



TESIS DOCTORAL

Association of Sedation Level, Delirium
and 28-Day Mortality: a COVID 19
Cohort Multicenter Study.

PRESENTADA POR

BERTA MONLEÓN LÓPEZ

DIRECTORES
DR. RAFAEL BADENES QUILES
DR. FABIO S TACCONE

Valencia
Mayo 2024





Association of Sedation Level, Delirium and 28-Day Mortality: a COVID 19 Cohort Multicenter Study.

BERTA MONLEÓN LÓPEZ

Valencia
Mayo 2024

INFORME DIRECTORS/AS, TUTOR/A PER A DIPÒSIT DE TESI

Director (es) / Codirector (es):

1.- Cognoms, Nom. BADENES QUILES, RAFAEL JOSE. N.I.F: 48306681B, Departament/Institut: DEPARTAMENTO CIRUGÍA Centre: UNIVERSITAT DE VALENCIA

2.- Cognoms, Nom. TACCONE, FABIO SILVIO. N.I.F: AX3245927, Departament/Institut: DEPARTMENT OF INTENSIVE CARE Centre: HOSPITAL ERASME

Tutor o tutora (si pertoca)

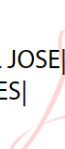
Cognoms, Nom. BADENES QUILES, RAFAEL JOSE .N.I.F: 48306681B, Departament/Institut: DEPARTAMENTO CIRUGÍA Centre: UNIVERSITAT DE VALENCIA

Com a director (a) /codirector (a), tutor(a) de la tesi doctoral 'Association of sedation level, delirium and 28-day mortality: a COVID 19 cohort multicenter study'

de D/D^a BERTA MONLEÓN LÓPEZ,

estudiant del programa de doctorat **3139 Medicina** (RD99/2011), de la Universitat de València, emeten informe **FAVORABLE** per a la realització del dipòsit i defensa de la tesi doctoral.

Data: 13 MAYO 2024

Signat: 
RAFAEL JOSE
BADENES|
QUILES
Digitally signed
by RAFAEL JOSE|
BADENES|QUILES
Date: 2024.05.13
19:10:59 +02'00'

Dr Rafael Badenes Quiles
(director y tutor)

Signat: 
Fabio Silvio
Taccone
Digitally signed by
Fabio Silvio Taccone
Date: 2024.05.14
09:55:38 +02'00'

Dr Fabio Silvio Taccone

ESCOLA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su dedicación y motivación constante.

A mis directores de tesis, por la orientación, la paciencia y la entrega.

A todos los colaboradores del estudio, por el esfuerzo de recoger datos en situaciones extremas.

A todo el personal sanitario y no sanitario que se enfrentó a lo desconocido durante la pandemia causada por el SARS-CoV-2.

Y, por último, a todos los pacientes que estuvieron ingresados por la COVID-19.

ABREVIATURAS

ABD: Acute Brain Dysfunction

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2

ANLS: lanzadera de lactato astrocito-neurona (ANLS).

AT2 angiotensina-2 (AT2).

ATP: Adenosín Trifosfato

BHE: Barrera Hematoencefálica

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

CCL-2: Quimiocina 2

CEIm: Comité Ético Investigación con Medicamentos

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades

DCA: Disfunción Cerebral Aguda

DE: Desviación Estándar

DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición)

DDS: Delirio Subsindrómico

e-CASH: Early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and Maximal Human care.

ECMO: Membrana de Circulación Extracorpórea

EEG: Electroencefalograma

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GCS: Glasgow Coma Scale

GLUT1: Glucose transporter 1

GLUT3: Glucose transporter 3

HTIC: Hipertensión intracraneal

HR: Hazard Ratio

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening

IL-1: Interleuquina 1

IL-6: Interleuquina 6

IL-8: Interleuquina 8

INCLIVA: Instituto de Investigación Sanitaria

IQR: Rango Intercuartílico

Kb: Kilobase

MAAS: Escala de Atención y Conciencia Plena
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds Ratio
PADIS: Pain, Agitation, Delirious, Imobility, Sleep Disruption
PEEP: Presión positiva teleespiratoria
RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale score
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
SAPS-II: Simplified Acute Physiology Score II.
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SAS: Sedation-Agitation Scale
SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SIFH: Hipótesis del Fallo de los Sistemas de Integración
SNC: Sistema Nervioso Central
SSCM: Society of Critical Care Medicine
STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TCA: Ácido tricarboxílico
TLR-4: Toll Like receptor 4
TNF: Factor de Necrosis Tisular
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UCIs: Unidades de Cuidados Intensivos
VFDs: Ventilator Free Days

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	COVID-19: Epidemiología.....	1
1.2.	COVID-19: Estructura viral	1
1.3.	COVID-19 en el ser humano	2
1.3.1.	Manifestaciones respiratorias:	3
1.3.2.	Manifestaciones neurológicas:	6
1.4.	DELIRIO	7
1.4.1.	Introducción.....	7
1.4.2.	Definición y Prevalencia	8
1.4.3.	Factores de Riesgo.....	10
1.4.4.	Fisiopatología	11
1.4.5.	Screening y diagnóstico del delirio	20
1.4.6.	Presentación clínica del delirio.....	23
1.4.7.	Fenotipos del delirio	24
1.4.8.	Relación entre delirio y COVID-19.....	24
1.4.9.	El delirio en la UCI.....	26
2.	HIPÓTESIS	37
3.	OBJETIVOS	39
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	41
4.1.	Diseño del estudio y selección de participantes	41
4.2.	Recogida de datos	43
4.3.	Objetivos.....	44
4.4.	Análisis Estadístico.....	45
4.5.	Financiación Económica.....	47
5.	RESULTADOS	49
6.	DISCUSIÓN	67
7.	LIMITACIONES.....	73
8.	IMPLICACIONES PRÁCTICAS	75
9.	CONCLUSIONS	77
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11.	ANEXOS	125

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Factores de riesgo de delirio. Tomado de Wilson, JE et al. ⁸¹	11
Figura 2. Fisiopatología del delirio. Tomada de Maldonado, J. ¹¹⁴	13
Figura 3. Metabolismo energético cerebral. Tomado de Wilson, JE et al. ⁸¹	15
Figura 4. Mecanismos inflamatorios en el delirio. Tomado de Wilson, JE et al. ⁸¹	19
Figura 5. Esquema mecanismos fisiopatológicos del delirio. Tomado de Wilson, JE et al. ⁸¹	20
Figura 6. Herramientas de uso común para cribado del delirio en diferentes escenarios. Tomado de Wilson, JE et al. ⁸¹	23
Figura 7. Evaluación del nivel de conciencia, RASS (The Richmond Agitation Sedation Scale). Tomado de Koftis K, et al. ¹⁷⁴	27
Figura 8. Escala CAM-ICU http://icudelirio.org/delirio/languages.html)	29
Figura 9. Prevención e intervenciones tempranas en el delirio en UCI. Tomado de Koftis K, et al. ¹⁷⁴	30
Figura 10. ABCDEF-R bundle para pacientes en ventilación mecánica. Figura adaptada de Chanques, G. et al. ²⁰⁵	32
Figura 11. Algoritmo de diagnóstico y recomendaciones de tratamiento del delirio. Adaptado del grupo de Stollings JL. et al. ²¹⁰	34
Figura 12. Diagrama de flujo del estudio. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹	51
Figura 13. Estado mental y soporte respiratoria durante el periodo de estudio de 21 días (n=2088). Tomado de Pun B, et al. ⁷¹	55
Figura 14. Diagrama en árbol de la probabilidad diaria de delirio. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹	57
Figura 15. Diagrama árbol de días vivo y libre de coma o delirio. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹	58
Figura 16. Comparación de pacientes fallecidos y vivos en el día 28 en función del nivel de sedación según la escala RASS.	59
Figura 17. Figura comparando mortalidad en función de si el paciente ha recibido sedación en algún momento o no, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con una p=0,000.....	60
Figura 18. Figura comparando valores de RASS de los pacientes vivos y fallecidos en el día 28 desde su ingreso en la UCI.	61

Figura 19. Porcentaje de pacientes en función de número de episodios de sedación profunda en el rango del coma (RASS -4/-5 o SAS=2 o 1)	61
Figura 20. El nivel de sedación asociado con la mortalidad en el día 28.....	62
Figura 21. Efecto sobre la mortalidad al disminuir la sedación un escalón en la escala de RASS.	65

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Características de las UCIs de los centros participantes en el estudio. Tomado de Pun B. et al. ⁷⁵	49
Tabla 2. Características de los pacientes. Tomado de Pun B, et al. ⁷⁵	52
Tabla 3. Datos de las entidades evaluadas. Tomado de Pun B, et al. ⁷⁵	54
Tabla 4. Análisis multivariable de la asociación de la profundidad del coma con la mortalidad al día 28.	63
Tabla 5. Análisis multivariable de la asociación de delirio con la mortalidad al día 28.	63
Tabla 6. Análisis multivariable de la asociación del tipo de delirio con la mortalidad al día 28.	64

SUMMARY

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, represents one of the most profound global health crises in recent history. Identified in December 2019 in Wuhan, China, the virus rapidly spread across continents, overwhelming healthcare systems and creating unprecedented disruptions in public health, economic stability, and social norms. Declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, COVID-19 has since affected over 770 million people worldwide, claiming nearly 7 million lives by December 2023. Beyond its devastating death toll, the pandemic revealed vulnerabilities in healthcare systems, reshaping clinical practices and research priorities in the field of critical care.

The Early Stages of the Pandemic

Initially, COVID-19 was primarily recognized as a respiratory disease, characterized by fever, dry cough, and difficulty breathing. Early reports described clusters of patients presenting with atypical pneumonia in Wuhan, linked to a seafood market. As cases surged globally, it became evident that the virus exhibited a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from asymptomatic infections to severe multi-organ dysfunction. The disease's severity is disproportionately higher among elderly individuals and those with comorbidities such as hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. The pandemic's rapid progression exposed significant gaps in public health preparedness, including shortages of personal protective equipment (PPE), ICU beds, and ventilators. These challenges necessitated an urgent re-evaluation of clinical protocols, particularly for managing critically ill patients requiring intensive care.

Virology and Pathogenesis of SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 is a novel beta coronavirus with structural similarities to the viruses responsible for SARS (2003) and MERS (2012). Its defining characteristic is the spike protein, which facilitates entry into host cells by

binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. ACE2 receptors are expressed in multiple tissues, including the lungs, heart, kidneys, and central nervous system (CNS), contributing to the virus's ability to cause multi-organ involvement.

After binding to ACE2, the virus enters host cells and hijacks their machinery for replication. This process triggers a robust immune response, including the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). In severe cases, this hyperinflammatory state leads to a cytokine storm, characterized by widespread endothelial damage, vascular leakage, and thrombogenesis. These mechanisms underlie many of the severe complications associated with COVID-19, including acute respiratory distress syndrome (ARDS), coagulopathies, and systemic organ failure.

Multi-Organ and Neurological Complications

Although SARS-CoV-2 primarily targets the respiratory system, its effects extend far beyond the lungs. ARDS, a hallmark complication in severe COVID-19 cases, is caused by diffuse alveolar damage, capillary leak, and pulmonary edema. Patients with ARDS often require prolonged mechanical ventilation, which introduces its own set of risks, including ventilator-associated pneumonia and neuromuscular weakness.

The virus's impact on the cardiovascular and renal systems is also well-documented. Myocardial injury, arrhythmias, and acute kidney injury are common, particularly in critically ill patients. These complications result from a combination of direct viral effects, systemic inflammation, and microvascular thrombosis.

Neurological manifestations, initially underappreciated, have emerged as critical features of severe COVID-19. Symptoms range from mild (headaches, dizziness) to severe (encephalopathy, cerebrovascular events, seizures).

Delirium, a frequent and serious complication in ICU patients, has gained particular attention due to its prevalence and prognostic significance.

Hypoactive delirium, characterized by lethargy and reduced responsiveness, is often underdiagnosed but associated with worse outcomes compared to hyperactive or mixed subtypes.

Delirium in ICU Patients

Delirium, defined as an acute disturbance in attention, awareness, and cognition, is a common complication in critically ill patients, affecting up to 80% of those who require mechanical ventilation. Its pathogenesis in COVID-19 involves multiple factors, including:

- **Direct Viral Effects:** SARS-CoV-2 may invade the CNS through hematogenous spread or retrograde axonal transport via the olfactory nerve, causing neuroinflammation.
- **Hypoxemia:** Reduced oxygen delivery to the brain exacerbates neuronal injury and dysfunction.
- **Systemic Inflammation:** Elevated cytokine levels disrupt the blood-brain barrier, allowing inflammatory mediators to infiltrate the CNS.
- **Sedation Practices:** Excessive sedation, often necessary for mechanical ventilation, impairs normal cognitive function and increases the risk of prolonged delirium.

The consequences of delirium extend beyond the ICU. It is a significant predictor of increased mortality, prolonged hospital stays, and long-term cognitive impairment, collectively known as post-intensive care syndrome (PICS). Effective delirium management is therefore crucial for improving both short- and long-term outcomes in critically ill patients.

Sedation Practices in ICU Management

Sedation is a fundamental component of ICU care, particularly for patients requiring invasive mechanical ventilation. It facilitates patient-ventilator synchrony, reduces agitation, and alleviates discomfort during invasive procedures. However, the depth and duration of sedation have profound implications for patient outcomes. Deep sedation, typically defined by Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) scores of -4 to -5, is associated with delayed recovery, prolonged mechanical ventilation, and higher mortality rates. During the COVID-19 pandemic, sedation practices were heavily influenced by the need to minimize aerosol-generating procedures and maintain ventilator compliance. Resource limitations and the high volume of critically ill patients

further complicated sedation management, leading to variability in practices across ICUs. While deep sedation was often employed as a pragmatic solution, its potential to exacerbate complications such as delirium necessitates careful re-evaluation.

The Interplay Between Sedation, Delirium, and Mortality

The relationship between sedation and delirium is complex and multifactorial. Excessive sedation disrupts neurotransmitter pathways, alters sleep-wake cycles, and impairs synaptic plasticity, increasing the risk of acute brain dysfunction. Conversely, delirium may necessitate deeper sedation to manage agitation and prevent self-extubation, creating a feedback loop that worsens neurological outcomes. This interplay underscores the need for balanced sedation protocols that prioritize patient safety while minimizing the risks of cognitive impairment.

Objectives and Relevance of the Study

This study aims to investigate the associations between sedation depth, delirium incidence, and 28-day mortality in critically ill COVID-19 patients. By analyzing data from 69 ICUs across 14 countries, it seeks to provide robust evidence on how sedation practices influence outcomes and the mediating role of delirium.

1. **Primary Outcome:** The primary objective was to determine the association between deep sedation levels (defined as RASS scores of -4 or -5, SAS scores of 2 or 1, or MAAS scores of 0 or 1) and mortality on day 28 of ICU admission.
2. **Secondary Outcomes:** Secondary objectives included assessing the association between delirium presence during ICU stay and mortality at day 28. Additionally, the study examined the potential protective effect of a one-point reduction in sedation level, investigating whether this adjustment could reduce 28-day mortality risk.

The findings are intended to inform evidence-based protocols for sedation and delirium management, addressing critical gaps in ICU care during pandemics. Beyond its immediate implications for COVID-19, this research contributes to the broader field of critical care, offering insights applicable to other conditions requiring intensive care. The study's results have the potential to shape global guidelines, improve ICU practices, and enhance patient outcomes, particularly in resource-constrained settings.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Setting

This study employed a multicenter, prospective cohort design to explore the associations between sedation depth, delirium incidence, and 28-day mortality in critically ill COVID-19 patients. Data were collected from 69 intensive care units (ICUs) across 14 countries, reflecting a diverse range of healthcare systems and practices. Participating centers were selected based on their ability to meet the inclusion criteria and contribute to a standardized data collection protocol. This diversity ensured the generalizability of the findings across different resource settings.

The study was conducted between January 20 and April 28, 2020, during the early stages of the COVID-19 pandemic, when ICU capacities were strained, and clinical protocols were rapidly evolving. This context provided a unique opportunity to evaluate sedation and delirium practices under real-world pandemic conditions.

Study Population

The study targeted adult patients (≥ 18 years) admitted to the ICU with confirmed SARS-CoV-2 infection, diagnosed through reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Eligibility criteria required patients to have been admitted for severe respiratory failure or other complications necessitating ICU care. Exclusion criteria included:

1. Patients who were on palliative care or had pre-existing terminal illnesses unrelated to COVID-19.

2. Patients who died within 24 hours of ICU admission, as their outcomes were unlikely to reflect the influence of sedation or delirium.
3. Individuals discharged against medical advice or transferred out of the ICU for non-medical reasons.

