS. *Anesth Analg* 2020; 131: e198-200 .
- (49) Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020; 24(1):176 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x> .
- (50) Garcez FB, Alberti JJR, Poco PCE, et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68:2440-46 .
- (51) Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 2159-66 .
- (52) Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neural* 2020; 19:767-83 .
- (53) Devlin JW, Neal HR, Thomas C, Barnes Daly MA, Stolling JL, Janz DR et al. Strategies to Optimize ICU liberation (A to F) Bundle Performance in Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Expl* 2020;2:eo139 .
- (54) Von Elm, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; 12:1495-99 .
- (55) White H. A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica* 1980;48:817-38 .
- (56) Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018;379:2506-16 .
- (57) Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv 2020; published online Feb 25 <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500> (preprint) .

- (58) Norman BC, Jackson JC, Graves JA, et al. Employment outcomes after critical illness: an analysis of the bringing to light the risk factors and incidence of neuropsychological dysfunction in ICU survivors cohort. *Crit Care Med* 2016;44:2003-09 .
- (59) Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Depression, posttraumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:369-79 .
- (60) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502-09
- (61) Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:989-92 .
- (62) Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020;95:e1754-59 .
- (63) Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15000 adults. *Crit Care Med* 2019; 47:3-14 .
- (64) Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, et al. Improving health care for critically ill patients using an evidence-based collaborative approach to ABCDEF bundle dissemination and implementation. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018; 15:206-16 .
- (65) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-34 .
- (66) Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med* 2014;42:2518-26 .
- (67) Marra A, Panharipande PP, Girard TD, et al. Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2018; 46:1393-401 .
- (68) Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020; 8:816-21 .
- (69) Kleinpell R, Heyland DK, Lipman J, et al. Patient and family engagement in the ICU: report from the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care* 2018;48:251-56 .
- (70) Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al. Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007;35:605-22 .
- (71) 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; 39:2171-79 .

(72) 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; 189:658-65 .

## 6. APÉNDICES.

### 6.1. APÉNDICE 1: Centros participantes y colaboradores

CENTROS PARTICIPANTES Y COLABORADORES				
PAIS	CIUDAD	NOMBRE DEL HOSPITAL	INVESTIGADOR/COLABORADOR PRINCIPAL	OTROS COLABORADORES
Belgium	Brussels	Hopital Erasme	Fabio Taccone, MD, PhD	Jacques Creteur, MD, PhD Elisa Govea Bogossian, MD Lorenzo Peluso, MD
Chile	Santiago	Clínica Alemana Universidad del Desarrollo	Felipe González-Seguel, PT, MSc	Viviane Hidalgo-Calibin, PT, MSc Pablo Carreño-Montenegro, PT, MSc
Chile	Santiago de Chile	Hospital Clinico Universidad de Chile	Verónica Rojas, RN, Msc	Eduardo Tobar, MD
Chile	Viña del Mar	Hospital Dr. Gustavo Fricke; Viña del Mar	Antonio Ramirez-Palma, RN	Karen Herrera-Davis, RN
France* Country PI	Le Chesnay	Centre Hospitalier de Versailles	Guillaume Lacave, MD	Alexis Ferré, MD Stéphane Legriel, MD, PhD
France	Clermont-Ferrand	CHU de Clermont-Ferrand	Thomas Godet, MD, PhD	Ugo Fraisse, MSc
France	Paris	CH Sainte-Anne	Bruno Goncalves, MD	Aurélien Mazeraud, MD, PhD
Greece	Thessaloniki	General Hospital Papanikolaou	Myrto Tzimou, MD	None
Italy* Country PI	Brescia	University of Brescia at Spedali Civili Hospital	Frank Rasulo, MD	Silvia Beretta, MD Mattia Marchesi, MD
Italy	Genova	Hospital San Martino, Genova	Chiara Robba, MD, PhD	Denise Battaglini, MD Paolo Pelosi, MD
Italy	Messina	University of Messina	Anna Teresa Mazzeo, MD	Alberto Noto, MD, PhD
Italy	Naples	University of Naples Federico II	Giuseppe Servillo MD	Annachiara Marra, MD, PhD
Italy	Rome	Policlinico A. Gemelli	Anselmo Caricato, MD	Salvatore Lucio Cutuli, MD Gabriele Pintaudi, MD Eleonora Stival, MD Eloisa Sofia Tanzarella, MD
Italy	Trieste	University Hospital of Cattinara Trieste	Erik Roman-Pognuz, MD, Ph.D	None
Italy	Vizzolo Predabissi	ASST Melegnano - Martesana	Chiara Maria Concetta Massaro, MD	None
Libya	Tripoli	Elkhadra Hospital	Muhammed Elhadi, MD	None
Netherlands	Rotterdam	Erasmus MC - University Medical Center	Mathieu van der Jagt, MD, PhD	Lisa Smit, MD
Norway	Oslo	Oslo University Hospital: Rikshospitalet	Hilde Woien, PhD	Theresa Olasveengen, MD
Norway	Oslo	Oslo University Hospital: Ullevål	Hilde Woien, PhD	Theresa Olasveengen, MD
Portugal	Faro	Centro Hospitalar do Algarve - Hospital de Faro	Isabel Jesus Pereira, MD	None
Portugal	Porto	Centro Hospitalar Universitário do Porto	Carla Margarida Teixeira, MD	Alice Santos, MD Miguel Valente, MD
Portugal	Porto	Centro Hospitalar Universitário São João	Cristina Granja, MD, PhD	Rita Pereira, MD João Silva, RN
Spain* Country PI	Valencia	Hospital Clínico Universitario de Valencia	Rafael Badenes, MD, PhD, MSc	Blanca Furquet, MD Mónica García Simón, MD Daniel Godoy Torres, MD Berta Monleón, MD

				Esteban Morcillo, MD, PhD Nekane Romero (med student) Ainhoa Serrano, MD, PhD
Spain	Almeria	Hospital Universitario Torrecardenas	Sara Torrico Sanchez, RN	None
Spain	Badajoz	Hospital de Merida, Badajoz	Francisco Luis Pérez Caballero, MD	Isabel Peña Luna, MD
Spain	Barcelona	Hospital de Barcelona	Karla Núñez Vázquez, MD	Ignacio Baeza Gómez, MD Milagros Calizaya Vargas, MD Jordi Morillas Pérez, MD Genís Carrasco Gómez, MD, PhD Ricard Molina Latorre, MD
Spain	Barcelona	Moisés Broggi Sant Joan Despí	Sheila Moya Gutiérrez	None
Spain	Cáceres	Hospital Universitario San Pedro de Alcántara	Elena Gallego Curto, MD, PhD	Irene Patricia Barón Barrera, MD Cristina Delgado Palacios, MD Beatriz García Góngora, MD Laura Labrador Romero, MD
Spain	Castello	Hospital Universitario General de Castellón	Laura Galarza, MD	Ignacio Catalán-Monzón, MD Enver Rodriguez-Martínez, MD
Spain	Girona	Hospital Dr Josep Trueta de Girona	Cristina Murcia Gubianas, MD	Ariadna Bellès, MD
Spain	Granada	Hospital Universitario San Cecilio	María Esther Rodriguez Delgado, RN	None
Spain	Lleida	Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida	Jesús Caballero, MD	Dulce Morales, MD Andrés Pujol, MD Jorge Rubio, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario 12 de Octubre	Rosalía Navarro Casado, MD	Eva Alvarez Torres, MD Estefanía Carvajal Revuelta, MD Isabel de la Calle Gil, MD Blanca Fernández Tomás, MD Berta Gallego Rodríguez, MD Matilde González Serrano, MD Paloma LaTorre Andreu, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario de la Princesa	Aris Pérez Lucendo, MD	None
Spain	Madrid	Hospital Universitario de Torrejón	Gabriel Heras La Calle, MD	Elena Abril Palomares, MD Elena González González, MD María Cruz Martín Delgado, MD, PhD Carlos Muñoz De Cabo, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón	Patricia Piñeiro Otero, MD, PhD	Pablo T. Aznar, PhD Carlos A. Calvo, PhD Ignacio Garutti, MD, PhD Fernando Higuero, PhD David Martínez-Gascuña, PhD
Spain	Madrid	Hospital Universitario La Paz	Emilio Maseda, MD	Itziar Insausti, MD Ana Montero Feijoo, MD Alejandro Suarez-de-la-Rica, PhD
Spain	Madrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal	Borja Hinojal Olmedillo, MD	Beatriz Del Moral Barbudo, MD Yago García Blanco-Traba, MD María Claudia Giménez Santamarina, MD Alba Gonzalo Millán, MD Sergio Llorente Damas, MD David Pestaña Lagunas, MD Isabel Reyes García, MD Alejandro Ruiz Perea, MD
Spain	Málaga	Hospital Quironsalud Malaga	Álvaro Ortega Guerrero, RN	None
Spain	Manresa	Althaia Manresa	Maria Jesus Marmol Cubillo	David Diaz Muñoz, RN Silvia Garcia de Castrillon i Ramal RN Xavier Andorrà Sunyer RN
Spain	Maó	Hospital General Mateu Orfila	Maria de las Nieves Noci Moreno, RN	None
Spain	Motilla	Hospital de Montilla	Rosa Maria Pérez Manrique, MD	Emilio del Campo Molina, MD
Spain	Murcia	Morales Meseguer	Maria Elena Martínez Quintana, MD	None