A total of 4,530 patients were initially screened, of which 2,088 met the inclusion criteria and were enrolled in the study. This careful selection process minimized confounding factors and ensured the reliability of the findings.

Data Collection Procedures

Data were collected prospectively using a standardized electronic case report form (eCRF) developed specifically for this study. The eCRF included modules for patient demographics, comorbidities, sedation practices, delirium assessments, and clinical outcomes. ICU staff received detailed training on the data collection protocol to ensure consistency and accuracy.

Key variables included:

- **Demographic and Baseline Data:** Age, sex, body mass index (BMI), and pre-existing conditions such as hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases.
- **Sedation Practices:** Type and dosage of sedative agents, daily RASS scores, and duration of sedation.
- **Delirium Assessments:** Presence and subtype of delirium, assessed daily using the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).
- **Clinical Outcomes:** Primary endpoint (28-day mortality) and secondary endpoints (ICU length of stay, ventilator-free days, and coma-free days).

Sedation Depth and Monitoring

Sedation depth was evaluated daily using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), a validated tool widely used in ICU settings. Deep sedation was defined as RASS scores of -4 to -5, indicating unresponsiveness to verbal stimuli. Sedative agents were categorized into benzodiazepines, propofol, dexmedetomidine, and others. The choice of sedative was recorded along with any adjustments made during the ICU stay.

To ensure reliability, sedation depth assessments were performed by trained ICU staff at predefined intervals, typically every 4 hours or as clinically indicated.

Delirium Assessment and Classification

Delirium was assessed using two validated tools:

1. **CAM-ICU:** A bedside tool designed to detect acute cognitive changes and attention deficits. It provides a binary (positive/negative) outcome for delirium presence.
2. **ICDSC:** A more detailed checklist scoring system that quantifies delirium severity and classifies it into subtypes (hyperactive, hypoactive, or mixed).

Delirium assessments were conducted daily by trained nurses or physicians. For consistency, standardized training sessions were provided to all assessors before the study's initiation.

Statistical Analysis

The study employed a robust statistical framework to evaluate the relationships between sedation depth, delirium, and patient outcomes:

1. **Descriptive Statistics:** Summaries of baseline characteristics, sedation practices, and delirium incidence were presented using means, medians, and interquartile ranges (IQRs) for continuous variables, and proportions for categorical variables.
2. **Inferential Analysis:**
 - Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Cox proportional hazards models to assess the impact of sedation depth and delirium on 28-day mortality.
 - Multivariable models adjusted for potential confounders, including age, comorbidities, severity of illness (SAPS II scores), and use of vasopressors.
3. **Subgroup Analyses:** Stratified analyses were conducted based on age groups, sedative type, and delirium subtypes to explore differential impacts.

4. **Interaction Terms:** These were included in the models to examine whether the effects of sedation depth varied by delirium presence. Analyses were performed using R statistical software (version 4.0), with a significance threshold set at $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study adhered to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review boards (IRBs) or ethics committees of all participating centers. Informed consent was obtained from patients or their legal representatives when possible. In cases where consent could not be obtained due to the patient's condition, a waiver of consent was approved by the respective IRB.

Data privacy was strictly maintained, with all patient information anonymized before analysis. The centralized eCRF ensured secure data handling and compliance with international data protection standards.

Challenges and Limitations

Conducting this study during the COVID-19 pandemic posed several logistical and methodological challenges:

1. **Resource Constraints:** Overwhelmed ICUs and limited staffing affected the consistency of data collection in some centers.
2. **Rapidly Changing Protocols:** The dynamic nature of pandemic guidelines necessitated flexibility in study protocols, potentially introducing variability.
3. **Generalizability:** While the multicenter design enhanced the study's applicability, differences in regional practices and resources may limit the uniformity of findings.

Efforts were made to mitigate these challenges through centralized training, rigorous quality control measures, and frequent communication with participating centers

RESULTS

Patient Demographics and Baseline Characteristics

The study included 2,088 critically ill COVID-19 patients admitted to 69 ICUs across 14 countries. The median age of the patients was 64 years (IQR 54–71), with 48% of patients aged over 65 years, reflecting the increased severity of COVID-19 in older populations. Male patients comprised 62% of the cohort, consistent with previous reports showing higher susceptibility and worse outcomes in men, potentially linked to differences in immune responses and comorbidity prevalence.

The burden of comorbidities in this population was substantial. Hypertension was the most prevalent (67%), followed by diabetes mellitus (42%) and cardiovascular disease (35%). Chronic kidney disease and obesity were also notable contributors, highlighting the interplay between these conditions and the systemic complications of COVID-19. The median Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) was 40 (IQR 30–53), underscoring the severity of illness upon ICU admission.

At the time of admission, 66.9% of patients required invasive mechanical ventilation due to severe hypoxemia or respiratory distress. Non-invasive ventilation was used in 20.3%, while high-flow nasal cannula therapy was provided to 12.8%. Additionally, 23% of the cohort required vasopressor support due to hemodynamic instability, indicating multi-organ involvement.

Sedation Practices

Sedation was a cornerstone of management for the majority of patients in this study, given the high prevalence of mechanical ventilation. Sedation depth was assessed daily using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Deep sedation, defined as RASS scores of -4 to -5, was prevalent in 74.3% of patients during their ICU stay, with a median duration of 4 days (IQR 2–7).

The choice of sedative agents varied across participating centers, influenced by local protocols and resource availability. Benzodiazepines were the most commonly used sedatives, administered in 48% of cases, reflecting their accessibility and historical preference in ICU settings. Propofol, a short-acting sedative, was used in 34% of patients, particularly in high-resource settings.

Dexmedetomidine, known for its sedative and analgesic properties with minimal respiratory depression, was used in 14% of cases, primarily in centers with advanced critical care resources.

Delirium Incidence and Subtypes

Delirium, a hallmark of acute brain dysfunction, was documented in 54.9% of the cohort. The median duration of delirium was 3 days (IQR 2–6). Delirium subtypes were classified as follows:

- **Hypoactive Delirium:** Representing 44% of cases, characterized by lethargy, reduced responsiveness, and minimal interaction. This subtype was challenging to detect and often underdiagnosed.
- **Mixed Delirium:** The most common subtype, observed in 54% of cases, involved alternating periods of hypoactive and hyperactive states.
- **Hyperactive Delirium:** The least frequent, accounting for 1.6% of cases, manifested as agitation and psychomotor hyperactivity, often requiring immediate intervention.

Patients who experienced delirium were more likely to have been exposed to prolonged deep sedation (HR 1.92, 95% CI 1.50–2.46, $p < 0.001$). The use of benzodiazepines was particularly associated with delirium (HR 2.31, 95% CI 1.78–3.00, $p < 0.001$), whereas dexmedetomidine demonstrated a protective effect, reducing the incidence and duration of delirium.

Mortality Outcomes

The primary outcome, 28-day mortality, was observed in 28.8% of the cohort. The mortality rate was significantly higher among patients exposed to deep sedation (RASS -4,-5) (HR 9.418, 95% CI 6.396–13.869, $p < 0.001$) compared to those managed with lighter sedation. Delirium also emerged as an independent predictor of mortality, with an HR of 1.41 (95% CI 1.086–1.859, $p = 0.01$). Among delirium subtypes, hypoactive delirium was particularly associated with increased mortality (HR 2.066, 95% CI 1.444–2.955, $p < 0.001$), emphasizing its prognostic significance.

It was proved the protective effect against mortality at day 28 of a one-point reduction in sedation level, with a reduction in mortality when sedation was

reduced by one point on the RASS scale (HR 0.89 (CI 0.838-0.950) with a p 0.000).

ICU Length of Stay

The median ICU length of stay was 12 days (IQR 8–21), with survivors experiencing shorter stays (median 9 days, IQR 7–15) compared to non-survivors (median 17 days, IQR 12–27). Prolonged ICU stays were correlated with deeper sedation levels and extended durations of mechanical ventilation. Lighter sedation regimens were associated with earlier extubation and reduced ICU dependency.

Days Alive and Free of Mechanical Ventilation

Patients achieved a median of 5.0 days (IQR 0.0–14.0) alive and free of mechanical ventilation within the first 28 days of ICU admission. Lighter sedation (RASS scores closer to -2 or -3) was significantly associated with more ventilator-free days compared to deep sedation. This finding aligns with the hypothesis that reducing sedation depth facilitates respiratory recovery and decreases the likelihood of ventilator-associated complications.

Subgroup Analyses

Detailed subgroup analyses provided further insights:

- **Age Stratification:** Older patients (>70 years) exhibited higher mortality rates and longer durations of delirium. This age group was also more susceptible to sedation-related complications, underscoring the need for individualized care.
- **Sedative Regimens:** Benzodiazepine-based sedation was associated with a 32% increase in delirium duration compared to dexmedetomidine. Dexmedetomidine was linked to shorter delirium episodes, fewer days of mechanical ventilation, and improved survival rates.

Coma-free days and discharge rates

Secondary analyses focused on factors influencing coma-free days and discharge rates:

- Patients with lighter sedation were more likely to be discharged alive within 28 days.
- Deep sedation was independently associated with increased ICU length of stay and delayed recovery, even after controlling for confounding variables such as illness severity and comorbidities.

Regional Variability in Practices

The study highlighted notable regional differences in sedation practices and outcomes:

- ICUs in high-resource settings were more likely to implement evidence-based protocols, leading to better overall outcomes.
- Resource-limited settings, constrained by medication availability and staffing shortages, demonstrated higher reliance on benzodiazepines and greater variability in sedation depth, contributing to higher mortality and prolonged ICU stays.

Trends Observed During the Pandemic

The COVID-19 pandemic created unique challenges for ICU care, including resource constraints, overwhelmed healthcare systems, and rapidly evolving clinical guidelines. These factors influenced sedation practices, often necessitating deeper sedation to ensure ventilatory compliance. However, the findings of this study underscore the need to balance immediate clinical requirements with long-term outcomes, advocating for adaptable sedation strategies during future health crises.

DISCUSSION

Summary of Key Findings

This study elucidates the significant relationships between sedation depth, delirium, and mortality in critically ill COVID-19 patients. Deep sedation, defined by RASS scores of -4 to -5, was strongly associated with an increased risk of 28-day mortality. Additionally, patients experiencing delirium, especially the hypoactive subtype, demonstrated worse outcomes, including prolonged ICU

stays and higher mortality rates. These findings not only align with existing critical care literature but also shed light on the unique challenges posed by COVID-19 in ICU settings.

Mechanisms Linking Sedation, Delirium, and Poor Outcomes

The interplay between sedation and delirium is rooted in their shared physiological pathways and clinical implications. Sedatives modulate GABAergic and dopaminergic pathways, which are central to maintaining wakefulness and cognitive function. Excessive sedation disrupts these pathways, leading to a reduced arousal threshold, impaired synaptic activity, and heightened risk of acute brain dysfunction.

In the context of COVID-19, systemic inflammation plays an exacerbating role. Cytokines such as IL-6 and TNF- α , elevated in severe cases, penetrate the blood-brain barrier, triggering neuroinflammation and microglial activation. Deep sedation may amplify these effects by impairing ventilatory drive and exacerbating hypoxemia, which further damages neuronal tissue. Together, these mechanisms create a feedback loop where sedation deepens neurological impairment, increasing susceptibility to delirium and prolonging recovery.

Clinical Implications for Sedation Practices

The findings underscore the need to reassess sedation protocols in critically ill patients. Deep sedation, although necessary in specific scenarios such as ARDS management, should be carefully titrated to avoid unintended complications. Key recommendations include:

1. **Dynamic Sedation Adjustment:** Protocols emphasizing regular sedation assessment and interruption can help maintain optimal levels. For example, daily sedation vacations, paired with spontaneous breathing trials, can reduce ventilator dependence and mitigate delirium risk.
2. **Non-Benzo Sedatives:** Benzodiazepines, frequently associated with prolonged delirium episodes, should be replaced with alternatives such as dexmedetomidine or propofol where feasible. Dexmedetomidine, in

particular, offers neuroprotective benefits and minimal respiratory depression.

3. **Personalized Sedation Approaches:** Sedation regimens should be individualized based on patient factors such as age, comorbidities, and baseline cognitive function. For instance, elderly patients or those with pre-existing dementia require lighter sedation and closer monitoring due to their increased vulnerability.

Delirium as a Critical Prognostic Indicator

Delirium is a well-established marker of poor prognosis in ICU settings, and this study reinforces its significance in the context of COVID-19. Hypoactive delirium, in particular, emerged as an independent predictor of mortality, underscoring the need for enhanced detection and intervention strategies. While hyperactive delirium presents overt symptoms such as agitation, hypoactive delirium is often characterized by subtle changes, such as lethargy or reduced interaction, leading to underdiagnosis in busy ICU environments. To improve outcomes, routine use of validated tools like the CAM-ICU and ICDSC is essential. Additionally, integrating non-pharmacological interventions—such as maintaining sleep-wake cycles, minimizing nighttime disturbances, and promoting early mobility—can significantly reduce delirium incidence and severity.

Resource Variability and its Impact on Sedation Practices

This study revealed significant regional variability in sedation practices, influenced by resource availability and clinical culture. ICUs in high-resource settings were more likely to employ sedation strategies aligned with evidence-based guidelines, such as the use of dexmedetomidine and protocolized sedation. Conversely, resource-limited settings relied heavily on benzodiazepines due to cost constraints and limited availability of alternative agents.

Addressing these disparities requires global collaboration. Initiatives such as pooled procurement of critical care drugs and subsidized training programs for healthcare workers in low- and middle-income countries could help bridge this gap. Furthermore, international guidelines should emphasize adaptable

frameworks that allow resource-constrained ICUs to implement best practices within their limitations.

Advancing Delirium Detection and Management

Delirium remains underrecognized, particularly in its hypoactive form.

Technological advancements offer promising solutions. For instance, artificial intelligence (AI)-driven tools capable of analyzing patient data in real-time could revolutionize delirium detection. These tools could incorporate physiological markers such as heart rate variability, EEG patterns, and oxygen saturation trends to identify early signs of brain dysfunction.

Beyond detection, targeted interventions are critical. Family involvement, even through virtual means during restricted visitation periods, has shown to reduce stress and improve cognitive outcomes in ICU patients. Similarly, cognitive stimulation therapies, when integrated into daily ICU routines, can enhance neurological recovery and shorten delirium duration.

Implications for Global ICU Protocols

The COVID-19 pandemic has highlighted the need for standardized ICU protocols that prioritize patient safety while accommodating the challenges of resource variability. Protocols should incorporate evidence-based practices, such as lighter sedation targets and delirium prevention bundles like the ABCDEF framework. This bundle emphasizes Assessment, Breathing trials, Choice of sedation, Delirium monitoring, Early mobilization, and Family engagement as core elements of ICU care.

During pandemics, flexible protocols tailored to crisis conditions are essential. For instance, simplified delirium screening tools or modified sedation regimens may be necessary when healthcare systems are overwhelmed. By documenting the successes and challenges faced during COVID-19, the critical care community can develop resilient frameworks for future global health emergencies.

Future Research Directions

Building on the insights provided by this study, several areas warrant further investigation:

1. **Long-Term Impacts:** Understanding the cognitive, emotional, and physical sequelae of delirium and deep sedation post-ICU discharge is crucial for developing comprehensive rehabilitation programs.
2. **Biomarkers for Personalized Care:** Identifying biomarkers predictive of sedation-related complications or delirium susceptibility could enable targeted interventions.
3. **Innovative Sedatives:** Exploring novel sedatives with fewer adverse effects, such as orexin receptor antagonists, may expand the options for safer ICU sedation.
4. **Cost-Effectiveness Analysis:** Comparative studies analyzing the cost-effectiveness of various sedation regimens could guide resource allocation, particularly in low-resource settings.

Bridging the Gap Between Research and Practice

While this study provides robust evidence of the risks associated with deep sedation and delirium, translating these findings into practice remains a challenge. Disseminating knowledge through professional organizations, such as the SCCM and ESICM, is critical for driving clinical change. Moreover, involving frontline healthcare workers in protocol development ensures practicality and fosters adherence. Regular feedback loops between researchers and clinicians can refine protocols and align them with evolving patient needs.

Rehabilitation and Survivorship

Finally, this study underscores the importance of long-term survivorship care. Post-intensive care syndrome (PICS), encompassing cognitive impairments, physical disabilities, and emotional distress, affects a significant proportion of ICU survivors. Establishing multidisciplinary post-ICU rehabilitation teams can enhance recovery trajectories, improving quality of life and reducing long-term healthcare costs.

CONCLUSIONS

- Acute brain dysfunction (ABD) encompasses delirium and coma.
- ABD is more common in critically ill patients with SARS-CoV-2 than in those without SARS-CoV-2.
- Both delirium and deep coma (RASS -4/-5) are associated with an increased mortality at day 28.
- Among the three types of delirium, hypoactive delirium is the one associated with increased mortality.
- Deep sedation (RASS -4/-5) is associated with higher mortality.
- Decreasing sedation by one step within the RASS scale is a statistically significant protective factor against mortality.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. COVID-19: Epidemiología

La primera vez que se informó sobre el origen de la reciente pandemia que afectó al mundo entero fue en diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China. Se presentó como casos de neumonía severa en pacientes que tenían conexiones epidemiológicas con el mercado de pescado de la ciudad de Wuhan.^{1,2}

Investigadores de Shanghai y Sidney identificaron el agente causante de las neumonías, de origen desconocido hasta entonces, que obligaba a un número significativo de pacientes a ingresar en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tras desarrollar un SDRA³. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) y pertenece a la familia beta CoV-2 ⁴.

El 22 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el nombre para la enfermedad causada por el SARS-CoV-2: 'CoV disease' (COVID19), y exactamente un mes después, el 11 de marzo, fue declarada la pandemia. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus causante de una afectación severa en el ser humano que se haya diseminado globalmente en las últimas dos décadas ⁵.

Según los datos actualizados de la página web de la OMS, en diciembre de 2023 se habían confirmado un total de 772 838 745 casos con casi 7 millones de fallecidos a causa directa del COVID-19 o sus complicaciones.

EL 5 de julio de 2023 se publicó la Orden SND/726/2023, con el Acuerdo del Consejo de Ministros de 4 de julio de 2023 por la que se declaró la finalización de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID19 y se dejaron de notificar nuevos casos de infección por SARS-CoV-2.

1.2. COVID-19: Estructura viral

Los coronavirus tienen una estructura envuelta en forma esférica con un diámetro de 100-160nm. La característica más notable de estos virus son las espículas proyectadas desde su superficie, que miden de 9 a 12nm. Los coronavirus tienen uno de los genomas más grandes identificados hasta el

momento, con aproximadamente 30 kilobase (kb) de genomas. El genoma está empaquetado dentro de una cápside de forma helicoidal por la proteína N (nucleocápside). La espícula es el principal determinante de la virulencia en el huésped y del tropismo tisular ^{6,7}.

El coronavirus tiene 4 proteínas estructurales: S, N, M y E que le permiten la entrada a la célula del huésped ^{8,9}. La proteína S está muy glicosilada, la M está presente como un dímero en el virión que mantiene su forma y la proteína E es una proteína transmembrana con un canal de iones que juega un papel significativo en la patogénesis del virus, ya que promueve la liberación del virus desde la célula infectada en el huésped ¹⁰. Tras la entrada del virus en el citoplasma celular, tiene lugar la replicación, transcripción y traslación de las proteínas estructurales del virus, incluyendo la M, E y N, y son liberadas por el sistema de exocitosis. La proteína S es la encargada de permitir la fusión de células infectadas formando un gran engranaje de estas células que pasan desapercibidas a los anticuerpos específicos virales. Esto es lo que permite la propagación del virus dentro de un organismo infectado ¹¹. Se piensa que los murciélagos son el reservorio natural para el SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos fuimos infectados del virus a través de un intermediario como el pangolín ^{12,13}.

1.3. COVID-19 en el ser humano

La transmisión del virus ocurre primariamente a través de la vía respiratoria en forma de gotas respiratorias. Puede ocurrir la transmisión por aerosoles, aunque no está claro el porcentaje de transmisión por esta vía en humanos. Se ha estimado que de un 48% a un 62% de las transmisiones ocurren a través de personas infectadas asintomáticas ¹⁴.

El nuevo SARS-CoV-2 también utiliza el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como lo hace el SARS-CoV original para facilitarse la entrada en la célula del huésped y provocar la inhibición de estos receptores, además de aumentar la producción de angiotensina-2 (AT2). Este aumento en la producción de AT2 incrementa la permeabilidad vascular pulmonar. Aproximadamente, el 83% de los receptores ACE2 se expresan en la superficie luminal del epitelio de las células alveolares (neumocitos) tipo II, convirtiéndose estos en el reservorio

primario de la invasión viral. Una de las causas de afectación multiorgánica de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es la alta presencia de estos receptores en tejidos extra-pulmonares como son, el riñón, corazón, endotelio o intestino¹⁵. Además, también se ha reportado la presencia específica del receptor de la ACE2 en neuronas y células gliales, convirtiéndose también en un objetivo claro del SARS-CoV2 aclarando relativamente el neurotropismo del virus ¹⁶⁻²¹.

Hallazgos anatomopatológicos de un pulmón en un paciente diagnosticado de SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) mostró un daño difuso alveolar con presencia de exudado fibromixóide, edema pulmonar, descamación de neumocitos y formación de membranas hialinas ²².

Se han descrito también casos de coagulopatía por consumo, en algunos casos fulminante, en aquellos pacientes con afectación severa por infección del SARS-CoV-2. Un estudio de China reporta hasta un 71% de pacientes que cumplían los criterios de coagulación intravascular diseminada^{23,24}. Además, se piensa que el tejido pulmonar inflamado junto con la afectación endotelial resulta en la formación de microtrombos, contribuyendo a la alta incidencia de complicaciones trombóticas que sufren los pacientes en estado crítico, como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o isquemia arterial aguda ²⁵.

Ha sido ampliamente estudiada la afectación del SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio, debido a alta presencia del receptor ECA2 en los neumocitos tipo II en los pulmones.

1.3.1. Manifestaciones respiratorias:

Los pacientes infectados por el virus comienzan con síntomas parecidos a la gripe, como son fiebre, tos, congestión nasal y fatiga^{26,27}. A medida que la infección progresa, los pacientes pueden comenzar con disnea y síntomas compatibles con una neumonitis viral como una saturación periférica de oxígeno baja y linfopenia, asociado a opacidades alveolares bilaterales en la radiografía de tórax ^{26,27}. La progresión de la enfermedad desemboca en un daño pulmonar agudo denominado Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) ²⁸. Ashbaugh D et al. describió en 1967 que el SDRA estaba caracterizado por hipoxemia y presencia de infiltrados bilaterales en las pruebas de imagen. Sigue sin haber un método diagnóstico considerado gold standard, por lo que actualmente se siguen los criterios diagnósticos que se alcanzaron en la reunión

en Berlín en 2011 por la Sociedad Europea de Intensivos, denominados la 'Definición de Berlín' ²⁹. De forma resumida, los criterios diagnósticos son los siguientes ²⁹:

- 1) Inicio agudo de los síntomas respiratorios
- 2) Presencia de infiltrados bilaterales en las pruebas de imagen cuyo origen no puede justificarse únicamente por patología cardíaca o sobrecarga de fluidos.
- 3) Hipoxemia (categorizada a su vez en función de gravedad según valores PaO₂/FiO₂).

Desde el punto de vista anatomopatológico, el SDRA se caracteriza por daño inflamatorio agudo y difuso asociado a un aumento de la permeabilidad vascular, acompañado de una compliance pulmonar reducida produciendo un compromiso en el intercambio gaseoso provocando la hipoxemia ³⁰.

En función del grado de afectación, el intercambio gaseoso puede llegar a verse significativamente comprometido, necesitando el paciente de ventilación mecánica invasiva, e incluso, de una membrana de oxigenación extracorpórea³¹. Describiendo el daño a nivel histopatológico de la mayoría de los casos afectados por el SARS-CoV-2, Katzenstein et al.³² lo describe como daño difuso alveolar. Consiste en un daño permanente a las células del endotelio capilar y del epitelio alveolar por una fuga constante de un fluido rico en proteínas hacia el intersticio y espacio alveolar, culminando con la formación de membranas hialinas y, eventualmente, trombos intracapilares³³. Este escenario se traduce en un compromiso al equilibrio del surfactante alveolar provocando un colapso de este con el consecuente empeoramiento alveolar ³⁴.

Todos estos cambios fisiopatológicos ocurren cuando el virus se ha unido con el receptor ECA2 y con los TLR (toll like receptors) de los neumocitos ³⁵. Esta unión genera la activación del sistema inmune del huésped induciendo el reclutamiento de células inflamatorias con la consecuente producción de citoquinas proinflamatorias, así como la maduración de células dendríticas ³. Además, debido a la rápida replicación del genoma viral, el sistema inmune está siendo constantemente activado y culmina con una respuesta descontrolada y exacerbada a la infección que acaba con la muerte de las células del huésped³⁶.

Se pueden diferenciar dos fases dentro de la infección viral. La primera corresponde a una fase exudativa caracterizada por la formación de las membranas hialinas tras la polimerización de la fibrina y células inflamatorias provenientes del plasma filtrado al espacio alveolar e intersticial^{37,38}. La fase proliferativa, correspondiente a la segunda fase, se distingue por una proliferación exacerbada de fibroblastos y miofibroblastos que pueden formar una neumonía fibrosante que acaba por generar una fibrosis permanente, así como metaplasia de los neumocitos escamosos y proliferación de células gigantes multinucleadas^{37,39-42}. Se han descrito también eventos trombóticos en arteriolas de pequeño tamaño en el pulmón en esta fase debido a, entre otras cosas, trampas extracelulares de neutrófilos, como lo describe Fuchs T et al.⁴³ y como también ha sido descrito en autopsias realizadas en pacientes COVID-19^{44,45}.

En los estudios referenciados, los hallazgos anatomopatológicos comunes en los pacientes con SARS-CoV-2 son:

- 1) Edema alveolar
- 2) Descamación de células epiteliales alveolares
- 3) Infiltración alveolar a intersticial de células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos)
- 4) Membranas hialinas

Además, dos autores reportan en sus autopsias la presencia de hemofagocitosis y metaplasia de células escamosas^{41,42}.

El SARS-CoV-2 parece afectar a la regulación de la perfusión pulmonar, provocando alteraciones anatómicas y funcionales (pérdida de la vasoconstricción hipóxica, vasoplejia o hiperemia inflamatoria) que empeoran la perfusión de ese pulmón⁴⁶⁻⁴⁸.

La forma grave de la enfermedad asociada al tratamiento de soporte como la ventilación mecánica o la resucitación tras situación de shock, aumenta el daño pulmonar disminuyendo la compliance y el volumen pulmonar⁴⁹, asemejándose más a los fenotipos clínicos del SDRA causado por otros mecanismos (sepsis bacteriana, shock hemorrágico o trauma grave), concluyendo con la fibrosis pulmonar, neumonía organizativa y depósitos de fibrina^{46,50-52}.

A pesar de los estudios realizados y avances en el campo del SARS-CoV-2, los mecanismos fisiopatológicos responsables de desencadenar el SDRA secundario a una infección viral no están claramente definidos.

1.3.2. Manifestaciones neurológicas:

Fue una vez inmersos en la pandemia cuando el personal sanitario advirtió de las complicaciones neurológicas, incluyendo en este apartado patologías como: coma, obnubilación, isquemia, agitación, encefalitis o alteraciones en el sistema nervioso periférico, entre otros, que caracterizaban la fase aguda de la infección. Hasta entonces, era bien conocida la cefalea como un signo clínico muy típico en pacientes infectados por el SARS-CoV-2⁵³. Un estudio retrospectivo de 214 pacientes en un hospital de Wuhan, China, encontró que un 46.4% de los pacientes con COVID-19 presentaban manifestaciones neurológicas. Los síntomas relacionados con el sistema nervioso central aparecían en el 24.8%, en el sistema nervioso periférico en un 8.9% y una afectación muscular en un 10.7% de los pacientes. En este grupo de pacientes la afectación neurológica más frecuente fue mareo (16.8%) y cefalea (13.1%). Aquellos pacientes con una afectación del virus más grave presentaban más manifestaciones neurológicas que aquellos con una presentación de la infección más leve, 45.5% vs. 30.2% respectivamente, incluyendo enfermedad cerebrovascular (5.7% vs. 0.8% respectivamente), alteración del nivel de conciencia (14.8% vs. 2.4%) y afectación muscular (19.3% vs. 4.8%)⁵³.

Estas manifestaciones se creen que son o consecuencia directa de la infección viral del tejido nervioso o una consecuencia indirecta de la activación del sistema inmune y toda su patogénesis. Se han reportado afectaciones que están claramente relacionadas con la respuesta inmune al virus, como son el Síndrome de Guillain Barre, encefalitis inmune post-infecciosa, vasculitis del sistema nervioso central y mielitis⁵⁴⁻⁶¹. Esto ya ha sido descrito previamente relacionado con otros virus, incluidos los coronavirus ya conocidos y pueden responder simplemente a una infección viral cualquiera e incluso, a las vacunas^{62,63}.

En Nueva York realizaron un estudio de cohortes prospectivo con un número elevado de pacientes (N=4491), y la alteración neurológica más frecuente que requirió atención por parte de un neurólogo fue una encefalopatía tóxico-metabólica (51%), seguida de accidente cerebrovascular (14%), convulsiones

(12%) y lesión cerebral hipóxico-isquémica en el 11% de los pacientes estudiados. El tiempo medio entre la aparición del primer síntoma por COVID-19 y el inicio de la clínica neurológica fue de 2 días (IQR 0-13)⁶⁴.

En otro estudio retrospectivo de 509 pacientes se detectó un aumento en la mortalidad en aquellos pacientes que habían sufrido de afectación neurológica en cualquier momento del transcurso de la enfermedad ⁶⁵.

El delirio, catalogado como una afectación neurológica más, también se asoció a hospitalizaciones más prolongadas, aumento del porcentaje de ingresos en UCI y mortalidad intrahospitalaria^{16,66-70}. El estudio de Garez FB, et al. mostró que el delirio estaba presente en un 73.3% de pacientes con COVID-19 y demencia preexistente¹⁶.

El estudio de Badenes R, et al. con 2088 pacientes ingresados en UCI por COVID-19, mostró que el 81.6% de los pacientes estuvieron en estado comatoso una media de 10 días y que el 54.9% había estado delirando una media de 3 días ⁷¹. Este es uno de los pocos estudios que analizan la afectación neurológica aguda que sufren los pacientes ingresados en las UCIs por afectación severa del COVID-19. El delirio y el coma se engloban dentro del concepto de disfunción cerebral aguda (DCA).

1.4. DELIRIO

1.4.1. Introducción

El término delirio proviene del latín delirare, que significaba literalmente salirse del surco⁷². En el ámbito médico, es un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por un déficit de atención y alteraciones cognitivas de inicio agudo. Los síntomas pueden ir desde una alteración en el nivel de conciencia hasta un estado de hipervigilancia y agitación severa. Una de las características del delirio es que sus síntomas pueden fluctuar tanto en presencia como en gravedad. Es también una situación de estrés tanto para el paciente como para los cuidadores ⁷³.

La mayoría de las causas del delirio son extracerebrales, pero también están descritas aquellas cuyo origen es inicialmente cerebral, como puede ser el delirio tras un ictus. Entre las causas extracerebrales se encuentran patología médica aguda, el uso de tóxicos, cirugía, tras evento físico traumático o tras la retirada de algunos fármacos. La duración del delirio es variable. En la mayoría de los casos, los episodios duran unos días, pero hasta en el 20% de los pacientes

puede llegar a durar semanas e incluso meses⁷⁴⁻⁷⁶. Cuando el paciente no cumple todos los criterios diagnósticos de delirio se utiliza el término de delirio subsindrómico⁷⁷.

Históricamente ha habido una falta de consenso en la definición de una patología que alteraba el funcionamiento mental y ha sido denominada con diferentes términos como encefalopatía, fallo cerebral agudo o estado confusional agudo. Esta falta de consenso ha llevado a diluir los esfuerzos en investigación científica, así como a reportar incidencias y diagnósticos falsamente bajos ⁷⁸. Desde que se unificó la definición de delirio por un grupo de expertos y fue respaldada por diez sociedades científicas de gran nivel, los obstáculos se han eliminado, permitiendo que la patología cobre la importancia que merece. El concepto permite dos términos diferentes: el delirio y la encefalopatía aguda. El delirio está caracterizado por una combinación de características que vienen bien definidas en el DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición)⁷⁶. La base del delirio es una encefalopatía aguda que, en casos graves, se manifestará como un estado de coma si el nivel de conciencia está gravemente disminuido. No ha sido hasta recientemente cuando el delirio ha cobrado más importancia, hasta entonces había sido uno de los grandes olvidados. El factor más importante ha sido el desconocimiento por parte de las sociedades científicas a la hora de actuar sobre él y el hecho de ‘normalizarlo’ dentro de los procesos por el que un paciente ingresado en el hospital puede pasar.