## Apéndices

Spain	Sabadell	Hospital Parc Taulí	Sol Fernandez-Gonzalo, MD	Gemma Gomà Fernández, BScN Guillem Navarra-Ventura, MSc
Spain	Salt	Hospital Santa Caterina	Anna Baró Serra, MD	Cristina Fuster
Spain	Tarragona	Hospital Universitario Joan XXIII	Oriol Plans Galván, MD	Diana Gil-Castillejos, DNP
Spain	Toledo	Complejo Hospitalario de Toledo -Virgen de la Salud Hospital	Pilar Leal Sanz, MD	Mario Dalorzo González, MD Francisco Javier Morán Gallego, MD Irene Paredes Borrachero, MD Patricia Rodríguez Villamizar, MD Juan Romeu Prieto, MD María José Sanchez Carretero, MD
Spain	Toledo	Complejo Hospitalario de Toledo-Provincial Hospital	Susana Gallardo Sánchez, MD	Filadelfo Bustos Molina, MD María Luisa García Pérez, MD, PhD
Spain	Valencia	Consorcio Hospital General Universitario	Carolina Ferrer Gómez, MD	Paula Castello-Mora, MD Jaume Puig, MD, PhD María Rosa Sanchis-Martin, MD Carmen Andrea Sanchis-Verlyser, MD María Pilar Vicente-Fernández, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario Dr. Peset	Rafael Zaragoza, MD	Laura Lizama, MD Irene Torres, MD Cristina Álvarez, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario y Politécnico la Fe– Intensive Care	Paula Ramírez, MD, PhD	Meri Martin Cerezuela, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario y Politécnico la Fe – Anesthesiology, Surgery, and Trauma	María Jesús Montero Hernandez, MD	Jose García Cantos, MD Paola Valls, MD
Spain	Vitoria Gasteiz	Hospital Universitario de Alava	Ana Vallejo de la Cueva, PhD	Nerea Aretxabala Cortajarena, MD Pablo García Domelo, MD Laura González Cubillo, MD Marta Martín Martínez, RN Inés Pérez Francisco, PharmG, Research Assistant (RA) Yolanda Poveda Hernández, MD Amaia Quintano Rodero, MD César Rodríguez Nuñez, RN, PT, MsC.
Switzerland	Basel	University Hospital Basel	Martin Siegemund, MD	Anna Estermann, Masters Student Núria Zellweger, Research assistant
Tunisia	Sousse	Centre Hôpital Universitaire Farhat Hached	Imen Ben Saida, MD	Mohamed Boussarsar, MD
Turkey	Istanbul	Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine	Günseli Orhun, MD	Figen Esen, MD Perihan Ergin Özcan, MD
United States of America* Country PI	Nashville	Vanderbilt University Medical Center	Brenda T Pun, DNP, RN	Christopher Berkey, BSN, RN Christine Harb, BSN, RN Morgan H. Tandy, BBA Ellis Morgan, BS Karen Shephard, ADN, RN
United States of America	Ann Arbor	University of Michigan	Robert C Hyzy, MD	Michael Kenes, PharmD Kristine Nelson, RN
United States of America	Baton Rouge	Our Lady of the Lake Regional Medical Center	Hollis O'Neal, Jr., MD	Robert E. Hosse, MD Katie M. Vance, PhD
United States of America	Chapel Hill	University of North Carolina at Chapel Hill	C. Adrian Austin, MD, MSCR	Aaron Lerner, MD Emily Sanders, MD
United States of America	Chicago	Rush University Medical Center	Sarah J. Peterson, PhD, RDN	Robert A Balk, MD David A Bennett, MD
United States of America	Columbus	Doctors Hospital	Andrew R. Vogel, DO	Lucia Chowdhury, MD
United States of	Columbus	Grant Medical Center	Kiran Devulapally, MD	Michelle Woodham, RN

Carolina Ferrer Gómez

America				
United States of America	Columbus	The Ohio State University Wexner Medical Center	Nathan Brummel, MD, MSCI	Sarah Cohen, MD Nihal Patel, MD
United States of America	Los Angeles	Keck Hospital of the University of Southern California	Catherine M. Kuza, MD	Mandeep Sing, MD Spencer Roberson, MD
United States of America	Nashville	VA – Veteran's Affairs Tennessee Valley Healthcare System	E. Wesley Ely, MD, MPH	Kelly Drumright, MSN, RN
United States of America	Philadelphia	Temple University	Sameep Sehgal, MD	None
United States of America	San Francisco	University of California, San Francisco	Sara C. LaHue, MD	Vanja C. Douglas, MD
United States of America	Winston-Salem	Wake Forest Baptist Medical Center	Aarti Sarwal, MD, FAAN, FNCS	None



## **6.2. APÉNDICE 2: Protocolo del estudio publicado online plataforma OSF** (For the **study protocol** see <https://osf.io/e7txg/> )

### DELIRIUM IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION (COVID-Delirium Study)

Lead European Investigator: Rafael Badenes, MD at Hospital Clínic Universitari de Valencia  
Lead American Investigator: Brenda Pun, RN, DNP at Vanderbilt University Medical Center

Protocol 1.01 Date last updated: 2020-05-26

1-. Introduction and Background. 1.1-. Background information. 1.2-. Study Objectives.

1.2.1-. Aim.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

1.2.2-. Research Question.

1.2.3-. Hypothesis.

2-. Study design.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

2.1-. Type of study.

3-. Method.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

3.1-. Number of subjects.

3.2-. Primary, secondary, and exploratory outcomes.

4-. Recruitment<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

4.1-. Eligibility

4.1.2-. Inclusion Criteria

4.1.2-. Exclusion Criteria

5-. Clinical and laboratory assessments – Methodology.

5.1-. Patient evaluation.

6-. Statistical Method.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

7-. Administrative Aspects

7.1-. Confidentiality.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

7.2-. Ethical consideration

7.3-. Approvals<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

7.4-. Modifications of the protocol

7.5-. Financial Disclosure and obligations

8-. Use of Data and Publications Policy

9-. References

DELIRIUM IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

1-. Introduction and Background

1.1. Background information.

Infection with SARS-CoV-2 or severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 was highlighted in December 2019 in the city of Wuhan in China<sup>1</sup>, responsible for an pandemic evolution since March 11, 2020.<sup>2</sup> The infection affects all ages of life, although affecting children in a very small proportion of cases. The typical presentation of the disease combines fever (98%), cough (76%), myalgia and asthenia (18%) as well as leukopenia (25%) and lymphopenia (63%). Upper airway involvement is rare.<sup>3</sup>

The main clinical presentation requiring hospitalization of infected patients is that of atypical pneumonia which may require critical care management (27%) and progress to an acute respiratory distress syndrome (67%) involving life-threatening conditions in almost 25% of patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection.<sup>4</sup> Other organ damage have been reported, mainly concerning kidney damage (29%) which may require renal replacement therapy in approximately 17% of patients.<sup>5</sup>

Neurological damage has been very rarely studied <sup>6,7</sup>, yet reported in 36% of cases in a study including patients of varying severity.<sup>8</sup> COVID-19 ICU patients are at increased risk of

delirium for multiple reasons which include, but are not limited to: (1) direct central nervous system (CNS) invasion of the virus, (2) induction of CNS inflammatory mediators, (3) secondary effect of other organ system failure, (4) effect of sedative strategies (e.g. patients may require deeper sedation), (5) prolonged mechanical ventilation time, (6) immobilization, and (7) environmental factors including social isolation and quarantine without family.<sup>9</sup>

Finally, the mortality associated with this emerging virus is high in patients for whom critical care management is necessary, reported in 62% of patients. 4

## 1.2-. Study Objectives.

### 1.2.1-. Aims.

- Aim 1: Describe risk factors associated with probability of a person being delirious daily in the ICU in COVID-19 patients. [L][SEP]
- Aim 2: To estimate days alive without delirium or coma (delirium/coma-free days or DCFDs) in COVID-19 patients and determine risk factors predisposing patients to fewer DCFDs. [L][SEP]
- Aim 3: To estimate the 28-day mortality and days alive and free from mechanical ventilation (ventilator-free days or VFDs) in COVID-19 patients and determine risk factors for mortality and VFDs. [L][SEP]
- Aim 4: Describe the relationship between individual ABCDEF bundle performance and delirium/DCFDs, VFDs, mortality, discharge disposition, and restraint use in ICU COVID-19 patients. [L][SEP]1.2.2-. General Research Questions. [L][SEP]What is the prevalence of delirium in ICU Covid-19 patients? [L][SEP]What are the risk factors associated with delirium in COVID-19 ICU patients? [L][SEP]1.2.3-. Hypotheses. [L][SEP]The prevalence of delirium in ICU Covid-19 patients is higher than general ICU population. The risks factors of delirium in COVID-19 ICU patients are different than general ICU patients. [L][SEP]Delirium in Critically Ill Patients with SARS-COV-2 Infection (COVID-Delirium Study) Protocol 1.01 Date last updated: 2020-05-26 [L][SEP]

## 2-. Study design. [L][SEP]

### 2.1-. Type of study.

Retrospective international multicenter observational cohort.

## 3-. Method. [L][SEP]

### 3.1-. Number of subjects.

We expect to include approximately 2000 Covid-19 patients admitted to the participating ICUs.

### 3.2-. Primary, secondary, and exploratory outcomes.

Variable

Primary outcome

Probability of delirium

Secondary outcome

Delirium/coma-free days

Description

Daily probability of being delirious while in the ICU Days alive and free from delirium or coma

Time frame\*

21 days 21 days

---

Exploratory outcomes (Descriptive statistics only)

---

Delirium duration Days with delirium 21 days

---

Coma duration Days with coma 21 days

---

Ventilator-free days Days alive and free from mechanical ventilation 28 days

---

Survival Time to death 28 days

---

ICU Length of stay Time to discharge from index ICU admission 28 days

---

Median ABCDEF Median number of components performed from the 21 days bundle performance ABCDEF bundle

---

\*Time frames for all the outcomes start at ICU admission.

### 3.2.1. Definitions .Variable Description

Delirium : ICU documented CAM-ICU positive or ICDSC  $\geq 4$  points (0-8 points) or DOS  $>3$  points (0-13/day points) or Nu-DESC  $\geq 2$  (0-15 points), 4AT $\geq 4$  points (0-12 points).]

Coma defined as RASS (Richmond Agitation Sedation Score) equivalent score -4 to -5 or GCS  $< 8$ .

Coma Number of calendar days the patient is alive without coma in the period from free day

Delirium free day

Mechanical Ventilation Day

ICU admission to discharge, death or 21 days whichever happens first.

Number of calendar days the patient is alive without delirium in the period from ICU admission to discharge, death or 21 days whichever happens first. All assessments in a 24-hour period need to be negative for a patient to be counted delirium-free for the day.

Patient treated with mechanical ventilation either endotracheal intubated or tracheostomy, on controlled or spontaneous mode or patient treated with continuous non-invasive ventilation (NIV) for more than 1 hour. Number of days without a ventilator is registered every 24 hour. If a patient is re- intubated/or started NIV within 24 hours it will be registered as a full day of mechanical ventilation.

## 4-. Recruitment

Potential patients will be identified and recruited in participating ICUs by the local investigators.

### 4.1-. Eligibility<sup>[SEP]</sup> 4.1.2-. Inclusion Criteria

All adult (age  $\geq 18$  years) patients admitted acutely to with SARS-Cov-2 infection necessitating an ICU admission.

#### 4.1.2-. Exclusion Criteria

- Pre-diagnosed mental illness of schizophrenia and/or psychosis and/or major depression (ICD 10; F20-29; F30, F31, F32, F33) [SEP]
- Terminal status (i.e., did not survive for > 24 hr from ICU admission and/or withdrawal of life-support started within 24 hr of ICU admission) [SEP]
- Pre-diagnosed neurodegenerative disorders Dementia and Parkinson (ICD 10; F02-04) [SEP]
- Mental illness recurring institutionalization or acquired or congenital mental retardation [SEP]
- Patients with congenital or acquired brain damage, i.e.; stroke in the past 2 [SEP] weeks, transient cerebral ischemic in the past 2 weeks, subarachnoid hemorrhage, cerebral cancer, meningitis, encephalopathies, ongoing seizures and suspected anoxic brain injury or traumatic brain injury [SEP]
- Patients admitted with hepatic coma, drug overdose or suicide attempt [SEP]
- Blind and/or deaf [SEP]
- Prisoner and research is not allowed [SEP]
- COVID positive critically ill patient cared for in a unit (i.e. existing traditional ICU or a [SEP] pop-up ICU created to handle COVID volume) that does not collect routine delirium [SEP] assessments [SEP]
- COVID positive critically ill eligible patients that exceeded a site's ability to collect [SEP] data (i.e. there were more eligible patients than the site could collect data on in the 2- week data collection timeline). [SEP]

## 5-. Clinical and laboratory assessments – Methodology.

### 5.1-. Patient evaluation

Baseline patient characteristics include but are not limited to the following (all data is de- identified)

1. Age on the day of ICU admission (years) [SEP]
2. Gender (male/female). [SEP]
3. Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) within the first 24 hours of the ICU admission (0-163 points). [SEP]

4. Use of dialysis, vasopressors or inotropes (e.g. noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone, levosimendan, vasopressin or phenylephrine and/or medical ventilation (y/n). [L] [SEP]
5. Days admitted in the hospital prior to ICU admission (number of days). [L] [SEP]
6. Treatment with benzodiazepines such as Diazepam, Oxazepam, Lorazepam, Bromazepam, Cloxazolam and Midazolam prior to or at admission to ICU. [L] [SEP]
7. Risk factor status prior to hospital/ICU [e.g. treatment with haloperidol before ICU admission, smoking every day (yes/no), alcohol abuse more than 3 units (1 units defined as 12 g of alcohol) a day (yes/no)]. [L] [SEP]
8. Hearing or vision impairment (y/n). [L] [SEP]

Daily data collection from admission through last day of follow-up (discharge from ICU or study day 21). [note: medications listed are examples of the types of drugs. Data capture will not be limited to these specifics]

9. Sedation assessment, one score equals one positive day with sedative induced coma.
  - a. RASS equivalent score -4 or -5 (y/n) at any time during the day
10. Coma assessment, as Glasgow Coma Scale (GCS) score without any sedation.
  - a. GCS < 8 point (y/n) at any time during the day.
11. Delirium assessment (the sites will only register the score (a, b or c) they use in clinical practice), as described in patient files, one positive score equals one delirium day.
  - a. CAM-ICU = positive (positive/negative/UTA, Unable To Assess). [L] [SEP]
  - b. ICDSC ≥ 4 point (0-8 point). [L] [SEP]
  - c. DOS > 3 point (0-13 point). [L] [SEP]
  - d. Nu-DESC ≥ 2 (0- 15 point). [L] [SEP]
  - e. 4AT ≥ 4 point (0-12 point). [L] [SEP]
12. Subtype description of delirium (hypo, hyper or mixed). [L] [SEP]

13. Restrained to the bed (y/n).
14. Treatment with continuous vasopressor or inotropes at any time during this day (e.g. noradrenaline , adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone, levosimendan, phenylephrine or vasopressin).
15. Use of invasive mechanical ventilation, use of non-invasive ventilation at any time during this day, or use of supplemental oxygen.
16. Sedated at any time during this day (y/n), with continuous infusion (e.g. Propofol, Midazolam, Lorazepam, Dexmedetomidine, Clonidine, Sevoflurane, Ketamine)
17. Pain management with intravenous opioid infusion for more than 2 consecutive hours at any time during this day (y/n) (e.g. Remifentanil, Sufentanil, Fentanyl, Morphine)
18. Pharmacologic intervention for delirium (first initial dose will be recorded, then the 24 hour accumulated verified administrated dose. Is treatment prescribed as fixed or per need or both). Drugs that are included but not limited to are listed here:
  - a. Antipsychotics.
    - i. Haloperidol (mg/day) (prophylaxis y/n)(regular dosing mg/day   or as needed mg/day).
    - ii. Olanzapine (mg/day) (prophylaxis y/n)(regular dosing mg/day   or as needed mg/day).
    - iii. Quetiapine (mg/day) (prophylaxis y/n)(regular dosing   mg/day or as needed mg/day).
  - b. Anxiolytics (not given as continuous sedation)
    - i. Benzodiazepine (y/n).
    - ii. Rivastigmine (y/n).
    - iii. Other (y/n).



c. Hypnotics and sleeping pills (y/n) if any of the below. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>i. Zopiclon. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>ii. Zolpidem. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>iii. Triazolam. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>iv. Lorazepam. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>v. Nitrazepam. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>vi. Chloralhydrate. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>vii. Melatonin. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>viii. Promethazine. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>ix. Other. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

Day 28 after ICU admission <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>19. Vital status (dead/alive) (if relevant, date of death or date of last follow up). 20. Discharged from ICU (Y/N and study day) <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>21. Discharge from hospital (Y/N and study day).

Unit/department evaluation <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>22. Type of hospital (< 500 beds/500-1000 beds/ > 1000 beds). 23. Type of ICU (Medical/Surgical/Mixed/Specialised) <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>24. Number of ICU beds open for admission.

25. Does your ICU have a general guideline/protocol for identifying delirium? <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>26. Does your ICU have a general guideline/protocol for interventions of delirium? 27. When do you intervene for delirium? <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>28. Are patient restrained in your ICU (never, sometimes, often)? <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>29. Average nurse to patient ratio during the day, evenings and nights.

## 6-. Statistical Method.

Patient flow information as recommended by the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology<sup>10</sup> (STROBE) guidelines will be presented. Demographics, baseline clinical status and admission characteristics will be described using medians and interquartile ranges for continuous variables and frequencies (%) for categorical variables.