El delirio es un síndrome asociado independientemente a peores resultados, como es mortalidad al alta, aparición de demencia o empeoramiento de la ya existente e institucionalización de los pacientes ⁷⁹. La asociación entre el delirio y la disfunción cognitiva a largo plazo se confirmó en un metaanálisis de 23 estudios ⁸⁰.

1.4.2. Definición y Prevalencia

El delirio es un síndrome neuropsiquiátrico severo definido por la DSM-5 que se caracteriza por la aparición aguda de un déficit de atención acompañado de 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 o cambios de humor. Puede ser desencadenado por múltiples factores como el consumo de drogas, estados de deprivación, el estrés por trauma o la cirugía, entre otros.

Como expuesto anteriormente, el delirio refleja el estado de una encefalopatía aguda, es decir, una alteración orgánica cerebral. Sucede como consecuencia de la alteración en la neurotransmisión, en la microglía, astrocitos y neuronas, en el metabolismo energético y también alteraciones a nivel de la autorregulación vascular cerebral. Como en todo evento biológico, hay factores predisponentes y precipitantes ⁸¹.

Kotfis et al ⁸² y Morandi et al ⁸³ dieron a conocer la importancia del problema del delirio en las UCI en 2017. Hasta entonces existía poca evidencia en cuanto a los efectos deletéreos que ejercía el delirio en el pronóstico de estos pacientes. Ambos autores y sus grupos de trabajo realizaron un primer análisis determinando el grado de detección de delirio que se hacía en las UCIs, así como las pautas de sedación empleadas. El grupo de Kotfis et al⁸² reveló que solo un 12% de las UCIs monitorizaban el delirio y destacó también que las benzodiacepinas era el fármaco más utilizado para las sedaciones de más de 24 horas. En el grupo de Morandi et al⁸³, sí que se monitorizaba el delirio hasta en un 70% de las UCIs pero solo el 42% de ellas utilizaba una herramienta de diagnóstica validada para tal caso, como la CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) o la ICDS (Intensive Care Delirium Screening). Ambos autores comentan en sus artículos que esta situación podía ser posible a una falta de formación por parte del personal sanitario en el screening y detección del delirio, así como a la ausencia de un algoritmo de manejo y tratamiento del delirio. Esta desventaja se vio presente en la mayoría de UCIs que participaron en ambos estudios.

Un metaanálisis de 2020 que reunió 33 estudios de pacientes médicos reportó una prevalencia de delirio del 23%⁸⁴. En pacientes quirúrgicos se han descrito prevalencias muy bajas en cirugías menores en pacientes de bajo riesgo, ascendiendo hasta más del 20% en la serie de pacientes de alto riesgo sometidos a cirugías de alto riesgo y urgentes ⁸⁵⁻⁸⁷. Una revisión sistemática de América, Europa y Asia reportó una prevalencia de delirio en pacientes en

unidades de críticos, ya fuera en ventilación mecánica o no, del 31.8%⁸⁸. La incidencia del delirio 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 delirio 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%^{89,90}.

Los dos tipos más comunes de delirio 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...)⁹¹.

1.4.3. Factores de Riesgo

Los factores de riesgo se pueden dividir en predisponentes y precipitantes. Los predisponentes hacen referencia a los antecedentes del paciente, como la edad, fragilidad, comorbilidades (enfermedad renal y cardiovascular), enfermedades psiquiátricas^{92,93} o desnutrición^{94,95}, entre otros. Por cada año pasados los 50 de edad, aumenta un 10% las probabilidades de desarrollarlo^{96,97}. Se ha reportado hasta un 73% de incidencia de delirio en los pacientes con SDRA⁹⁸. El riesgo total de delirio para cada individuo depende del número total de factores de riesgo que presenta y la severidad de estos. Se ha visto que la fragilidad está íntimamente relacionada con la aparición de delirio^{99,100}. Hay estudios de neuroimagen que demuestran que la atrofia cerebral está relacionada con el delirio¹⁰¹. Por el contrario, no se ha hallado ningún gen que pueda influenciar en el desarrollo del mismo¹⁰². La reserva funcional de cada uno, tanto física como mental, juega un papel fundamental en el desarrollo de la patología.

Los factores de riesgo precipitantes para el delirio son los que aparecen tras el ingreso del paciente en el hospital. Dentro de estos destacan: las enfermedades médicas agudas (sepsis, infarto agudo de miocardio (IAM), fallos orgánicos), un traumatismo, cirugía (sobre todo urgente) o deshidratación, entre otros. Los fármacos más relacionados con el delirio son los anticolinérgicos, dihidropiridinas, antihistamínicos, las benzodiacepinas, los corticoides y los opioides de vida media larga. Los opioides que más se relacionan con el delirio

son la morfina y meperidina por su vida media larga y acumulación. En el tratamiento de los pacientes se debería abogar por usar fármacos de vida media corta que no tiendan a acumularse ni tengan metabolitos activos. El manejo inadecuado del dolor aumenta el riesgo de delirio, ya sea por tratarlo en exceso con opioides como por defecto, aumentando drásticamente las posibilidades de aparición de efectos adversos ^{103,104}. En la imagen inferior, tomada de Wilson, JE et al ⁸¹, se pueden ver detallados los factores de riesgo predisponentes del paciente, así como aquellos relacionados con la causa de ingreso en el hospital y los que aparecen una vez ingresado el paciente.

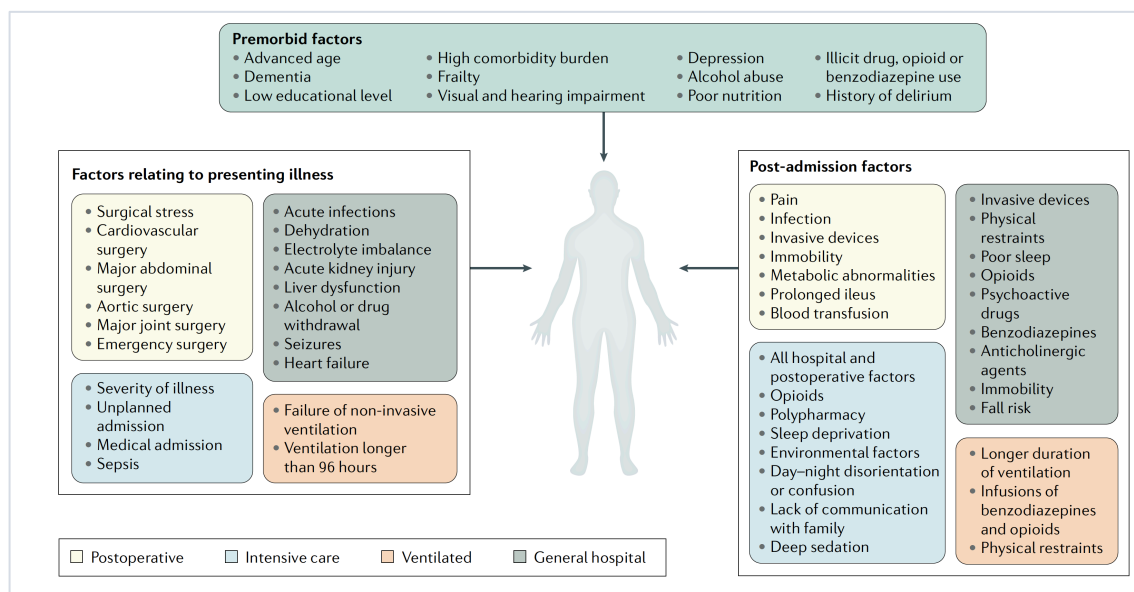


Figura 1. Factores de riesgo de delirio. Tomado de Wilson, JE et al ⁸¹

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).

1.4.4. Fisiopatología

No se ha esclarecido cuál es la fisiopatología detallada del delirio. Debido a los diferentes factores implicados, se sabe que debe haber distintos mecanismos neurobiológicos implicados en la patogénesis. Estos mecanismos probablemente estén interrelacionados entre sí en la fisiopatología para desencadenar el proceso agudo. Sigue siendo una dificultad clasificar el delirio en función de su etiología o mecanismo fisiopatológico, aunque sí que hay estudios que han podido demostrar como un solo factor causal ha

desencadenado la aparición de delirio, como en situaciones de hipoxia, hipoglucemia o antagonistas colinérgicos^{105,106}. Se entiende que debe haber una línea común en el mecanismo de acción de todos estos desencadenantes, aunque hasta ahora persiste desconocida. De cara a la investigación de los mecanismos responsables del delirio se ha dividido en subtipos en función de la alteración orgánica basal o factores precipitantes para facilitar así el estudio y profundización del tema¹⁰⁷.

Un factor muy importante es la vulnerabilidad cerebral. Un paciente añoso, frágil y con deterioro cognitivo tiene un riesgo de desarrollar delirio significativamente más alto que aquellos que no presenten estas características^{100,108}. A medida que la capacidad cognitiva disminuye, aumenta linealmente las probabilidades de desarrollar delirio¹⁰⁹. En estos pacientes, factores menos estresantes como cirugía menor o infecciones no complicadas pueden acabar desarrollando un delirio. Esto se puede traducir en una disminución de la capacidad del cerebro de adaptarse en respuesta a factores estresantes agudos¹¹⁰. La vulnerabilidad que demuestra el cerebro en estas situaciones implica cambio a nivel de las conexiones neuronales, alteraciones en células gliales, neuroinflamación y cambios vasculares.

La conectividad de la red neuronal se ve alterada por la edad y por la neurodegeneración. A medida que la persona envejece, la actividad noradrenérgica y colinérgica se ve atenuada. Además, hay modelos animales que demuestran que la microglía y astrocitos son 'estimulados' a medida que reciben un mínimo estímulo inflamatorio para producir moléculas proinflamatorias que exacerban la neurodegeneración¹¹¹. Esta neurodegeneración ocasiona una alteración metabólica en los astrocitos que disminuyen su capacidad de aporte nutricional a las neuronas y altera la vascularización cerebral. La disrupción en la vascularización normal del cerebro ocasiona un malfuncionamiento de la barrera hematoencefálica con paso de moléculas del plasma al cerebro y pérdida de sustancias importantes para el metabolismo neuronal al torrente sanguíneo¹¹². Además, esta alteración de la barrera hematoencefálica puede aumentar la permeabilidad también a medicación con efectos psicoactivos o deletéreos en la función cerebral. Todas las alteraciones descritas asociadas a la edad ponen al cerebro en una situación

de muy alto riesgo cuando se someten a eventos agudos que pueden acabar desembocando en la aparición del delirio ¹¹³.

Se han descrito varias teorías para justificar esta disfunción orgánica:

- 1) Teoría de los neurotransmisores: alteración principalmente de acetilcolina y dopamina.
- 2) Teoría inflamatoria: liberación moléculas inflamatorias que alteran la barrera hematoencefálica propiciando una disfunción en la síntesis y liberación de neurotransmisores.
- 3) Teoría de la insuficiencia metabólica cerebral: daño oxidativo a nivel neuronal derivado de metabolismo anaerobio con generación de especies reactivas de oxígeno provocando una disfunción de los neurotransmisores.

La tendencia actual ha sido a aunar las diferentes teorías en una sola, como se comentará más adelante.

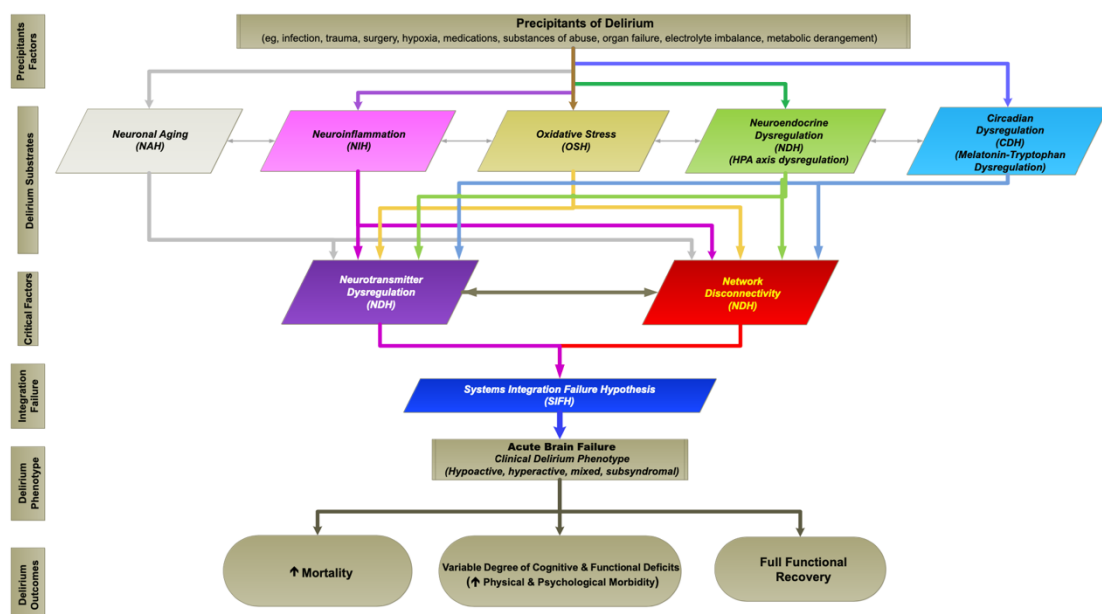


Figura 2. Fisiopatología del delirio. Tomada de Maldonado, J. ¹¹⁴

*Teoría de la insuficiencia metabólica cerebral:

Una de las principales hipótesis es la insuficiencia metabólica cerebral, la incapacidad de suplir las necesidades cerebrales de oxígeno o glucosa, entre otros. Una situación frecuente de hipoxia tisular ocurre en los casos de distrés respiratorio, donde la hipoxemia junto con el shock hemodinámico desencadena una alteración en la perfusión cerebral. Hay estudios que han asociado una disminución de flujo cerebral tanto en hipoxemia como en estados de sepsis (por alteración en la autorregulación) con la aparición de delirio¹¹⁵⁻¹¹⁷. Se ha demostrado en estudios experimentales en humanos que la hipoxia genera un enlentecimiento generalizado en el EEG, precediendo a la alteración en la atención, conciencia y comprensión. Otros factores que pueden generar hipoxia cerebral es la alteración de la coagulación que sufren los pacientes críticos por COVID-19¹¹³.

Hay casos en los que, aunque el aporte de sustratos esté garantizado, hay una disfunción celular que no permite un adecuado uso de ellos. Se ha demostrado que la hipoglucemia provoca un enlentecimiento del EEG y aparición de delirio en sujetos sanos, en aquellos con hipoglucemia provocada por insulina y en aquellos con diabetes mellitus. Cuando se mantiene la hipoglucemia en el tiempo, aparecen ondas delta en el EEG que se acaba traduciendo en un paciente con una disminución del nivel de conciencia¹¹⁸⁻¹²⁰.

Los pacientes críticos no suelen tener hipoglucemias, pero se desarrolla una resistencia a la insulina que genera una alteración en la utilización y absorción de glucosa. En pacientes con Alzheimer se ha visto una disminución en la utilización de glucosa y en la señalización de la insulina^{121,122}. De forma resumida, la disminución en la utilización de glucosa puede deberse a una falta de aporte, a una resistencia a la insulina cerebral o a una alteración en la utilización de la glucosa por parte de las células endoteliales o astrocitos debido a una alteración del transportador GLUT1 (expresión que también se ve reducida en los pacientes con enfermedad de Alzheimer)¹¹².

Los astrocitos también colaboran en el aporte de sustratos al cerebro con la movilización de lactato a través del modelo de lanzadera de lactato astrocito-

neurona (ANLS). Este modelo postula que las neuronas, bajo actividad sináptica, consumirían preferentemente lactato, el cual es producto de la glicólisis y posterior fermentación láctica que tendría lugar en los astrocitos. Estos generan lactato que es utilizado por las neuronas para la generación de piruvato que es utilizado por la mitocondria para generar ATP a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) o ciclo de Krebs. Por lo que alteraciones en los astrocitos, ya sean degenerativas o falta de disponibilidad de sustratos, alterarían también el aporte metabólico que realizan a las neuronas¹¹¹.