To evaluate risk factors associated with the probability of being delirious, we will use a first- order Markov multinomial regression model, including baseline risk factors and risk factors on the immediately preceding day. Other states such as coma, normal, death and discharge will be considered as competing risks for this analysis.

We will use proportional odds logistic regression models for delirium/coma-free days adjusted with covariates as listed below; this method assumes an ordinal outcome but does not assume that it follows a specific statistical distribution. Both adjusted odds ratios as well as adjusted medians will be reported as estimates<sup>11</sup>. We will use Kaplan-Meier curve to describe 28-day mortality. If the 28-day mortality status is not known, then patients will be censored at the last known date of contact.

Covariates for the multinomial regression model will include age at hospital admission, sex, severity of illness (SAP II), baseline vision impairment, baseline hearing impairment, smoking, alcohol consumption and daily values for vent

type, pressors, position, restraints, sedation levels (most sedated RASS equivalent), medications such as sedatives, opioids, antipsychotics and anxiolytics/hypnotics and compliance with ABCDEF bundle.

Covariates for the DCFD regression model will be chosen a priori include age at hospital admission, sex, severity of illness (SAP II), baseline vision impairment, baseline hearing impairment, smoking, alcohol consumption, and day 1 values for vent type, pressors, position, restraints, sedation levels (most sedated RASS equivalent), medications such as sedatives, opioids, antipsychotics and anxiolytics/hypnotics.

Restricted cubic splines for continuous variables will be incorporated into the models based on the distribution. To account for correlation among patients within a given site, we will adjust standard errors using Huber-White sandwich estimate<sup>12</sup>. Model assumptions will be evaluated graphically. Proportional odds assumption will be checked using logistic regression with multiple cutoffs<sup>13</sup>(see Harrell's Regression Modeling Strategies, section 13.3.3) and Schoenfeld residuals will be used for proportional hazards.

Missing data for individual clinical variables will be imputed using clinical imputation rules when appropriate. In adjusted analyses, model-based multiple imputation strategies will be used. In all cases, decisions and processes will be documented both in data management and analysis code and in statistical reports.

Prior to modeling, we will perform redundancy analyses to ensure that no covariates completely explain any of the others (multicollinearity) using an adjusted R<sup>2</sup> cutoff of 0.7. In case of overfitting of the model, the number of covariates will be reduced based on the least rank in the order specified above. Level of statistical significance will be set at 5%. All tests will be two-sided. 95% confidence intervals will be reported along with all effect estimates. Presentation of results will emphasize clinical significance, effect sizes, and confidence intervals, rather than statistical significance. Regarding the analyses of all a priori-defined secondary outcomes described herein, no adjustments will be made for multiple comparisons, in keeping with authoritative recommendations<sup>14</sup>. For all secondary outcomes, caution will be exercised in the interpretation of results by noting the number of nominally significant tests that would be expected to occur by chance alone<sup>15</sup>.

Analyses will be performed using R statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org>).

## 7-. Administrative Aspects

### 7.1-. Confidentiality

Subject confidentiality is strictly held in trust by the participating investigators, research staff, and the sponsoring institution. The study protocol, documentation, data and all other information generated will be held in strict confidence. All the data reported in eCRF is anonymized (number of center-number patient). No information concerning the study or the data will be released to any unauthorized third party, without prior written approval of the study Management Committee.

This study will utilize Research Electronic Data Capture (REDCap) at Vanderbilt University Medical Center for data collection, transmission and storage. REDCap is a secure web platform for building and managing online databases and surveys. All study data will be entered via a password protected, study unique REDCap database website. REDCap servers are housed in a local data center at Vanderbilt and all web-based information transmission is encrypted.

### 7.2-. Ethical consideration

This is a low/minimal risk study. Only de-identified data will be recorded and patient data in the database will not be able to be linked to the patients.

### 7.3-. Approvals

This protocol and any subsequent modifications will be reviewed and approved by the Ethics committees, National Board of Health and National Data Protection Agencies according to national law.

### 7.4-. Modifications of the protocol

The study will be conducted in compliance with the current version of this protocol. Any change to the protocol document that affects the scientific intent, study design, or results is considered an amendment, and therefore will be written and filed as an amendment to the protocol.

### 7.5-. Financial Disclosure and obligations

All participating researchers are obliged to declare any conflicts of interest or financial interest related to the study.

## 8-. Use of Data and Publications Policy

Upon study completion the main manuscript will be submitted to one of the major clinical journals regardless of the result, and the results will in any case be published at the CRIC home page: (<http://www.CRIC.nu>). The Management Committee holds the primary responsibility for publication of the main results of the study.

## 9-. References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*.
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020.
7. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020.
8. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020:2020.02.22.2002.
9. Kotfis K, Roberson, SW, Wilson, JE, et al. *Critical Care* (2020) 24:176
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies.
11. Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE, Jr. Modeling continuous response variables using ordinal regression. *Nov 30 2017;36(27):4316-4335.*
12. White H. A Heteroskedasticity-Consistent Covariance Matrix Estimator and a Direct Test for Heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817-838.
13. Harrell F. REGRESSION MODELING STRATEGIES: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. SPRINGER; 2016.
14. Rothman, Kenneth J. (1990). No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons. *Epidemiology* (Lippincott Williams & Wilkins) 1 (1): 43–46.
15. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England journal of medicine*. Nov 22 2007;357(21):2189-2194.

### 6.3. APÉNDICE 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (CRF)

COVID-D Study

Study ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Primary Data Collection Form

**PART 1: Demographics**

**Site:** (choose your site from the list in database)

**Age:** (in years) \_\_\_\_\_ **Gender:**  Male  Female **Nationality** \_\_\_\_\_

**Race** (select all that apply)  American Indian or Alaska Native  
 Asian  
 Black or African Dissent  
 Native Hawaiian or Other Pacific Islander  
 White or Caucasian  
 Other \_\_\_\_\_

**Hearing Impairment**  Yes  No **Vision Impairment**  Yes  No

**Active/Current Smoker** prior to this hospitalization (e.g. in the past month)  Yes  No **Alcohol abuse more than 3 units** (1 unit defined as 12 g of alcohol a day) prior to this hospitalization (e.g. in the past month)  Yes  No

**Charlson Co-Morbidity Index** (pre-existing conditions/ condition that existed prior to this hospitalization): Check all that apply:

- Category 1:  None  MI  CHF  PVD  Cerebrovascular Disease  Dementia  
 Chronic pulmonary disease  Connective Tissue Disease  Ulcer disease  Mild Liver disease  
 Diabetes w/o end organ damage
- Category 2:  None  Diabetes w/end organ damage  Renal disease –mod or severe   
 Hemiplegia/Paraplegia  Any tumor  Leukemia  Lymphoma
- Category 3:  None  Mod/Severe Liver disease
- Category 4:  None  Metastatic Solid Tumor  AIDS

**PART 2: Hospitalization and ICU Data**

<b>SAP – Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)</b> within the first 24 hours of the ICU admission (0-163 points).		Calculated Score? <input type="checkbox"/> Yes → _____ <input type="checkbox"/> No → use the SAPS CRF
<b>Select ICU Admitting Diagnosis:</b> <input type="checkbox"/> ARDS or respiratory failure due to COVID → rate severity → <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Mild (P:F 200-300) <input type="checkbox"/> Moderate (P:F 100-199) <input type="checkbox"/> Severe (P:F <100) <input type="checkbox"/> Unknown	<b>ICU Type</b> <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical <input type="checkbox"/> Mixed <input type="checkbox"/> Specialised
<b>Treatment with.....any of the following Prior to ICU admission</b> (Between Hospital admission/Emergency Room Admission and ICU admission; do not count anything received on day of ICU admission)		
Use of dialysis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Did mechanical ventilation start before ICU admission	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Any vasopressor or inotrope (Noradrenaline, Adrenaline, Dobutamine, Dopamine, Milrinone, Levosimendan, Vasopressin, or Phenylephrine)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Any benzodiazepine (Diazepam, Oxazepam, Lorazepam, Bromazepam, Cloxazolam, Midazolam)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Any antipsychotic (Haloperidol, Olanzapine, Quetiapine, Loxapine, or Cyamemazine)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

<b>COVID-D Study</b>		Study ID: _____ - _____	
<b>PART 3: Tracking Lengths of Stay/Vent/vital Status</b>			
<b>Hospitalization Data (lengths of time)</b>			
<b>Hospital Days before the ICU?</b> <i># of days patient was in hospital from Hospital admission until day of index ICU admission? Do not count day of ICU admission. If the patient was admitted directly to the ICU then then answer is 0 (zero).</i>			
<b>Hospital Length of Stay</b> <i># of days patient was in hospital from Hospital Admission until Hospital Discharge, Death, or Study Day 28 (whichever happened first)</i>			
<b>How many ICU stays did patient have?</b>	<b>ICU Length of Stay</b> <i># of days from ICU admission to ICU Discharge, Hospital Discharge, Study Day 28 or Death, whichever happens first</i>		
<input type="radio"/> 1 (index ICU stay) →			
<input type="radio"/> 2 →			
<input type="radio"/> 3 →			
<input type="radio"/> 4 →			
<input type="radio"/> >4			
<b>How many times was patient on mechanical ventilation?</b>			
	<b>Type</b> <i>(can choose both if applicable)</i>	<b>Ever Discontinued</b>	<b>Vent Length</b> <i># of days patient on ventilator from intubation until extubation, Study Day 28 (from ICU Admission), Hospital Discharge, or Death, whichever happens first</i>
<input type="radio"/> 1 →	<input type="radio"/> Invasive <input type="radio"/> Non-Invasive	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<b>How many of these days were prior to ICU admission?</b>
<input type="radio"/> 2 →	<input type="radio"/> Invasive <input type="radio"/> Non-Invasive	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
<input type="radio"/> 3 →	<input type="radio"/> Invasive <input type="radio"/> Non-Invasive	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
<input type="radio"/> 4 →	<input type="radio"/> Invasive <input type="radio"/> Non-Invasive	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
<input type="radio"/> >4			
<b>What was the Patient's Status on Study Day 28 (i.e. 28 days from and including ICU Admission Date)?</b>		<b>How many days from ICU Admission to this Status date?</b>	
<input type="radio"/>	Died in the Index ICU before Day 28		<i>Note: Count the days from ICU admission until death (including day of ICU admission)</i>
<input type="radio"/>	Died in Hospital ward or another ICU (discharged from the Index ICU) before Day 28		<i>Note: Count the days from ICU admission until death (including day of ICU admission)</i>
<input type="radio"/>	Alive but still in the hospital	Not needed (it is always 28 days with this option)	
<input type="radio"/>	Discharged Alive before Day 28		<i>Note: Count the days from ICU admission until Hospital Discharge (including day of ICU admission)</i>
	Discharged to where?	<input type="radio"/> Home <input type="radio"/> A medical facility (rehabilitation center, nursing home, etc) <input type="radio"/> Hospice (to a Hospice Facility or Hospice at Home) <input type="radio"/> Another Acute Care Hospital	
	Did patient die after leaving the hospital before day 28?	<input type="radio"/> Yes → <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Ukn	What Study Day did pt die on? (0-28)

COVID-D Study

Study ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

**Daily Data**  
*(Collect this daily for 21 days, ICU discharge, hospital discharge or death, whichever happens first.)*

<b>Study Day:</b>	A day = 24 hours from midnight to midnight	
<b>Did pt have any pain assessments documented?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Glasgow Coma Score (GCS): What was lowest of the day?</b>		
<b>Was the GCS &lt; 8 points at any time?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> RASS		
<input type="checkbox"/> SAS		
<input type="checkbox"/> Ramsay		
<input type="checkbox"/> MAAS		
<b>Did pt have a documented sedation score in the coma range at any point this day?</b> <small>(RASS = -4 or -5; SAS = 2 or 1; MAAS = 0 or 1; Ramsay 5 or 6)</small>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> CAM-ICU = positive	<input type="checkbox"/> Yes → <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not Documented	<input type="checkbox"/> hypoactive <input type="checkbox"/> hyperactive <input type="checkbox"/> mixed <input type="checkbox"/> unknown
<input type="checkbox"/> ICDSC ≥ 4 points		
<input type="checkbox"/> DOS ≥ 3 points		
<input type="checkbox"/> Nu-DESC ≥ 2 points		
<input type="checkbox"/> 4AT ≥ 4 points		
<b>Restrained to the bed?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Did any mobility happen</b> <small>(i.e. active ROM, sit on edge of bed, stand, walk)?</small>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Have any physical visitors (family or friends)?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Have any outside contact with family/friends through an electronic device (e.g. cell phone, iPad/tablet, laptop)?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>What position was this patient in?</b> <small>(check all that apply)</small>	<input type="checkbox"/> Supine <input type="checkbox"/> Prone	
<b>Was this patient on any supplemental oxygen?</b> <small>(check all that apply for this day)</small>	<input type="checkbox"/> No (room air only) <input type="checkbox"/> Yes → Nasal cannula <input type="checkbox"/> Yes → High-flow nasal cannula <input type="checkbox"/> Yes → Non-Invasive (BIPAP/CPAP) Mechanical ventilation <input type="checkbox"/> Yes → Invasive Mechanical ventilation → SBT?: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Continuous vasopressor or inotropes at any time?</b> <small>(noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone, levosimendan, phenylephrine, vasopressin, norepinephrine)</small>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

**COVID-D Study**

Study ID: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

<b>Sedated with Medication at any time?</b> <i>(check all that apply for this day)</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Drug: <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Midazolam <input type="checkbox"/> Lorazepam <input type="checkbox"/> Dexmedetomidine <input type="checkbox"/> Clonidine <input type="checkbox"/> Sevoflurane <input type="checkbox"/> Ketamine  SAT: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Pain management with intravenous opioid infusion for more than 2 consecutive hrs this day?</b> <i>(check all that apply)</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Remifentanyl <input type="checkbox"/> Sufentanyl <input type="checkbox"/> Fentanyl <input type="checkbox"/> Morphine <input type="checkbox"/> Hydromorphone <input type="checkbox"/> No
<b>Haloperidol</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Purpose	<input type="checkbox"/> prophylaxis <input type="checkbox"/> treatment
Dose Frequency	<input type="checkbox"/> Scheduled frequency <input type="checkbox"/> As needed
Total mg/day	mg
<b>Olanzapine</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Purpose	<input type="checkbox"/> prophylaxis <input type="checkbox"/> treatment
Dose Frequency	<input type="checkbox"/> Scheduled frequency <input type="checkbox"/> As needed
Total mg/day	mg
<b>Quetiapine</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Purpose	<input type="checkbox"/> prophylaxis <input type="checkbox"/> treatment
Dose Frequency	<input type="checkbox"/> Scheduled frequency <input type="checkbox"/> As needed
Total mg/day	mg
<b>Loxapine</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Purpose	<input type="checkbox"/> prophylaxis <input type="checkbox"/> treatment
Dose Frequency	<input type="checkbox"/> Scheduled frequency <input type="checkbox"/> As needed
Total mg/day	mg
<b>Cyamemazine</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Purpose	<input type="checkbox"/> prophylaxis <input type="checkbox"/> treatment
Dose Frequency	<input type="checkbox"/> Scheduled frequency <input type="checkbox"/> As needed
Total mg/day	mg
<b>Benzodiazepine (po only)</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Rivastigmine	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Zopiclon	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Zolpidem	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Triazolam	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Lormetazepam	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nitrazepam	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Chloralhydrate	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Melatonin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Promethazine	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Trazadone	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No



## 6.4. APÉNDICE 4: PLAN ESTADÍSTICO (For the **statistical analysis plan** see <https://osf.io/xqubt>)

### 1. Administrative Information

### 2. Introduction

This serves as the formal Statistical Analysis Plan (SAP) for the COVID-Delirium (COVID-D) study, a retrospective international multicenter observational cohort study.

**2.1 Objectives** <sup>[SEP]</sup> **Aim 1:** Describe risk factors associated with the daily probability of being delirious in the ICU in COVID-19 patients. <sup>[SEP]</sup> **Aim 2:** To estimate days alive without delirium or coma (delirium/coma-free days or DCFDs) in COVID-19 patients and determine risk factors predisposing patients to fewer DCFDs.

### 3. Statistical Methods

Patient flow information as recommended by the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology<sup>1</sup> (STROBE) guidelines will be presented. Demographics, baseline clinical status and admission characteristics will be described using medians and interquartile ranges for continuous variables and frequencies (%) for categorical variables.

#### Table 1: Primary, secondary and exploratory outcomes

##### Variable

##### Primary outcome

Probability of delirium

##### Secondary outcome

Delirium/coma-free days

##### Description

Daily probability of being delirious while in the ICU

Days alive and free from delirium or coma

##### Time frame\*

21 days

21 days

COVID-D Statistical Analysis Plan

Title	COVID-Delirium (COVID-D) Study
Principal Investigator	<b>Lead European Investigator:</b> Rafael Badenes, MD at Hospital Clínic Universitari de Valencia <b>Lead American Investigator:</b> Brenda Pun, RN, DNP at Vanderbilt University Medical Center
Biostatisticians	Onur M Orun, Wencong Chen, Rameela Raman
Date	05/26/2020
SAP Version	1.0

**Exploratory outcomes (Descriptive statistics only)**

Delirium duration Days with delirium 21 days

Coma duration Days with coma 21 days

Ventilator-free days Days alive and free from mechanical ventilation 28 days

Survival Time to death 28 days

---

ICU Length of stay Time to discharge from index ICU admission 28 days

---

Median ABCDEF bundle Components performed from the ABCDEF bundle  
21 days performance

---

\*Time frames for all the outcomes start at ICU admission.

To evaluate risk factors associated with the probability of being delirious, we will use a first- order Markov multinomial regression model, including baseline risk factors and risk factors on the immediately preceding day. Other states such as coma, normal, death and discharge will be considered as competing risks for this analysis.