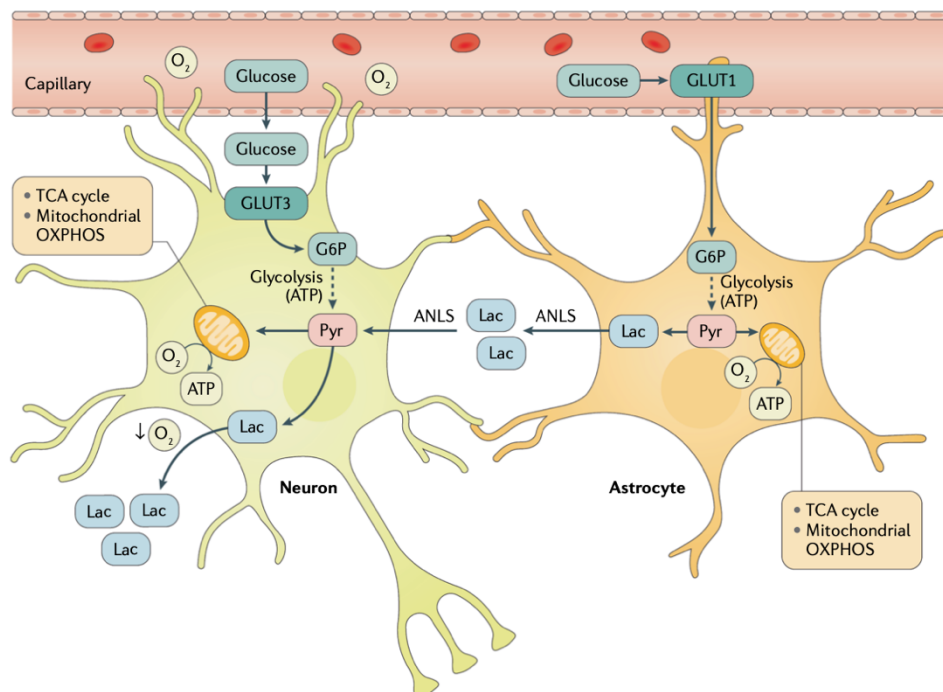


Figura 3. Metabolismo energético cerebral. Tomado de Wilson, JE et al ⁸¹

Las neuronas y astrocitos utilizan la glucosa como sustrato suministrado por la microvasculatura para generar ATP por la glicolisis. A través de la lanzadera 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 de Krebs para obtener energía en forma de ATP.

De forma esquemática, todas las siguientes son razones por las que aparece una disfunción cerebral aguda (DCA) debido a una insuficiencia metabólica:

- 1) Insuficiencia respiratoria que provoca hipoxemia pudiendo generar una hipoxia cerebral.
- 2) En situación de shock séptico se reduce el flujo sanguíneo cerebral, disminuyendo el aporte de oxígeno y glucosa.

- 3) Aún en situaciones donde el flujo sanguíneo está conservado, una disfunción de los capilares cerebrales disminuirá la absorción de oxígeno y glucosa.
- 4) Hipoglucemia sistémica.
- 5) Resistencia a la insulina en el cerebro (no se muestra en la imagen).
- 6) Alteraciones en la expresión de los transportadores GLUT 1 y GLUT 3 que disminuirá la absorción de glucosa por parte del endotelio, neuronas y astrocitos.
- 7) Alteración del astrocito que verá limitada su capacidad de liberar glucógeno, metabolizar glucosa y proveer de lactato a las neuronas.

** Teoría de los neurotransmisores:

Los principales neurotransmisores implicados son la acetilcolina, la dopamina y el GABA. Los antagonistas de los receptores colinérgicos desencadenan un enlentecimiento generalizado del EEG (aumentando actividad delta) y una disminución de las frecuencias alfa. Estos cambios están asociados con cambios cognitivos y en la capacidad de atención¹²³, y en algunos estudios, con la aparición de delirio¹⁰⁵. La atropina y escopolamina (ambos antagonistas colinérgicos) disminuye la frecuencia cortical en el EEG a 8Hz¹²⁴. Además de estos dos fármacos, hay muchos otros que tienen actividad anticolinérgica, incrementando todos ellos el riesgo de desarrollar delirio^{125,126}. Estos estudios demuestran que simplemente con esta alteración de la actividad colinérgica puede ser suficiente para desencadenar el delirio, pero no está presente en todos ellos. Además, hoy en día no se ha conseguido demostrar que el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (colinérgicos) disminuya la incidencia, gravedad o duración del delirio en adultos con fracturas o cirugía en pacientes ingresados en unidades de críticos¹²⁷⁻¹²⁹. Por el contrario, hay un estudio del uso de rivastigmina (inhibidor de la colinesterasa) en pacientes en unidades de críticos donde se ve un aumento en la mortalidad, aunque hay que tener en cuenta que probablemente estos pacientes no presentaran un déficit colinérgico previo. Se vio en un estudio con ratones que previamente presentaban alteraciones del sistema colinérgico y demencia por cuerpos de Lewy que, tras

un proceso inflamatorio sistémico, los que habían recibido inhibidores de la acetilcolinesterasa tenían efectos protectores sobre los síntomas del delirio que el grupo que no¹³⁰. Se puede concluir que, las alteraciones en el sistema colinérgico pueden desencadenar el delirio, sobre todo en aquellos pacientes con una vulnerabilidad colinérgica existente.

En cuanto a la dopamina, se piensa que tiene una influencia importante sobre el estado psicomotor durante el delirio, sin tener un rol significativo en el desarrollo en sí del síndrome. Hay estudios en humanos con delirio donde el antagonista dopaminérgico (D1 y D2) producía una inhibición psicomotora importante, pero potenciaba aún más el enlentecimiento del EEG¹⁰⁵.

En situaciones agudas de estrés donde se activa el sistema nervioso simpático y aumenta la actividad adrenérgica, como en la sepsis, traumatismos o estrés psicológico, aumenta la cantidad de noradrenalina en sangre. Este aumento de noradrenalina se ha asociado significativamente a la aparición de delirio en aquellos pacientes añosos que se sometían a cirugía mayor¹³¹. Hay que destacar que se activa simultáneamente el eje hipotálamo-hipofisario, aumentando a su vez la concentración de cortisol, estando asociado también a la aparición de delirio. Otras situaciones donde se ven incrementada la actividad adrenérgica y están asociadas a la aparición de delirio es en el síndrome de abstinencia alcohólica^{132,133} y en el uso de opioides. En este último caso, los opioides aumentan la cantidad de noradrenalina que se libera en el córtex prefrontal¹³⁴.

Las benzodiacepinas tienen una actividad gabaérgica. Un aumento de la esta actividad en la red corticotalámica puede generar estados de inconciencia, teniendo esto un papel significativo en la patogénesis del delirio. Aunque la abstinencia alcohólica se trate con benzodiacepinas, está ampliamente demostrado que el uso de estas en pacientes en estado crítico aumenta significativamente la incidencia de delirio^{135,136}. Desde hace unos años, uno de los objetivos de múltiples sociedades y expertos es la retirada de las benzodiacepinas como sedantes en las UCIs, y sustituirlas por otras menos delirogénicas como la dexmedetomidina.

****Teoría inflamatoria:**

Situaciones de inflamación periférica es un *trigger* para el delirio, aunque siguen sin estar claros los mecanismos exactos¹³⁷. Estos escenarios inflamatorios pueden derivarse de múltiples situaciones, como son la sepsis, traumatismos, cirugía e infecciones.

Se sabe que, aunque las situaciones de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fracturas y aquellos sépticos son diferentes, comparten rutas inflamatorias. En ambos grupos se produce la activación del *toll-like receptor 4* (TLR4) en macrófagos tisulares y la liberación de mediadores inflamatorios como la IL-1beta, el factor de necrosis tisular (TNF) y citoquinas en el lugar de la injuria¹³⁸. Hay estudios en animales que demuestran la activación cerebral a partir de los mediadores mencionados anteriormente, interactuando directamente con la vasculatura cerebral, estimulando la liberación de citoquinas y prostaglandinas del endotelio y macrófagos^{139,140}. Algunos de ellos también pueden, incluso, penetrar en el parénquima cerebral.

Estas alteraciones inflamatorias están presentes en todos aquellos sometidos a cirugía, sépticos o con traumatismos, y no solo en aquellos que desarrollan delirio. Por lo que se debería entender como factores precipitantes en aquellos pacientes que presentan ya cierta vulnerabilidad cerebral.

Hay varios estudios que apuestan por la importancia de la IL-1beta en la alteración cerebral que ocurre en el delirio. Un estudio con roedores donde se les administró IL-1 de forma exógena demostró una disrupción neuronal cerebral¹⁴¹. Otro estudio en paciente sépticos con encefalopatía se analizaron los niveles de IL-1 en plasma y líquido cefalorraquídeo. En pacientes con delirio, ambos estaban aumentados ¹⁴¹⁻¹⁴³.

El aumento en el reclutamiento de neutrófilos y monocitos contribuye a la disfunción cognitiva y al daño cerebral en modelos de ratones sépticos y con encefalitis víricas¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, aunque los mecanismos son muy poco comprendidos. Otras moléculas involucradas en el desarrollo del delirio son la IL-8 y la CCL2, actuando también en diferentes células neuronales, como la IL-1. Los mediadores inflamatorios generan una alteración en la permeabilidad de la

barrera hematoencefálica (BHE)¹⁴⁷. Aunque se asume que este hecho es primordial en la patogénesis del delirio inducido por una situación inflamatoria, no hay evidencia clara de dicha relación. Por lo que este punto sigue siendo una prioridad entre los investigadores que queda por dilucidar.

Otra vía por la que la inflamación puede contribuir al desarrollo del delirio es a través de la promoción de la coagulación, situación muy común en pacientes sépticos y aquellos con infección por SARS-CoV-2. En un estado de hipercoagulación se observan niveles de proteína C disminuidos y/o un aumento en el dímero D, pudiendo provocar una autorregulación cerebral alterada con trombosis e isquemia.

A pesar de la evidencia justificando la relación entre la inflamación y el delirio, faltan estudios demostrando los cambios inflamatorios antes, durante y después del delirio para dilucidar qué moléculas actúan y cuáles son sus lugares de acción¹⁴⁸.

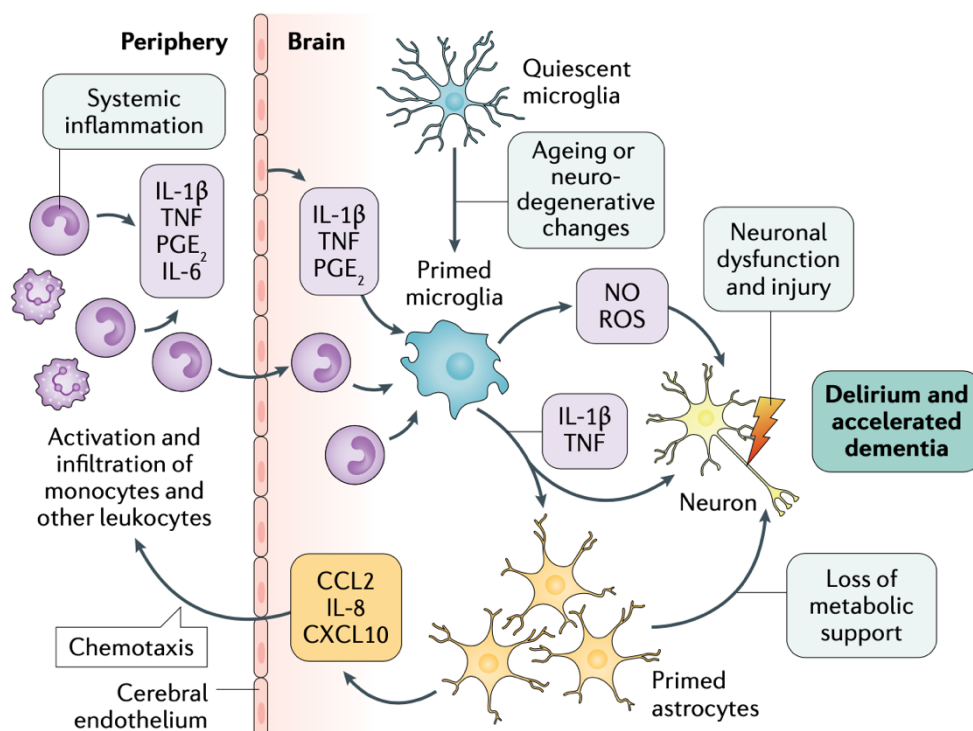


Figura 4. Mecanismos inflamatorios en el delirio. Tomado de Wilson, JE et al⁸¹

Situaciones de estrés como la cirugía, infección o un traumatismo pueden aumentar los niveles circulantes de patrones moleculares asociados al daño celular y de patrones moleculares asociados a patógenos. Estos estimulan la activación de macrófagos y monocitos y la segregación de moléculas inflamatorias como la IL-1, IL-1beta, IL-6, TNF y prostaglandinas.

Estas moléculas cruzan la barrera hematoencefálica e incluso las produce el propio endotelio cerebral introduciéndose en el parénquima cerebral. La microglía cerebral se estimulada a producir más moléculas inflamatorias y especies de oxígeno reactivo, afectando a las neuronas y astrocitos. Esto genera una disfunción en el aporte metabólico cerebral, lesión neuronal con cambios pro-degenerativos y, en general, un cerebro dado a la aparición del delirio.

Recientemente se ha propuesto la Hipótesis del Fallo de los Sistemas de Integración (SIFH) cuyo objetivo era aunar las diferentes teorías existentes en una sola¹¹⁴. La SIFH propone que la combinación específica de la disfunción de los neurotransmisores, la variabilidad en la integración y el adecuado procesamiento de la información sensitiva y motora y su respuesta, así como la fractura en la red neuronal cerebral, contribuyen a la expresión fenotípica del delirio observado.

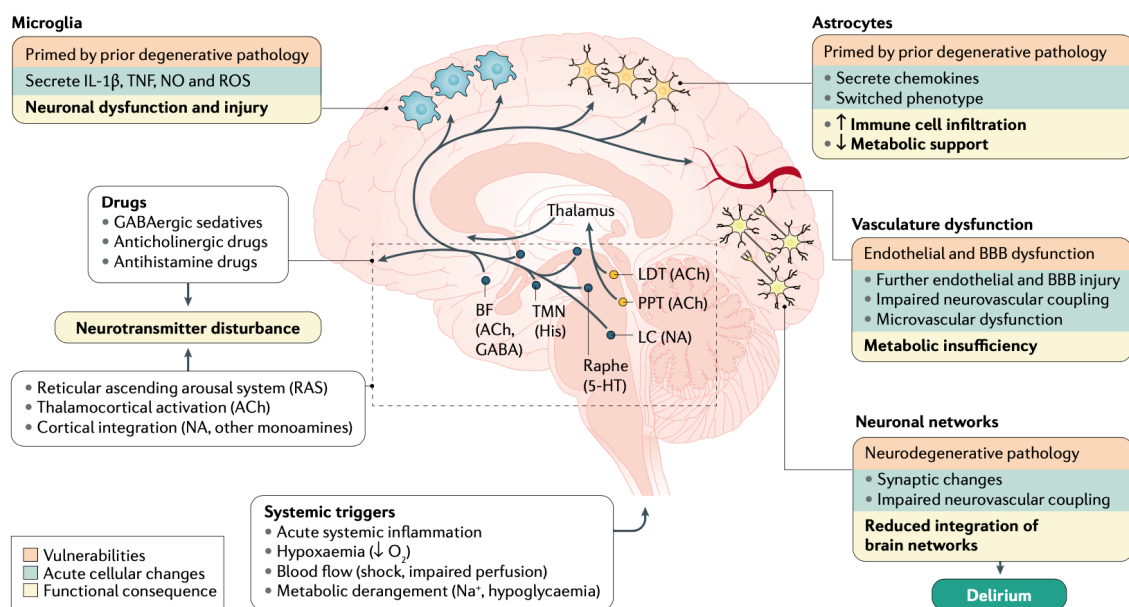


Figura 5. Esquema mecanismos fisiopatológicos del delirio. Tomado de Wilson, JE et al.⁸¹

1.4.5. Screening y diagnóstico del delirio

El diagnóstico es puramente clínico, se realiza una exhaustiva historia clínica y exploración física, para así descartar las diferentes etiologías que pudiesen causar delirio¹⁴⁹. Los criterios diagnósticos más utilizados para esta patología son los del DSM-V¹⁵⁰ y los propuestos por la décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades elaborado por la OMS (CIE-10)¹⁵¹.

El DSM-V incluye cinco criterios para diagnosticar el delirio (A-E):

A. Alteración en la atención y la conciencia.

- B.** La alteración se desarrolla en un corto periodo de tiempo (de horas a días), representando un cambio de lo basal y tiende a fluctuar en el curso del día.
- C.** Una alteración cognitiva añadida (déficit de memoria, desorientación, lenguaje, habilidad visoespacial o percepción).
- D.** Las alteraciones no pueden ser explicadas por otra patología neurocognitiva preexistente, en desarrollo o establecida, y no ocurre en el contexto de una situación de disminución de la vigilia como el coma.
- E.** Debe haber evidencia de que las alteraciones no son consecuencia de alguna patología clínica, intoxicación de sustancias, abstinencia o efecto adverso de algún medicamento¹⁵².