We will use proportional odds logistic regression models for delirium/coma-free days adjusted with covariates as listed below; this method assumes an ordinal outcome but does not assume that it follows a specific statistical distribution. Both adjusted odds ratios as well as adjusted medians will be reported as estimates<sup>2</sup>. We will use Kaplan-Meier curve to describe 28-day mortality. If the 28-day mortality status is not known, then patients will be censored at the last known date of contact.

Covariates for the multinomial regression model will include age at hospital admission, sex, severity of illness (SAP II), baseline vision impairment, baseline hearing impairment, smoking, alcohol consumption and daily values for vent type, pressors, position, restraints, sedation levels (most sedated RASS equivalent), medications such as sedatives, opioids, antipsychotics and anxiolytics/hypnotics and compliance with ABCDEF bundle.

Covariates for the DCFD regression model will include age at hospital admission, sex, severity of illness (SAP II), baseline vision impairment, baseline hearing impairment, smoking, alcohol consumption, and day 1 values for vent type, pressors, position, restraints, sedation levels (most sedated RASS equivalent), medications such as sedatives, opioids, antipsychotics and anxiolytics/hypnotics.

Restricted cubic splines for continuous variables will be incorporated into the models based on the distribution. To account for correlation among patients within a given site, we will adjust standard errors using Huber-White sandwich estimate<sup>3</sup>. Model assumptions will be evaluated graphically. Proportional odds assumption will be checked using logistic regression with multiple cutoffs<sup>4</sup> (see Harrell's Regression Modeling Strategies, section 13.3.3).

Missing data for individual clinical variables will be imputed using clinical imputation rules when appropriate. In adjusted analyses, model-based multiple imputation strategies will be used. In all cases, decisions and processes will be documented both in data management and analysis code and in statistical reports.

Prior to modeling, we will perform redundancy analyses to ensure that no covariates completely explain any of the others (multicollinearity) using an adjusted R<sup>2</sup> cutoff of 0.7. In case of overfitting of the model, the number of covariates will be reduced based on the least rank in the order specified above. Level of statistical significance will be set at 5%. All tests will be two-sided. 95% confidence intervals will be reported along with all effect estimates. Presentation of

R software version 3.6.2 or above will be used for all the analyses.

### **3.1 Sensitivity Analyses**




In the primary analysis, only patients that have at least 90% of documented delirium/coma assessment will be included. A sensitivity analysis that incorporates information from all patients

#### COVID-D Statistical Analysis Plan

Results will emphasize clinical significance, effect sizes, and confidence intervals, rather than statistical significance. No adjustments will be made for multiple comparisons, in keeping with authoritative recommendations<sup>5</sup>, but caution will be exercised in the interpretation of results by noting the number of nominally significant tests that would be expected to occur by chance alone<sup>6</sup>. without considering the capacity of delirium assessments will be considered. The frequency of delirium type (hyper/hypo/mixed), sedation usage, delirium drug usage, and the performance of the ABCDEF bundle will be summarized.

### **References**

- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. [L]  
[SEP]
- Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE, Jr. Modeling continuous response variables using ordinal regression. Nov 30 2017;36(27):4316-4335. [L]  
[SEP]
- White H. A Heteroskedasticity-Consistent Covariance Matrix Estimator and a Direct Test for Heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817-838. [L]  
[SEP]

- Harrell F. REGRESSION MODELING STRATEGIES: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. SPRINGER; 2016. 
- Rothman, Kenneth J. (1990). No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons. *Epidemiology (Lippincott Williams & Wilkins)* 1 (1): 43–46. 
- Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England journal of medicine*. Nov 22 2007;357(21):2189-2194. 

## 6.5. APÉNDICE 5: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

<b>Methods: Statistical Analysis</b>	<b>2</b>
<b>Table S1. COVID-D Study Sites and Investigators</b>	<b>3-8</b>
<b>Table S2. Eligible patients excluded by country</b>	<b>9</b>
<b>Figure S1. Most sedated RASS score while on invasive mechanically ventilation over time</b>	<b>10</b>
	<b>11</b>
<b>Methods: Statistical Analysis</b>	

To evaluate risk factors associated with the daily probability of being delirious in the ICU in COVID-19 patients, we used a first-order Markov multinomial model incorporating competing risks. Our outcome, daily mental status is nominal in nature. Daily mental status is a variable that consists of five levels: delirious, comatose, normal, death and discharge. Since there is not a natural ordering to these levels, the recommended and most commonly used statistical model to accommodate this is the multinomial logistic regression model. A patient can be in the ICU for multiple days and hence this data is longitudinal in nature as well. This longitudinal unordered outcome modelled using the following multinomial logistic regression model is formulated as below:

$$\ln \left( \frac{P(\text{mental status}_{ij} = \text{delirious})}{P(\text{mental status}_{ij} = \text{normal})} \right) = b_{10} + b_{11}(\text{previous day mental status}) + b_{1p}(\text{covariates})$$

where  $\text{mental status}_{ij}$  is the mental status response for subject  $i$  on the  $j$ th day. Here the probability distribution of the response is multinomial, and this model reduces to a logistic regression model in the special case if there are only two mental states. Here the coefficients  $b$  represent effects on the log-odds of membership in level  $k$  versus the reference level of the response.

Although we are interested primarily in the probability of being delirious, the other levels are competing events and need to be considered to obtain accurate estimates and to be consistent with the states that a patient goes through while in the ICU. Given the fluctuating nature of delirium over the course of a patient's ICU stay, along with baseline and daily risk factors for its occurrence; it is important to use a competing risk Markov model with time-dependent methods when evaluating the risk of delirium. The multinomial model provides an alternative approach to estimating a competing risks model and provides explicitly for competing risks by treating the dependent variable as a polytomous variable. The time-dependent factor is incorporated by including the previous day's mental status as a covariate in the model, which is also often referred to as a first-order Markov model. Although higher-order Markov models (where the current mental status depends on two or more preceding ones) could always be entertained, the transition probability matrix ends up being unwieldy, clinically not interpretable and the degrees of freedom needed to accommodate those

transitions also remain a limitation. Robust variance estimates were also used to account for correlation beyond the first-order Markov assumption.

<b>Country</b>	<b>City</b>	<b>Site Name</b>	<b>Lead Investigator/Collaborator</b>	<b>Additional Collaborators</b>
Belgium	Brussels	Hopital Erasme	Fabio Taccone, MD, PhD	Jacques Creteur, MD, PhD Elisa Govea Bogossian, MD Lorenzo Peluso, MD
Chile	Santiago	Clínica Alemana Universidad del Desarrollo	Felipe González-Seguel, PT, MSc	Viviane Hidalgo-Calibin, PT, MSc Pablo Carreño-Montenegro, PT, MSc
Chile	Santiago de Chile	Hospital Clínico Universidad de Chile	Verónica Rojas, RN, Msc	Eduardo Tobar, MD
Chile	Viña del Mar	Hospital Dr. Gustavo Fricke; Viña del Mar	Antonio Ramirez-Palma, RN	Karen Herrera-Davis, RN
France* Country PI	Le Chesnay	Centre Hospitalier de Versailles	Guillaume Lacave, MD	Alexis Ferré, MD Stéphane Legriel, MD, PhD
France	Clermont-Ferrand	CHU de Clermont-Ferrand	Thomas Godet, MD, PhD	Ugo Fraise, MSc
France	Paris	CH Sainte-Anne	Bruno Goncalves, MD	Aurélien Mazerand, MD, PhD
Greece	Thessaloniki	General Hospital Papanikolaou	Myrto Tzimou, MD	None
Italy* Country PI	Brescia	University of Brescia at Spedali Civili Hospital	Frank Rasulo, MD	Silvia Beretta, MD Mattia Marchesi, MD
Italy	Genova	Hospital San Martino, Genova	Chiara Robba, MD, PhD	Denise Battaglini, MD Paolo Pelosi, MD
Italy	Messina	University of Messina	Anna Teresa Mazzeo, MD	Alberto Noto, MD, PhD
Italy	Naples	University of Naples Federico II	Giuseppe Servillo MD	Annachiara Marra, MD, PhD
Italy	Rome	Policlinico A. Gemelli	Anselmo Caricato, MD	Salvatore Lucio Cutuli, MD Gabriele Pintaudi, MD Eleonora Stival, MD Eloisa Sofia Tanzarella, MD
Italy	Trieste	University Hospital of Cattinara Trieste	Erik Roman-Pognuz, MD, Ph.D	None
Italy	Vizzolo Predabissi	ASST Melegnano - Martesana	Chiara Maria Concetta Massaro, MD	None
Libya	Tripoli	Elkhadra Hospital	Muhammed Elhadi, MD	None
Netherlands	Rotterdam	Erasmus MC - University Medical Center	Mathieu van der Jagt, MD, PhD	Lisa Smit, MD
Norway	Oslo	Oslo University Hospital: Rikshospitalet	Hilde Woien, PhD	Theresa Olasveengen, MD
Norway	Oslo	Oslo University Hospital: Ullevål	Hilde Woien, PhD	Theresa Olasveengen, MD
Portugal	Faro	Centro Hospitalar do Algarve - Hospital de Faro	Isabel Jesus Pereira, MD	None
Portugal	Porto	Centro Hospitalar Universitário do Porto	Carla Margarida Teixeira, MD	Alice Santos, MD Miguel Valente, MD
Portugal	Porto	Centro Hospitalar Universitário São João	Cristina Granja, MD, PhD	Rita Pereira, MD João Silva, RN
Spain* Country PI	Valencia	Hospital Clínico Universitario de Valencia	Rafael Badenes, MD, PhD, MSc	Blanca Furquet, MD Mónica García Simón, MD Daniel Godoy Torres, MD Berta Monleón, MD Esteban Morcillo, MD, PhD

				Nekane Romero (med student) Ainhoa Serrano, MD, PhD
Spain	Almeria	Hospital Universitario Torrecardenas	Sara Torrico Sanchez, RN	None
Spain	Badajoz	Hospital de Merida, Badajoz	Francisco Luis Pérez Caballero, MD	Isabel Peña Luna, MD
Spain	Barcelona	Hospital de Barcelona	Karla Núñez Vázquez, MD	Ignacio Baeza Gómez, MD Milagros Calizaya Vargas, MD Jordi Morillas Pérez, MD Genís Carrasco Gómez, MD, PhD Ricard Molina Latorre, MD
Spain	Barcelona	Moisés Broggi Sant Joan Despí	Sheila Moya Gutiérrez	None
Spain	Cáceres	Hospital Universitario San Pedro de Alcántara	Elena Gallego Curto, MD, PhD	Irene Patricia Barón Barrera, MD Cristina Delgado Palacios, MD Beatriz García Góngora, MD Laura Labrador Romero, MD
Spain	Castello	Hospital Universitario General de Castellón	Laura Galarza, MD	Ignacio Catalán-Monzón, MD Enver Rodríguez-Martínez, MD
Spain	Girona	Hospital Dr Josep Trueta de Girona	Cristina Murcia Gubianas, MD	Ariadna Bellès, MD
Spain	Granada	Hospital Universitario San Cecilio	María Esther Rodríguez Delgado, RN	None
Spain	Lleida	Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida	Jesús Caballero, MD	Dulce Morales, MD Andrés Pujol, MD Jorge Rubio, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario 12 de Octubre	Rosalía Navarro Casado, MD	Eva Álvarez Torres, MD Estefanía Carvajal Revuelta, MD Isabel de la Calle Gil, MD Blanca Fernández Tomás, MD Berta Gallego Rodríguez, MD Matilde González Serrano, MD Paloma LaTorre Andreu, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario de la Princesa	Aris Pérez Lucendo, MD	None
Spain	Madrid	Hospital Universitario de Torrejón	Gabriel Heras La Calle, MD	Elena Abril Palomares, MD Elena González González, MD María Cruz Martín Delgado, MD, PhD Carlos Muñoz De Cabo, MD
Spain	Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón	Patricia Piñeiro Otero, MD, PhD	Pablo T. Aznar, PhD Carlos A. Calvo, PhD Ignacio Garutti, MD, PhD Fernando Higuero, PhD David Martínez-Gascueña, PhD
Spain	Madrid	Hospital Universitario La Paz	Emilio Maseda, MD	Itziar Insausti, MD Ana Montero Feijoo, MD Alejandro Suarez-de-la-Rica, PhD
Spain	Madrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal	Borja Hinojal Olmedillo, MD	Beatriz Del Moral Barbudo, MD Yago García Blanco-Traba, MD María Claudia Giménez Santamarina, MD Alba Gonzalo Millán, MD Sergio Llorente Damas, MD David Pestaña Lagunas, MD Isabel Reyes García, MD Alejandro Ruiz Perea, MD
Spain	Málaga	Hospital Quironsalud Malaga	Álvaro Ortega Guerrero, RN	None
Spain	Manresa	Althaia Manresa	María Jesus Marmol Cubillo	David Diaz Muñoz, RN Silvia Garcia de Castrillon i Ramal RN Xavier Andorrà Sunyer RN
Spain	Maó	Hospital General Mateu Orfila	María de las Nieves Noci Moreno, RN	None
Spain	Motilla	Hospital de Montilla	Rosa María Pérez Manrique, MD	Emilio del Campo Molina, MD
Spain	Murcia	Morales Meseguer	María Elena Martínez Quintana, MD	None
Spain	Sabadell	Hospital Parc Taulí	Sol Fernandez-Gonzalo, MD	Gemma Gomà Fernández, BScN Guillem Navarra-Ventura, MSc
Spain	Salt	Hospital Santa Caterina	Anna Baró Serra, MD	Cristina Fuster



Apéndices

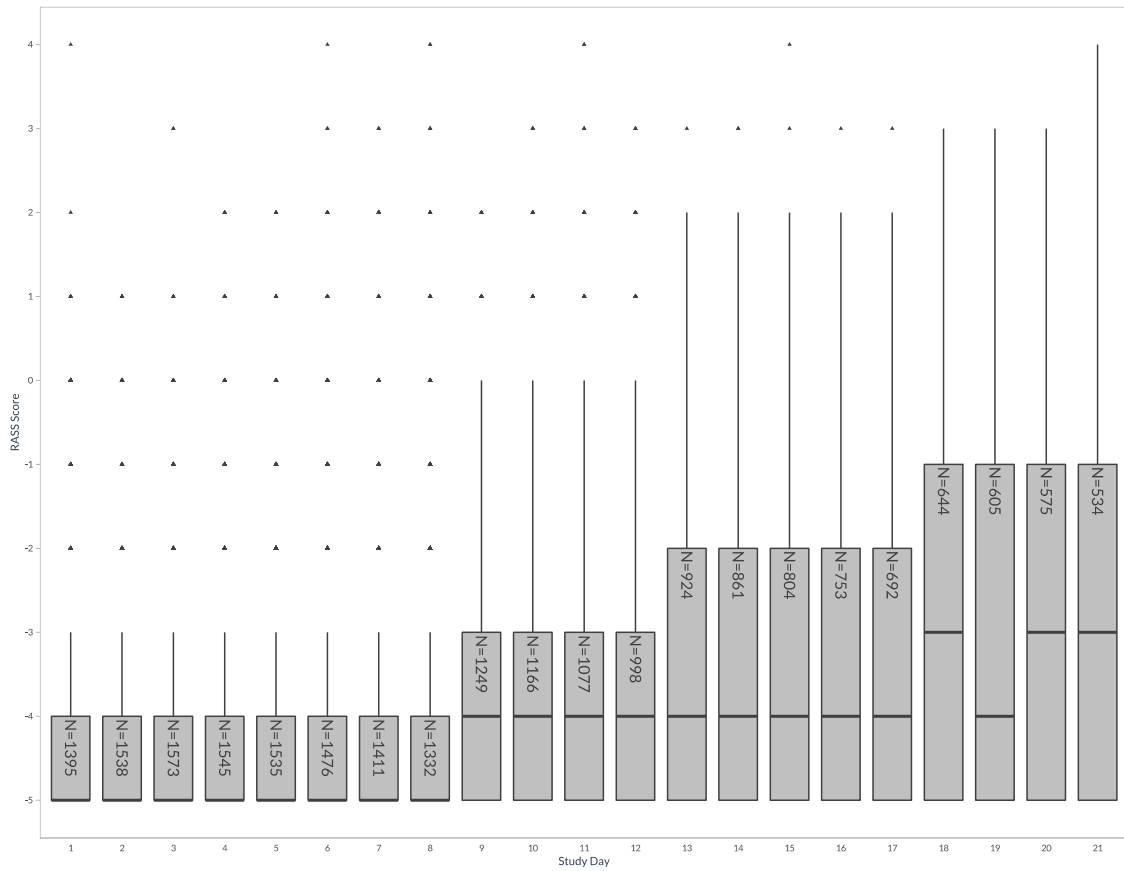
Spain	Tarragona	Hospital Universitario Joan XXIII	Oriol Plans Galván, MD	Diana Gil-Castillejos, DNP
Spain	Toledo	Complejo Hospitalario de Toledo -Virgen de la Salud Hospital	Pilar Leal Sanz, MD	Mario Dalorzo González, MD Francisco Javier Morán Gallego, MD Irene Paredes Borrachero, MD Patricia Rodríguez Villamizar, MD Juan Romeu Prieto, MD María José Sanchez Carretero, MD
Spain	Toledo	Complejo Hospitalario de Toledo-Provincial Hospital	Susana Gallardo Sánchez, MD	Filadelfo Bustos Molina, MD María Luisa García Pérez, MD, PhD
Spain	Valencia	Consortio Hospital General Universitario	Carolina Ferrer Gómez, MD	Paula Castello-Mora, MD Jaume Puig, MD, PhD María Rosa Sanchis-Martin, MD Carmen Andrea Sanchis-Veryser, MD María Pilar Vicente-Fernández, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario Dr. Peset	Rafael Zaragoza, MD	Laura Lizama, MD Irene Torres, MD Cristina Álvarez, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario y Politécnico la Fe– Intensive Care	Paula Ramírez, MD, PhD	Meri Martín Cerezuela, MD
Spain	Valencia	Hospital Universitario y Politécnico la Fe – Anesthesiology, Surgery, and Trauma	María Jesús Montero Hernandez, MD	Jose García Cantos, MD Paola Valls, MD
Spain	Vitoria Gasteiz	Hospital Universitario de Alava	Ana Vallejo de la Cueva, PhD	Nerea Aretxabala Cortajarena, MD Pablo García Domelo, MD Laura González Cubillo, MD Marta Martín Martínez, RN Inés Pérez Francisco, PharmG, Research Assistant (RA) Yolanda Poveda Hernández, MD Amaia Quintano Rodero, MD César Rodríguez Nuñez, RN, PT, MsC.
Switzerland	Basel	University Hospital Basel	Martin Siegemund, MD	Anna Estermann, Masters Student Núria Zellweger, Research assistant
Tunisia	Sousse	Centre Hôpital Universitaire Farhat Hached	Imen Ben Saida, MD	Mohamed Boussarsar, MD
Turkey	Istanbul	Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine	Günseli Orhun, MD	Figen Esen, MD Perihan Ergin Özcan, MD
United States of America *	Nashville	Vanderbilt University Medical Center	Brenda T Pun, DNP, RN	Christopher Berkey, BSN, RN Christine Harb, BSN, RN Morgan H. Tandy, BBA Ellis Morgan, BS Karen Shephard, ADN, RN
Country PI				
United States of America	Ann Arbor	University of Michigan	Robert C Hyzy, MD	Michael Kenes, PharmD Kristine Nelson, RN
United States of America	Baton Rouge	Our Lady of the Lake Regional Medical Center	Hollis O'Neal, Jr., MD	Robert E. Hosse, MD Katie M. Vance, PhD
United States of America	Chapel Hill	University of North Carolina at Chapel Hill	C. Adrian Austin, MD, MSCR	Aaron Lerner, MD Emily Sanders, MD
United States of America	Chicago	Rush University Medical Center	Sarah J. Peterson, PhD, RDN	Robert A Balk, MD David A Bennett, MD
United States of America	Columbus	Doctors Hospital	Andrew R. Vogel, DO	Lucia Chowdhury, MD
United States of America	Columbus	Grant Medical Center	Kiran Devulapally, MD	Michelle Woodham, RN
United States of America	Columbus	The Ohio State University Wexner Medical Center	Nathan Brummel, MD, MSCI	Sarah Cohen, MD Nihal Patel, MD
United States of America	Los Angeles	Keck Hospital of the University of Southern California	Catherine M. Kuza, MD	Mandeep Sing, MD Spencer Roberson, MD