Por otro lado, el CIE-10 contempla seis características¹⁵³:

1. Obnubilación de la conciencia, con reducida capacidad para mantener, sostener o cambiar la atención.
2. Alteración de la cognición:
 - 2.1. Deterioro de la memoria inmediata y reciente, con memoria remota intacta.
 - 2.2. Desorientación en tiempo, espacio o persona.
3. Al menos una de las siguientes alteraciones psicomotrices:
 - 3.1 Cambios rápidos e impredecibles de hipoactividad a hiperactividad.
 - 3.2 Tiempo de reacción incrementado.
 - 3.3 Fluidez del habla incrementada o disminuida.
 - 3.4 Acentuación de las reacciones de sobresalto
4. Alteraciones del sueño o del ciclo sueño-vigilia, manifestado en alguno de los siguientes:
 - 4.1 Insomnio con o sin somnolencia diurna, o inversión del ciclo sueño-vigilia.
 - 4.2 Empeoramiento de la sintomatología en las noches.
 - 4.3 Sueños desagradables o pesadillas, que pueden continuar tras el despertar.
5. Inicio rápido y fluctuaciones de la sintomatología en el curso del día.
6. Evidencia objetiva de una enfermedad cerebral o sistémica subyacente (diferente a relacionadas con sustancias psicoactivas) que pueden asumirse como responsables de las manifestaciones clínicas de 1 a 4¹⁵⁴.

Tanto en la práctica clínica habitual como en investigación se utilizan más los criterios definidos por el DSM-V. Se cree que es debido al carácter restrictivo de los criterios del CIE-10, ya que un estudio comparando ambos grupos de criterios en los mismos pacientes, un 24.9% de los pacientes cumplían los criterios del DSM-V mientras que solo un 10.1% de los pacientes cumplían los del CIE-10 ¹⁵⁵.

****Herramientas para evaluar el delirio en paciente no críticos:**

Existen diferentes herramientas para realizar un “cribado” del delirio cuando éste se sospecha⁸¹. Se han desarrollado más de 50 herramientas para la evaluación del delirio¹⁵⁶⁻¹⁶⁰, algunas para cuando se sospecha, otras para monitorizarlo, otras para screening y otras para evaluar gravedad.

Una vez descartadas otras causas de DCA con el uso de pruebas de laboratorio o de imagen, si fuera necesario, es imprescindible confirmar el diagnóstico. Actualmente el instrumento más empleado para la detección del delirio es el Confusional Assessment Method (CAM) basado en los criterios del DSM-V^{151,161}. Cuenta con una sensibilidad del 93-100% y especificidad de 98-100%¹⁶². También se han desarrollada escalas para cuantificar la gravedad del cuadro confusional. La herramienta de mayor uso clínico es la Delirio Rating Scale¹⁵². No entraremos en detalle en este apartado, pero esta escala cuenta con una sensibilidad de 94% y una especificidad de 82%¹⁶².

La escala CAM debería ser realizada por personal entrenado, quienes realizan un test cognitivo y una entrevista, puntuando el examinador como presente o ausente a cada pregunta y con una duración aproximada de entre 5-10 minutos. Un resultado positivo de la escala CAM precisa de la presencia del criterio A y B más criterio C y/o D. El rendimiento diagnóstico de la escala ha sido evaluado en más de 23 estudios, con sensibilidades que varían de 0.9 a 1 y especificidades que van del 0.84 al 1^{163,164}. Es la escala más utilizada en el campo de la investigación¹⁶⁵. Para su uso en el paciente crítico hay una adaptación denominada CAM-ICU, hablaremos de ella más adelante.

La escala de las 4 A's es otra herramienta de 4 ítems que se tarda dos minutos en realizar. No requiere de formación previa para su realización¹⁶⁶. Los 4 ítems que contempla son: estado de alerta, estado cognitivo, la atención y la presencia

de cambios agudos o fluctuantes en el estado del paciente. En un metaanálisis de 17 estudios demostró una sensibilidad del 88%¹⁶⁷.

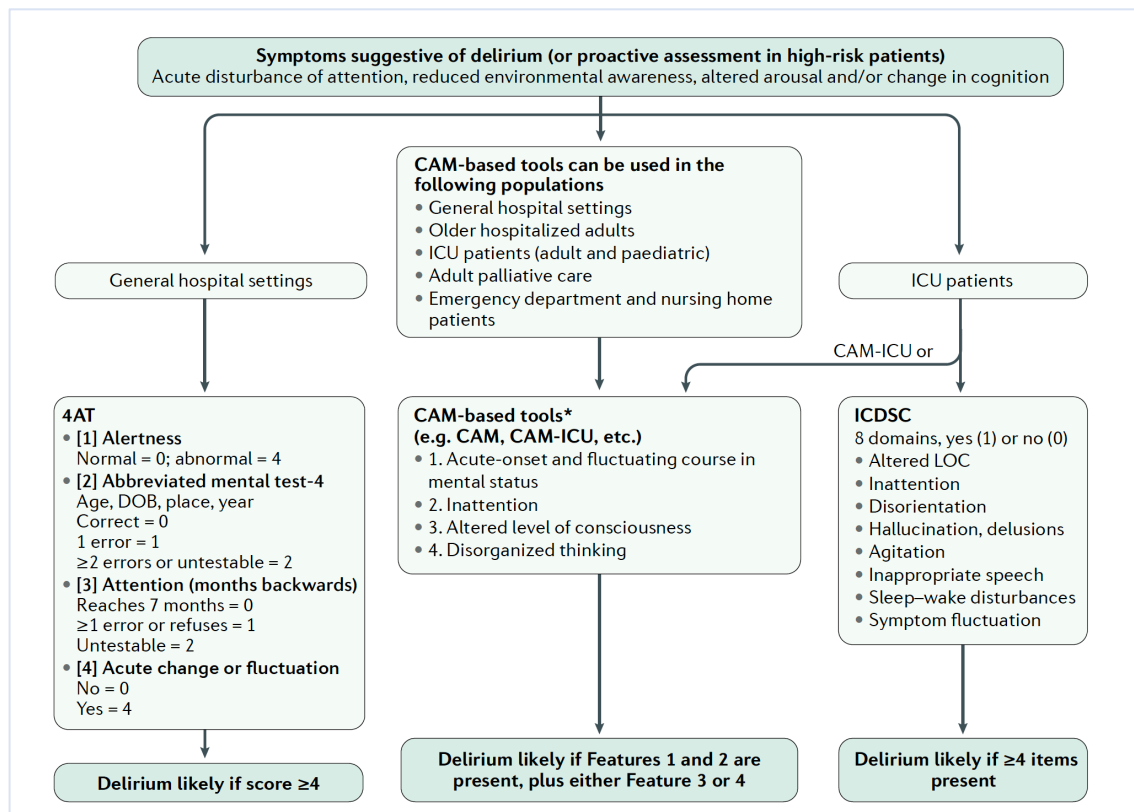


Figura 6. Herramientas de uso común para cribado del delirio en diferentes escenarios. Tomado de Wilson, JE et al. 81

1.4.6. Presentación clínica del delirio

Como ya se ha definido, el delirio es un síndrome derivado de una afectación orgánica que se caracteriza por una alteración en la atención, fluctuación en el nivel de conciencia y alteraciones cognitivas⁷⁶.

Hay autores que definen 5 aspectos alterados en el delirio:

- 1) Déficits cognitivos: distorsiones en la percepción, alteración de la memoria, el pensamiento abstracto y la comprensión y desorientación.
- 2) Déficit de la atención: alteración de la conciencia y disminución en la habilidad de mantener la atención.
- 3) Alteración en el ritmo circadiano: fragmentación del ciclo sueño-vigilia.
- 4) Alteración emocional: ansiedad, irritabilidad o miedo, entre otros.
- 5) Alteración psicomotora: que marca la denominación fenotípica de cada presentación del síndrome.

1.4.7. Fenotipos del delirio

La presentación clínica del delirio suele ir precedida de una fase prodrómica marcada por un paciente ansioso, irritable y con alteración en el ciclo sueño-vigilia que puede ir de horas a días.

Se han descrito 4 fenotipos:

- 1) Delirio subsindrómico (DSS): no cumple todos los criterios diagnósticos.
- 2) Delirio hipoactivo
- 3) Delirio hiperactivo
- 4) Delirio mixto: alterna fases de hipo- e hiperactividad.

El delirio hiperactivo se caracteriza por agitación, ansiedad e intentos de retirada de dispositivos como máscaras faciales, líneas intravenosas, drenajes, catéteres... El delirio hipoactivo se caracteriza por falta de conexión, somnolencia y respuesta disminuida a los estímulos.

El delirio subsindrómico representa una presentación incompleta al no cumplir todos los criterios diagnósticos. Los estudios muestran que pacientes con este tipo de delirio presentan estancias más prolongadas en la UCI y en el hospital, con alteraciones cognitivas y funcionales y un aumento en la mortalidad al alta^{168,169}. Se ha demostrado también que estos pacientes tienen los mismos resultados a largo plazo que aquellos que cumplen todos los criterios diagnósticos del delirio¹⁷⁰. Adicionalmente se ha visto que los pacientes que no han sufrido de delirio tienen más probabilidades de ser dados de alta precozmente del hospital y necesitan menos cuidados a largo plazo que aquellos diagnosticados de DSS¹⁷¹.

El delirio hipoactivo es el más difícil de detectar, ya que tienes activamente que detectarlo con una herramienta validada. Es el que más se asocia a peores outcomes^{172,173}.

Como disfunción orgánica que es, hay que usar herramientas validadas para realizar un screening y diagnóstico del delirio. Una vez objetivada, hay que buscar la causa de la disfunción cerebral.

1.4.8. Relación entre delirio y COVID-19

Como hemos analizado anteriormente, los casos graves de COVID-19 que necesitan ventilación mecánica y otros tratamientos de soporte requieren de

sedoanalgesia para su correcta aplicación y tolerancia. Esta sedoanalgesia, sobre todo aquella que se prolonga en el tiempo y que requiere de mayores niveles de sedación, se relaciona con un mayor riesgo de delirio¹⁷⁴. El órgano diana de los fármacos utilizados para conseguir la sedoanalgesia adecuada es el cerebro, órgano alterado en el delirio¹⁷⁵. Una de las principales estrategias en la prevención del delirio sería suprimir la sedoanalgesia de las UCIs, pero esta es un pilar básico en el manejo de algunas patologías como es la hipertensión intracraneal o status epilépticos, o para permitir el inicio de otras terapias como son la ventilación mecánica invasiva o la colocación de un ECMO. Recientemente se han creado líneas de investigación para disminuir las necesidades de sedación en las UCIs e incluso de priorizar la analgesia sobre la sedación de forma más individualizada. Estas estrategias son los llamados protocolos de analgosedación, en los que se prioriza el tratamiento del dolor mediante la administración de fármacos intravenosos de acción corta (especial hincapié en los opioides) frente a la administración de sedantes, como son el propofol o midazolam. Los protocolos más actuales que reflejan estas nuevas directrices son los derivados del estudio e-CASH (mnemonic eCASH—early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care)¹⁷⁶. Estos protocolos han demostrado que menores tasas de sedación disminuyen los días asociados a ventilación mecánica, el tiempo de estancia medio y los costes farmacológicos asociados, sin aumentar tasas de autoextubación¹⁷⁷.

La disminución en las necesidades de sedación ha sido posible gracias a la monitorización mediante escalas y protocolos de las necesidades del paciente que permiten una sedación dinámica. Además, contamos con una herramienta ampliamente respaldada en la comunidad científica para la detección y monitorización del delirio en los pacientes como es la CAM-ICU. Una vez diagnosticado, podemos empezar a aplicar estrategias de prevención y tratamiento, haciendo hincapié en las estrategias no farmacológicas como son la deambulación temprana, higiene del sueño y la rehabilitación de los pacientes, así como estrategias farmacológicas que eviten las benzodiacepinas y se tienda más al uso de los antipsicóticos clásicos, atípicos o la dexmedetomidina¹⁷⁴. Este paquete de medidas es conocido como el ABCDEF *bundle* o medidas¹⁷⁸.

Esta nueva tendencia en las UCIs a disminuir la incidencia del delirio, con una

herramienta validada para el diagnóstico, así como con protocolos de prevención y manejo de dicha patología se ha visto truncada con la pandemia por la COVID19. Como hemos visto anteriormente, los pacientes ingresados por las formas graves de la COVID19 necesitan de tratamiento de soporte prolongado que requiere de analgosedación. Se han utilizados mayores niveles de sedación por varios motivos⁷¹;

- 1) Necesidades prolongadas de sedación por afectación severa de la enfermedad (uso de relajantes neuromusculares, necesidad de pronó, ventilación mecánica invasiva prolongada).
- 2) Miedo del personal sanitario a ser infectados durante la atención al paciente, evitando entrar excesivamente al box, así como la posibilidad de la autoextubación por movimientos del paciente.
- 3) Cierta tendencia en estos pacientes a presentar más episodios de agitación y delirio hiperactivo que otros pacientes críticos.

A lo anteriormente enumerado hay que sumarle las restricciones a la hora de las visitas de los familiares, que ya ha sido determinado como un factor protector frente a la aparición del delirio por Badenes et al⁷¹. Además, hay que sumar el desabastecimiento de algunos fármacos sedantes que hizo recurrir al personal sanitario al uso o combinación de fármacos algo obsoletos⁷¹.

1.4.9. El delirio en la UCI

El delirio es una patología infraestimada en la mayoría de UCIs. Es una manifestación de una disfunción orgánica, en este caso, del cerebro. No suele monitorizarse y no suele ser nombrado en las rondas de pacientes¹⁷⁹. Según el DSM-5, el delirio se define como una alteración en la atención que aparece en un periodo corto de tiempo y se asocia con otras alteraciones cognitivas que no son explicadas por una patología preexistente o de nueva aparición. Además, se ha tenido que descartar cualquier patología médica, intoxicación o síndrome de abstinencia antes de poder confirmar el diagnóstico^{150,180}. Importante descartar síndrome de abstinencia alcohólica (delirio tremens)¹⁸¹, así como las alucinaciones con el uso de opioides¹⁸². Se explicará con más detalle más adelante.

Históricamente, el delirio se ha reportado en torno al 60-80% ¹⁸³⁻¹⁸⁵ de pacientes

en ventilación mecánica. Los datos actuales reportan un descenso en la incidencia de delirio del 25%. Se cree que esto es debido al uso cada vez más extendido de herramientas validadas para el diagnóstico del delirio y los avances realizados en las UCIs para disminuir posibles sobre sedaciones ^{183,186,187}.

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 delirio las escalas recomendadas son la CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit y la ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist¹⁸⁸. Los materiales traducidos a diferentes idiomas están disponibles en <http://icudelirio.org/delirio/languages.html>

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 Koftis K, et al. ¹⁷⁴

Podemos dividir la valoración del paciente en busca de delirio en la UCI en dos pasos. En el primero valoraremos el nivel de conciencia con la escala RASS o SAS (Fig. 7), ya que no se puede analizar si el paciente está en una situación de coma profundo o estupor (RASS -4 o -5), porque este no responde a estímulos. Se requiere un nivel de RASS entre +4 y -3. En el segundo paso se analizará el contenido de la conciencia del paciente mediante la escala CAM-ICU.

En una revisión sistemática de 36 estudios de pacientes críticos donde se analizaban 5 herramientas de evaluación del delirio, el CAM-ICU y la ICDSC

(Intensive Care Delirium Screening Checklist) mostraron los resultados más fiables en los pacientes adultos críticos¹⁸⁹. El CAM-ICU está diseñado especialmente para los pacientes en estado crítico, incluidos aquellos en ventilación mecánica, y se recomienda realizarlo al menos una vez al día. En un metaanálisis de 9 estudios se concluyó que esta herramienta tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96%. El ICDSC¹⁹⁰ contiene 8 apartados: nivel de conciencia, inatención, desorientación, psicosis, cambios psicomotores, alteraciones en el habla y carácter y fluctuación de estos síntomas. Cada ítem se clasifica como presente (1 punto) o ausente (0 puntos), una puntuación de 4 o mayor indica la presencia de delirio. En un metaanálisis de 4 estudios con 361 pacientes, el ICDSC demostró una sensibilidad del 74% y una especificidad del 82%¹⁹¹. Ambas escalas han sido recomendadas por las guías PADIS¹⁹² – guías de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo donde se evalúan y maneja el dolor, la analgesia, el delirio, la inmovilización/rehabilitación y el sueño.