United States of America	Nashville	VA – Veteran’s Affairs Tennessee Valley Healthcare System	E. Wesley Ely, MD, MPH	Kelly Drumright, MSN, RN
United States of America	Philadelphia	Temple University	Sameep Sehgal, MD	None
United States of America	San Francisco	University of California, San Francisco	Sara C. LaHue, MD	Vanja C. Douglas, MD
United States of America	Winston-Salem	Wake Forest Baptist Medical Center	Aarti Sarwal, MD, FAAN, FNCS	None

Sites are listed in alphabetical order by country and city with lead country site and principal investigator (PI) listed first if there was one. Since Collaborators may have moved since working on the study, all personnel are listed at the site where they were when contributing to COVID-D.

<b>Country</b>	<b>Proportion of total number of patients enrolled N = 2088</b>	<b>Proportion of total number excluded because the site’s capacity to collect data in the 2-week data collection period was exceeded N=1036</b>
Spain	1150 (55.1%)	363 (35.0%)
United States of America	302 (14.5%)	525 (50.7%)
Italy	175 (8.4%)	105 (10.1%)
Netherlands	83 (4.0%)	0 (0.0%)
France	71 (3.4%)	36 (3.5%)
Turkey	64 (3.1%)	0 (0.0%)
Portugal	63 (3.0%)	3 (0.3%)
Belgium	48 (2.3%)	0 (0.0%)
Norway	44 (2.1%)	0 (0.0%)
Chile	43 (2.1%)	4 (0.4%)
Switzerland	25 (1.2%)	0 (0.0%)
Greece	7 (0.3%)	0 (0.0%)
Tunisia	10 (0.5%)	0 (0.0%)
Libya	3 (0.1%)	0 (0.0%)

**Figure S1: Most sedated RASS score while on invasive mechanically ventilation over time**



The boxplots show the median (dark horizontal line), interquartile range and outlier of most sedated RASS scores for patients on mechanical ventilation for each day. The N represents the number of patients on IMV each day. The outlier triangles can represent more than one patient.

## 6.6. APÉNDICE 6: APROBACIÓN DEL CEIm LOCAL



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

### APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 12 de Junio de 2020 Proyectos de investigación:

Título:	Análisis retrospectivo Delirio en pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-COV-2.		
I.P.:	Carolina Ferrer Gomez	Servicio/Unidad	SARTD

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:562020

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y que el proyecto de investigación no requiere HIP y Consentimiento Informado, por tanto se decide su APROBACIÓN.

### COMPOSICIÓN DEL CEIm

**Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)

**Vocales:**

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Alergología)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)

Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro

independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)

Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)

Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)

**Secretaría Técnica:** Dr .BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)




Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 15 de junio de 2020

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
 <p>CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALENCIA</p> <p>CEIm</p> <p>Comité Ético de Investigación con medicamentos</p>

## 6.7. APÉNDICE 7: OTROS AGRADECIMIENTOS

Agradecer a todas las personas que han hecho posible este proyecto: Rodrigo Pérez-Araos, PT (Clínica Alemana Universidad del Desarrollo); Lucille Borao (CHU de Clermont-Ferrand); Anais Beulaygue, Céline Constant, Estelle Henry, and Laure Morisset (Centre Hospitalier de Versailles); Sofia Akritidou, MD, Athena Lavrentiveva, MD, and Karali Vasiliki, MD (General Hospital Papanikolaou); Teresa David, MD, and Marcella La Motta, MD (University of Messina); Maria Vargas MD, Pasquale Buonanno, MD, PhD, Carmine Lacovazzo, MD, (University of Naples Federico II); Alberto Peratoner MD (University Hospital of Cattinara Trieste); Hazem Ahmed, MBBCh, Ahmed Alsoufi, and Ahmed Momen, MBBCh (Elkhadra Hospital); João Nuno Oliveira, MD (Centro Hospitalar do Algarve - Hospital de Faro); Claudia Jantarada, MD (Centro Hospitalar Universitário São João); Francisco Guerrero Gómez, MD and Francisco Javier Lao Baron, RN (Hospital Universitario Torrecardenas); A. Cobos-Vargas, RN, M. Colmenero, MD, and J. Tejero, MD (Hospital Universitario San Cecilio); Jordi Codina MD (Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida); Sofia Diaz Carrasco, MD, Julio Yagüe, MD, Javier Veganzones, MD, and Javier Sagra, MD (Hospital Universitario La Paz); Ángel Manuel Candela Toha, MD, and Sonia Diez Folledo, Admin.Asst. (Hospital Universitario Ramón y Cajal); Lydia Ramirez Zafra, RN (Hospital General Mateu Orfila); Candelaria De Haro, MD, PhD, Josefina Lopez Aguilar, PhD, and Lluís Blanch Torra, MD, PhD (Hospital Parc Taulí); Marta Quesada-Carrascosa, MD (Consortio Hospital General Universitario); Mireia Hernández, MSc, Dolores Iglesias, MSc, and Marta Peiró, PhD (Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain); Irene Sotos, MD (Hospital Universitario Dr. Peset); Rosario Vicente Guillén, PhD, MD, Raquel Ferrandis Comes, PhD, MD, Cristina López Forte, MD, Beatriz Castel González, MD, and Clara Pascual Pérez, MD (Hospital Universitario y Politécnico la Fe); Alba Iglesias Rodriguez, RN, and Miguel Martin Rogado, RN (Hospital Universitario de Alava); Cayce Strength, BSN, RN (Vanderbilt University Medical Center); Stan Green, Claudia Hartman, MS, Richard Andrew Hesse, Leilani Johnson, MS, and Judy Ugwuegbu, PharmD (Wake Forest Baptist Medical Center); Jacqueline Evans, DO, and Kiersten Joseph, DO (Doctors Hospital and Grant

Medical Center); Michelle Pershing, PhD, Fran Laube, RN, Andrew Vogel, DO, Laura Rush, and DC Clifton (Grant Medical Center); Rachel Quaney, Brittany Rosales, and Avneet Singh (The Ohio State University Wexner Medical Center); and Temple University COVID-19 Research Group (Temple University).

También quiero reconocer el esfuerzo de todo el personal sanitario médicos especialistas, farmacéuticos, médicos residentes, enfermería, auxiliares, fisioterapeutas, celadores, personal administrativo, personal de limpieza y todos aquellos que han participado activamente en el cuidado de los pacientes de todas las unidades participantes durante la pandemia COVID-19.