La escala CAM-ICU se pasa en menos de un minuto y ha sido validada en pacientes pediátricos, servicios de urgencias y pacientes neurocríticos y ha sido traducida a más de 30 idiomas¹⁹³⁻¹⁹⁵. Hay que tener en cuenta que esta escala nos da hace un screening de delirio en el momento de la exploración. Las guías recomiendan pasar la escala al menos una vez por turno, aunque lo ideal es pasarla cada vez que aparece un cambio en el nivel de conciencia, por ejemplo, con las modificaciones en los niveles de sedación¹⁹³. Una precaución que recalcan varios estudios es asegurarse de que el personal que pasa la escala esté formado para hacerlo, ya que la sensibilidad de ambas podría disminuir al ser pasadas por personal no familiarizado con ellas.

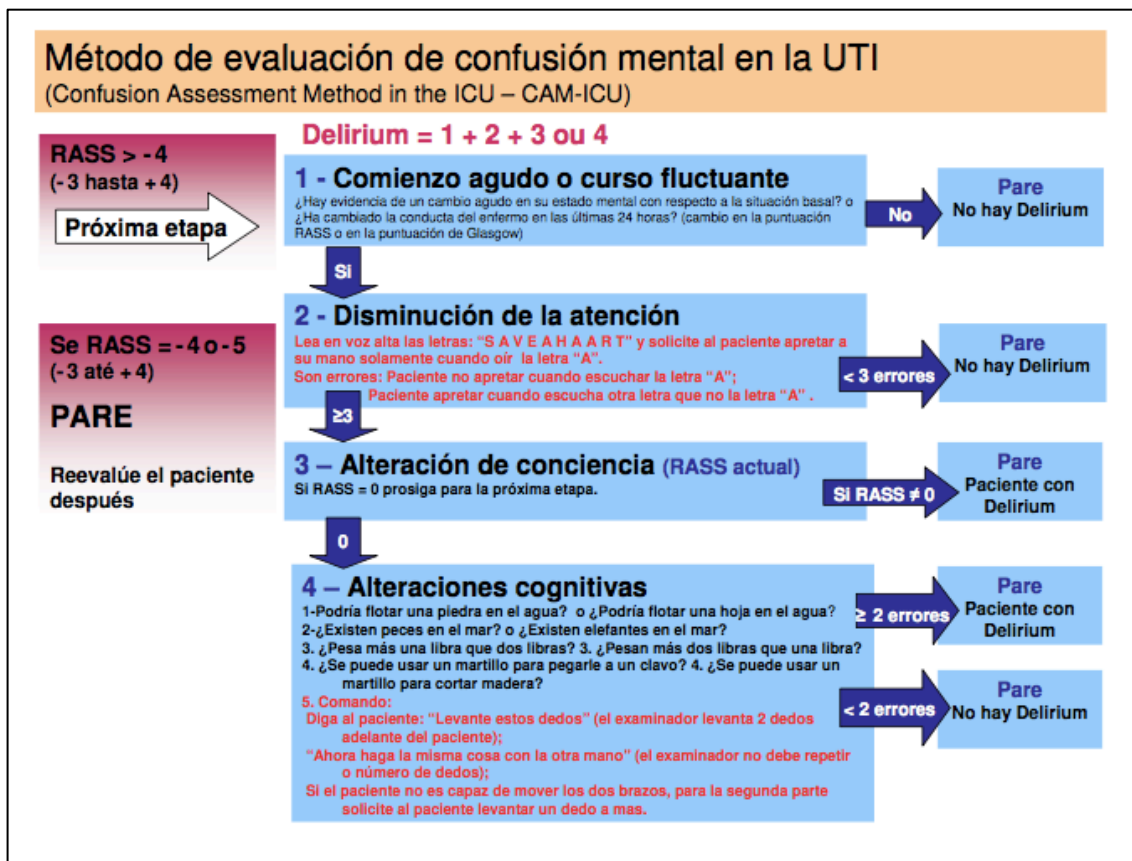


Figura 8. Escala CAM-ICU <http://icudelirio.org/delirio/languages.html>

El delirio es un factor independiente asociado a aumento en la mortalidad a los 6 meses en pacientes hospitalizados (Hazard ratio ajustado de [HR], 3.2; 95% intervalo de confianza [CI], 1.4–7.7; $p=0.008$) aumentando también la estancia en el hospital (HR ajustado, 2.0; 95%CI, 1.4–3.0; $p<0.001$) alteraciones cognitivas y un aumento de costes¹⁸⁵.

1.4.8.1. Prevención

El delirio tiene que ser considerado como un signo de alarma de una alteración del sistema nervioso central (SNC). Es mandatorio buscar una posible causa reversible para tratar de forma indirecta el delirio, ya que, si se elimina el factor precipitante, es muy probable que el delirio se resuelva. El grupo de trabajo de Delirio en UCI de la Universidad de Vanderbilt desarrolló una herramienta para realizar un análisis inicial rápido del delirio. Es una regla mnemotécnica: STOP y T.H.I.N.K ¹⁷⁴(Fig. 9):

- **STOP:** retirar todas las medicaciones que puedan desencadenar el delirio y considerar síndromes de privación: benzodiacepinas, fármacos anticolinérgicos (metoclopramida, antagonistas de los receptores H2, prometazina y difenhidramina) y corticoides, entre otros.
- **T.H.I.N.K.:**
 - Tóxicos: insuficiencia cardiaca congestiva, shock, deshidratación, delirio inducido por fármacos, fallo agudo hepático y/o renal.
 - Hipoxemia
 - Infecciones/sepsis: inflamación, inmovilización, o infección nosocomial
 - No farmacológico: movilización temprana, sonotones, gafas, orientación temporo-espacial, higiene del sueño, música, control del ruido.
 - K⁺: Alteraciones iónicas y metabólicas.

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⁺ 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 9. Prevención e intervenciones tempranas en el delirio en UCI. Tomado de Kofitis K, et al. ¹⁷⁴

No hay ningún agente farmacológico que prevenga el delirio, por lo que es mandatorio el screening activo en busca del paciente con delirio e identificar aquellos factores de riesgo que aumenten el riesgo de la aparición de esta forma de disfunción cerebral aguda¹⁹⁶. Así como tampoco hay tratamiento farmacológico que trate el delirio como tal. Pueden aparecer situaciones en las que necesitemos utilizar agentes farmacológicos para manejar el hiperactivo, pero es esencial darse cuenta de que no se está tratando al delirio como tal, sino a su consecuencia¹⁸⁷. El haloperidol actúa bloqueando el efecto de la dopamina,

mientras que los antipsicóticos atípicos bloquean la serotonina, dopamina, receptores alfa-1 adrenérgicos y la histamina. Las guías PADIS recomiendan no usar haloperidol, antipsicóticos atípicos, dexmedetomidina, estatinas o ketamina de cara a la prevención del delirio^{187,197}. El haloperidol se ha visto que es el agente más utilizado en esta patología independientemente del tipo de delirio, y las guías también recomiendan que, en caso de utilizar los antipsicóticos atípicos, estos sean en la mínima dosis posible^{197,198}.

Uno de los pilares principales en la prevención del delirio son las medidas no farmacológicas. Las guías PADIS recomiendan intervenciones como la reorientación, estimulación cognitiva, el uso de relojes, estímulos al paciente para mantenerlos despiertos durante el día, una movilidad precoz en las UCIs y el uso de los dispositivos de audición o gafas en el caso de que los necesiten. El uso de este conjunto de medidas ha demostrado en los pacientes críticos una reducción en la aparición del delirio, en la estancia hospitalaria e incluso en la mortalidad hospitalaria¹⁹⁹⁻²⁰⁴.

Uno de los ejemplos de esta estrategia multifactorial es el paquete de medidas denominado ABCDEF 'bundle'.

- 1) A → Analizar, prevenir y manejar el dolor.
- 2) B → '*Both Spontaneous breathing trial and spontaneous awakening trial.*'
(*Test de ventilación espontánea y test de despertar espontáneo*).
- 3) C → Elección adecuada de sedante y analgésico.
- 4) D → Delirio: evaluación, prevención y manejo.
- 5) E → '*Early mobility*' Movilización Precoz
- 6) F → Contacto con Familiares

Recientemente se ha añadido una última medida, la R → *Respiratory Drive control* (*control de la frecuencia/demanda respiratoria*)²⁰⁵. Estas medidas no farmacológicas están orientadas a reducir la necesidad de sedantes y así el riesgo de disfunción cognitiva asociada. El control del modo ventilatorio en pacientes en ventilación mecánica para permitir aumentar la comodidad y disminuir las demandas respiratorias ha cobrado importancia ya que permite también la disminución de opioides y sedantes en estos pacientes. Por lo tanto, habría que estar alerta en aquellos pacientes en riesgo de altas demandas respiratorias como aquellos con fiebre, acidosis metabólica, ansiedad o disnea, entre otros.

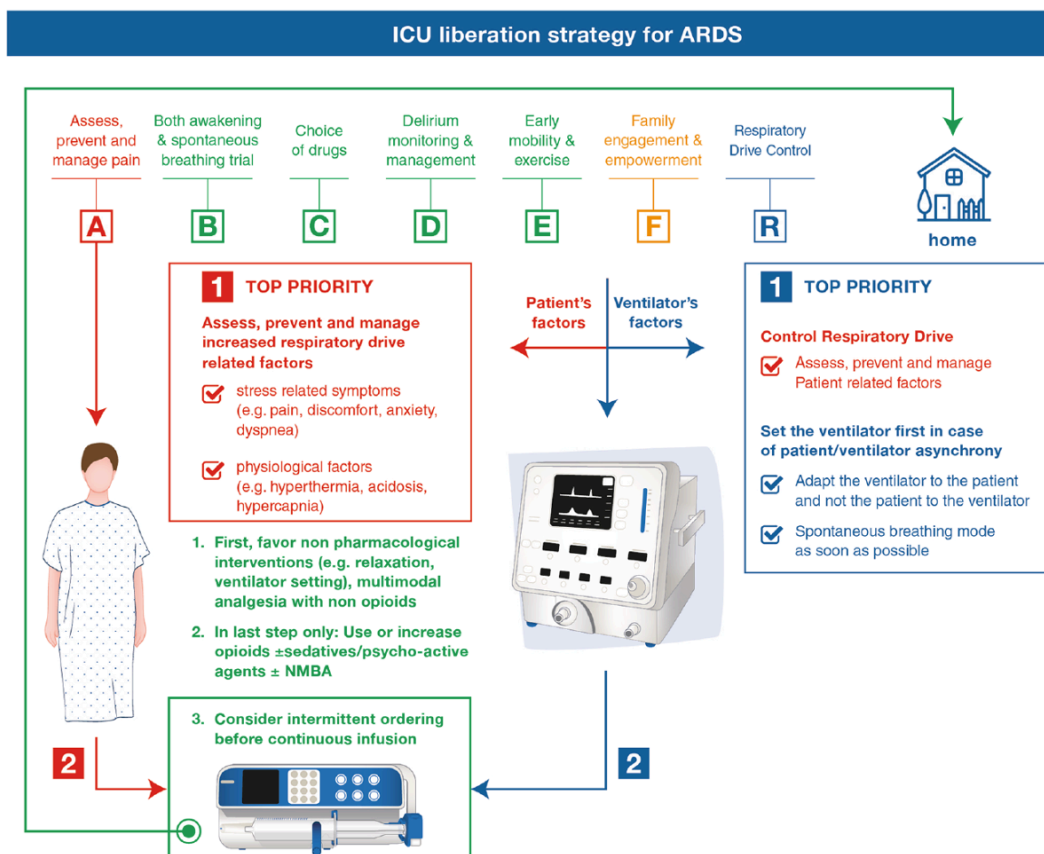


Figura 10. ABCDEF-R bundle para pacientes en ventilación mecánica. Figura adaptada de Chanques, G. et al. ²⁰⁵

Actualmente no hay ningún ensayo clínico randomizado que demuestre los beneficios de aplicar estas *A-F bundle*. Sin embargo, existen una serie de estudios observacionales en UCIs que ya aplican esta batería de medidas que sí muestran una mejoría en algunos ítems analizados. El grupo de Barnes-Daly MA et al. realizó un estudio de cohortes prospectivo analizando más de 6000 pacientes en siete hospitales. Los pacientes tenían un 7% más de posibilidades de supervivencia por cada 10% de aumento en la cumplimentación de todas las medidas (OR 1.07; 95% CI, 1.04–1.11; $p < 0.001$). Además, se vio un aumento en la supervivencia intrahospitalaria del 15% por cada 10% de aumento en la cumplimentación parcial de las medidas (OR 1.15; 95% CI, 1.09–1.22; $p < 0.001$). Realizando una cumplimentación total (incident rate ratio, 1.02; 95% CI, 1.01–1.04; $p = 0.004$) y parcial del paquete de medidas, se vio un aumento en los días vivos sin delirio ni coma²⁰⁶.

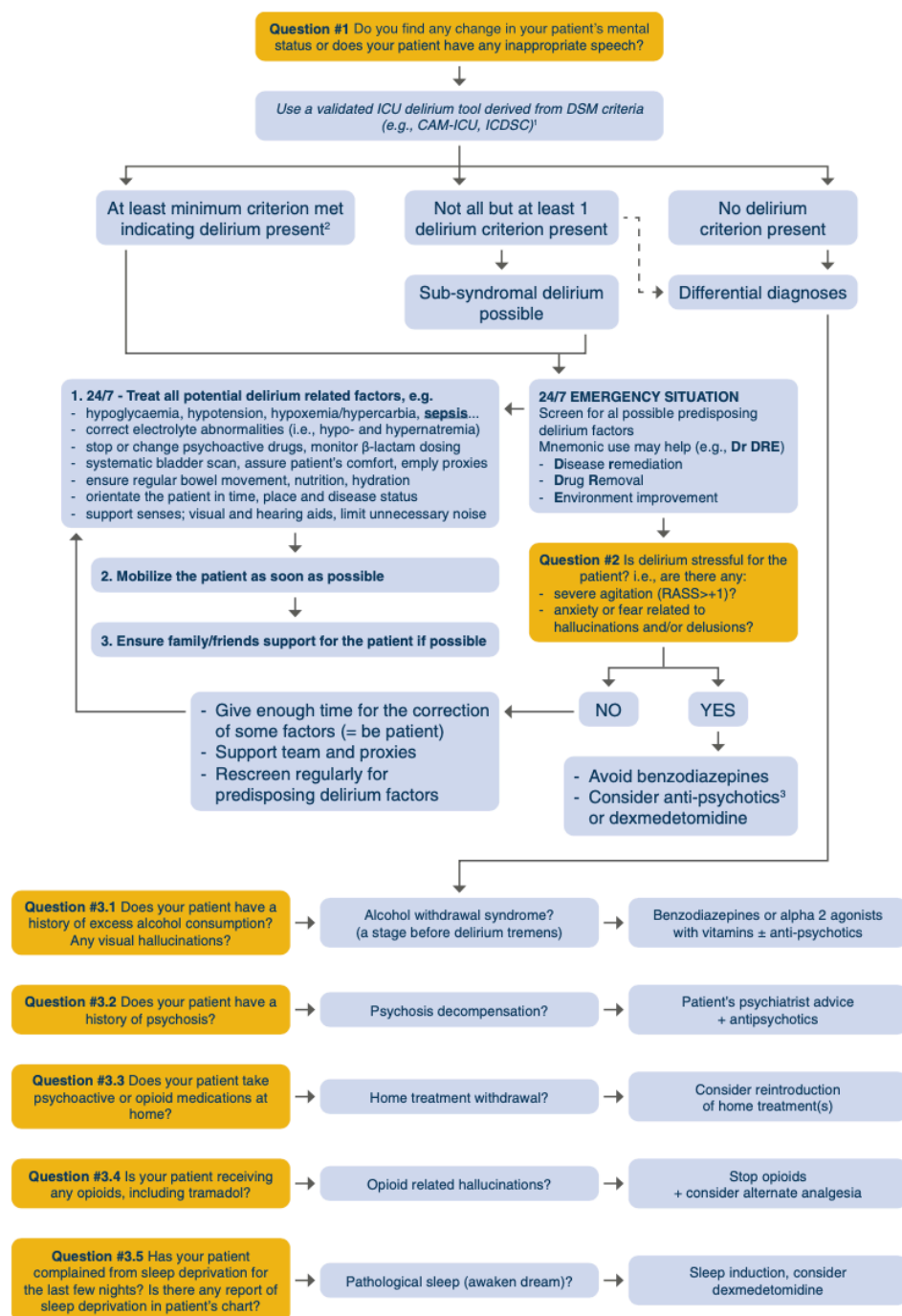
En un estudio multicéntrico prospectivo en el que colaboraron 68 UCIs y más de 15000 pacientes con un periodo de análisis de 20 meses se vio que aplicar las medidas al completo estaba asociado a una disminución en la posibilidad de

muerte a los 7 días (HR 0.32; CI, 0.17–0.62), en las necesidades de ventilación mecánica al día siguiente (OR 0.28; CI, 0.22–0.36), en el desarrollo de coma (OR 0.35; CI, 0.22–0.56), delirio (OR 0.60; CI, 0.49–0.72), uso de contención mecánica OR 0.37; CI, 0.30–0.46) y reingreso en UCI (OR 0.54; CI, 0.37–0.79). Además, se vio que cuanto más adhesión al paquete de medidas los resultados de cada outcome se veían mejorados ($p < 0.002$). Se describió un aumento en el dolor referido por los pacientes, probablemente en relación con un mayor porcentaje de ellos despiertos durante más tiempo ²⁰⁷.

Por último, se realizó un estudio de cohortes prospectivo de 1855 pacientes en ventilación mecánica para evaluar la implementación escalonada del paquete de medidas A-F. La implementación completa versus la incompleta demostró una disminución en la duración de la ventilación mecánica (–22.3%; 95% CI, –22.5% to –22.0%; $p < 0.001$, en días de estancia en UCI (–10.3%; 95% CI, –15.6% to –4.7%; $p = 0.028$) y en días de estancia hospitalaria (–7.8%; 95% CI, –8.7% to –6.9%; $p = 0.006$). Los costes hospitalarios también disminuyeron un 30.2% (95% CI, –46.1% a –9.5%; $p = 0.007$) ²⁰⁸.

En contraposición, un metaanálisis reciente de ensayos clínicos randomizados realizado por Bannon et al. ²⁰⁹, analizando la efectividad de las medidas no farmacológicas versus el tratamiento convencional identificó 15 estudios (2812 pacientes) donde la evidencia actual era muy débil como para recomendarla de cara a reducir la incidencia y duración del delirio en los pacientes críticos.

En la siguiente figura se describe un algoritmo de diagnóstico y recomendaciones de tratamiento realizado por el grupo de Stollings JL. et al ²¹⁰. Las escalas recomendadas son las ya descritas anteriormente, CAM-ICU y ICDSC, que son las más ampliamente validadas y las recomendadas por las guías PADIS.



¹CAM-ICU: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders;

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

²At least 3/4 CAM-ICU features or an Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) score of 4 or higher

³Start at the lowest dose with the shortest duration of therapy for agitation putting the patient, family or staff at risk for harm

Figura 11. Algoritmo de diagnóstico y recomendaciones de tratamiento del delirio. Adaptado del grupo de Stollings JL. et al. 210

1.4.8.2. Tratamiento

El pilar fundamental en el tratamiento del delirio es su diagnóstico temprano, así como evitar, en la medida de lo posible, los factores de riesgo. Como se ha mencionado anteriormente, la deshidratación, inmovilización, alteración del sueño, vista y oído, entre otros, son algunos de ellos. Es esencial asegurar una buena orientación temporo-espacial, así como no privar al enfermo de complementos vitales como las gafas o el audífono.

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

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

Para los diferentes fármacos de uso habitual, las guías para el Dolor, Agitación y Delirio, PAD (Pain, Agitation and Delirio) recomiendan ²¹¹:

- no usar 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 delirio
- la dexmedetomidina es preferible sobre las benzodiacepinas y es recomendada por las guías (Society of Critical Care Medicine, Pain Agitation Delirio Immobility Sleep Disruption, SCCM PADIS) con baja evidencia para su uso en el delirio en los pacientes con ventilación mecánica y agitación con riesgo de auto-extubación.

Los únicos casos donde las benzodiacepinas estarían recomendadas son en la privación alcohólica y en el síndrome de dependencia de benzodiacepinas.

Los efectos adversos severos de los antipsicóticos como la prolongación del intervalo QTc, el potencial riesgo de arritmias ventriculares, las alteraciones respiratorias, el riesgo de síndrome neuroléptico maligno y la bradicardia inducida por la dexmedetomidina son a tener en cuenta a la hora de administrárselos a un paciente.

1.4.8.3. *Pronóstico*

El delirio puede aumentar hasta tres veces la mortalidad a los 6 meses y duplica la hospitalización prolongada. Aumenta los días en ventilación mecánica, los costes y el riesgo de reintubación de los pacientes. Y está relacionado con alteraciones cognitivas a largo plazo, observadas al año en el 70% de los pacientes que han recibido ventilación mecánica^{174,176,178,185}.

2. HIPÓTESIS

La mortalidad al día 28 en pacientes críticos con infección por el SARS-CoV-2 es mayor en aquellos con un nivel de sedación mayor (RASS = -4 o -5 SAS = 2 o 1 MAAS = 0 o 1 Ramsay 5 o 6), que los que permanecen con niveles de sedación menores.

3. OBJETIVOS

El objetivo primario es determinar la asociación entre la mortalidad al día 28 y un nivel de sedación mayor (RASS = -4 or -5 or SAS = 2 or 1 MAAS = 0 or 1 Ramsay 5 or 6) en pacientes críticos por infección por SARS-CoV-2.

Los objetivos secundarios del estudio son

- la mortalidad al día 28 en aquellos pacientes críticos por SARS-CoV-2 con un diagnóstico positivo para delirio (CAM-ICU positivo o ICDSC $\geq$ 4 points)
- la mortalidad al día 28 en aquellos pacientes con una disminución en el nivel de sedación de un punto en las escalas de RASS, SAS, MAAS o RAMSAY.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio y selección de participantes

Se ha realizado un análisis preplaneado del estudio COVID-D⁷¹ centrándonos en la asociación entre la mortalidad y las siguientes 3 situaciones:

- pacientes con un diagnóstico positivo para delirio mediante un resultado positivo en la escala CAM-ICU o ICDSC ≥ 4 puntos.
- Pacientes con un nivel de sedación profunda RASS = -4 or -5 SAS = 2 or 1 MAAS = 0 or 1 Ramsay 5 or 6
- Pacientes en los que se ha disminuido un escalón el nivel de sedación según las escalas RASS, SAS, MAAS o RAMSAY.

El estudio COVID-D fue aprobado definitivamente por el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia, cuyo Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos es Don Julio Palmero da Cruz, con el número de orden 2020/150 y el título DELIRIO-ICU-COVID-19 Study, con fecha 30 de abril 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, 88 pacientes correspondieron al Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Este estudio fue aprobado el 10 de mayo 2022 por los investigadores principales del estudio COVID-D.

El estudio COVID-D se diseña como un estudio de cohortes retrospectivo observacional internacional multicéntrico en el que participan 69 Ucis de 14 países (ver anexo 1) de todo el mundo. Todas las UCIs que participaron trataban pacientes críticos por SARS-CoV-2, monitorizaron de manera rutinaria el delirio, tenían la aprobación de sus centros locales de investigación y estuvieron recogiendo datos durante un período de 2 semanas.

Los centros coordinadores para el estudio son 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 cumplían criterios de inclusión y habían

sido ingresados en UCI antes del 28 de Abril del 2020, fecha elegida 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 anexo 2 y 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 la UCI de los hospitales participantes. La definición de caso confirmado para SARS-CoV-2 es 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) también fue un requisito.

Los resultados del estudio han sido publicados en el Lancet Respiratory en enero del 2021 ⁷¹, figurando la doctoranda como autora de dicha publicación.

4.2. 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:

- Características básicas de los pacientes como: 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 delirio utilizada (CAM-ICU (Confusion Assessment method for the ICU), Intensive Care Delirio Screening Checklist (ICDSC)), subtipo de delirio (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 delirio. Implementación del pack de medidas ABCDEF para prevención y tratamiento del delirio.

El pack de medidas (bundle) ABCDEF es un estándar de cuidados recomendados por las guías de práctica clínica y 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 delirio, evaluación, prevención y manejo (“assess, prevent and manage delirio”), 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 a aquel que no respondía al estímulo verbal (RASS -4 o -5, GCS <8), paciente con delirio 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 delirio, se les consideraba despiertos sin delirio.

- 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 delirio, práctica de inmovilización mecánica de los pacientes, ratio de enfermería en el turno de día/tarde/noche.

Para el análisis final de los resultados, los días entre el ingreso en UCI y el alta hospitalaria y los días entre el ingreso hospitalario y el ingreso en la UCI fueron incluidos como covariables, además de las de arriba mencionadas.

4.3. Objetivos

El principal objetivo del estudio era determinar la asociación entre la mortalidad al día 28 de ingreso con un nivel de sedación mayor (RASS = -4 or -5 SAS = 2 or 1 MAAS = 0 or 1 Ramsay 5 or 6) en pacientes críticos por infección por SARS-CoV-2. A partir del día 21 de ingreso, alta de UCI o exitus se dejaban de recoger variables diarias de la estancia en UCI, pero sí se recogía el estado vital (vivo/muerto) a los 28 días.

Los objetivos secundarios de este estudio eran evaluar la mortalidad al día 28 en aquellos pacientes críticos por SARS-CoV-2 con un diagnóstico positivo para delirio (CAM-ICU positivo o ICDSC ≥ 4 puntos) y en aquellos con una disminución en el nivel de sedación de un punto en las escalas RASS, SAS, MAAS o Ramsay.

4.4. Análisis Estadístico

Exposiciones: se probaron tres exposiciones de interés contra la mortalidad:

1. Sedación excesiva (en el rango de coma) definida como "¿Tuvo el paciente una puntuación de sedación documentada en el rango de coma en algún momento de este día? RASS = -4 o -5 SAS = 2 o 1 MAAS = 0 o 1 Ramsay 5 o 6",
2. Puntuación RASS definida como "¿Cuál fue la puntuación de RASS indicativa del nivel más alto de sedación del paciente en este día?"
3. Delirio, definido como "¿Tuvo el paciente alguna vez una evaluación delirante positiva (es decir, se consideró que el paciente estaba delirante) en este día? CAM-ICU = positivo ICDSC ≥ 4 puntos DOS ≥ 3 puntos NuDESC ≥ 2 puntos 4AT ≥ 4 puntos".

Resultados El evento primario del estudio fue la mortalidad por todas las causas y ocurrida dentro de los 28 días posteriores al ingreso en la UCI. Los pacientes sin información sobre el estado de supervivencia para el día 28 fueron excluidos del análisis de resultados.

Tiempo de seguimiento (días): Para el análisis de mortalidad, el tiempo entre el ingreso en la UCI hasta el alta hospitalaria y el tiempo entre el ingreso hospitalario hasta el primer ingreso en la UCI se incluyeron como covariables. La razón de ello obedece a los siguientes factores: 1) alta variabilidad en el subgrupo de pacientes que estaban vivos [rango (1-28); mediana (IQR) = 27(8-18)]; 2) fue una variable altamente significativa; y 3) basado en el AIC – mejora dramáticamente el ajuste del modelo.

Análisis Estadístico: Las características de los pacientes al inicio del estudio se informan como medias y desviaciones estándar (DE) para variables continuas

simétricas, como medianas (rango intercuartílico) para variables continuas sesgadas, y como frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Para mortalidad, las variables continuas se compararon con pruebas t o pruebas de suma de rangos para muestras independientes según fuese apropiado. Las variables discretas se compararon utilizando la prueba de chi-cuadrado. De acuerdo con los objetivos de este estudio, decidimos testar independientemente el efecto de 1) sedación excesiva (en el rango de coma), 2) puntuación RASS (como continua), y 3) delirio, en la probabilidad de mortalidad a los 28 días desde el ingreso en la UCI. Debido a valores perdidos en la variable "delirio", los modelos de regresión para dicha variable se limitaron a los datos disponibles (n= 759 a 760). Se utilizó la regresión logística en todos los análisis y los resultados se presentaron como razones de probabilidades (OR) con intervalos de confianza del 95%. Para la puntuación RASS, el efecto sobre la mortalidad se representó en una figura mostrando las probabilidades de dicho evento a lo largo de su continuum. Dado que los pacientes están agrupados jerárquicamente entre naciones y centros hospitalarios, todas las regresiones logísticas ajustan los errores estándar y la matriz de covarianza con un método de agrupamiento múltiple ²¹². El modelo se construyó inicialmente con variables elegidas basadas en conocimiento médico. A partir de este conjunto inicial de covariables, la suposición de linealidad para la puntuación RASS, edad, puntuación SAPS-II y días en el hospital antes del ingreso en la UCI se evaluó utilizando un procedimiento polinomial fraccional multivariable (FP) ²¹³. Según este procedimiento, la puntuación RASS –cuando se modeló como exposición– no cumplió con la suposición de linealidad, y por lo tanto, se transformó con un polinomial de [-2] FP[-2] usando los criterios de AIC/BIC. Los días en el hospital antes del ingreso en la UCI también se modelaron con un FP[0 = log]. La edad y la puntuación SAPS-II no requirieron de transformación polinomial y, por tanto, se modelaron linealmente en todos los modelos de regresión. Para cada exposición de interés, construimos tres modelos según diferentes conjuntos de covariables: 1) el modelo más saturado, que incluye las covariables más importantes elegidas basadas en conocimiento médico, 2) un modelo más depurado, también elegido basado en conocimiento médico, y 3) un modelo más parsimonioso donde se eliminaron las covariables con valores de "p" en exceso de 0.6. Se consideró estadísticamente significativo un valor de "p" bilateral <0.05

para todos los análisis. Todos los análisis se realizaron con Stata 16.1 (Stata Statistical Software, College Station, TX, EE.UU.).

4.5. Financiación Económica

Este estudio no ha recibido ninguna financiación económica.

5. RESULTADOS

Se expondrán primeramente los resultados del estudio inicial para poder comprender mejor los resultados de los análisis realizados posteriormente.

Entre el 20 de enero y el 28 de abril del 2020, 4530 pacientes con COVID19 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 1.

Tabla 1. Características de las UCIs de los centros participantes en el estudio. Tomado de Pun B. et al. ⁷¹

		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 delirio		62 (90%)
Existencia de protocolo para manejo del delirio		47 (68%)
Escala utilizada para evaluación del delirio		
	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%)

Participaron unidades de 14 países de Europa, Norte América, Centro América, Sur América y África, estando situadas el 50% de las Ucis en España. 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 delirio y el RASS para evaluación de la sedación y disponían de protocolos para el manejo del delirio. De las 69 UCIs participantes, el 84% aumentaron su capacidad en una media de 24 camas (IQR 12-39) durante la pandemia COVID19 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.

Se recogieron datos de 2486 pacientes durante las 2 semanas del periodo de recogida de datos. 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 (Fig. 12).

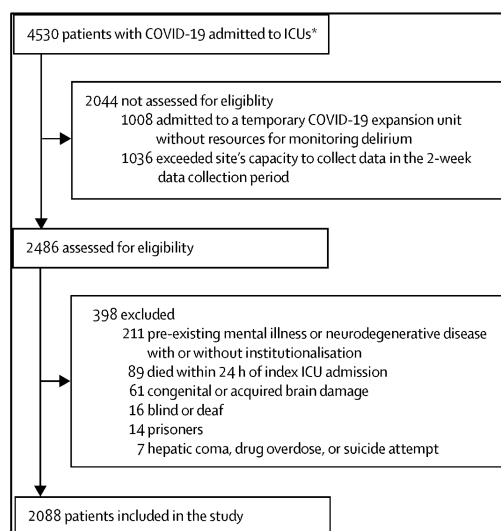


Figura 12. Diagrama de flujo del estudio. Tomado de Pun B, et al.⁷¹

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). 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 benzodiacepinas 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.

Tabla 2. Características de los pacientes. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹

			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		1317 (63,1%)
	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		
	Benzodiacepinas	
	Sí	1337 (64%)
	Nº días	7(4-12)
	Propofol	
	Sí	1481 (70,9%)
	Nº días	7(4-11)
	Dexmedetomidina	
	Sí	920 (44,1%)
	Nº días	4(2-7)
	Clonidina	
	Sí	191 (9,1%)
	Nº días	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 PaO₂/FiO₂ 200-300, moderado PaO₂/FiO₂ 100-199 y leve PaO₂/FiO₂ < 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 3. Datos de las entidades evaluadas. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹

Entidades evaluadas	N = 2088
Coma	
Prevalencia (comatoso en algún momento en 21 días)	1704 (81.6%)
Duración del Coma, días [IQR] ^a	10.0 [6.0-15.0]
Coma persistente hasta el fallecimiento o día 21	313 (15.0%)
Delirio ^b	
Prevalencia (en algún momento Delirio en los 21 días ^a)	1147 (54.9%)
Duración del Delirio, días [IQR]	3.0 [2.0-6.0]
Subtipo de Delirio ^c	
Sólo hipoactivo	388 (42.0%)
Duración delirio hipoactivo, días	2 [1-4]
Sólo hiperactivo	479 (51.8%)
Duración delirio hiperactivo, días	2 [1-4]
Disfunción Cerebral Aguda (Coma o Delirio)	
Coma o Delirio, días	12.0 [7.0-18.0]
Días vivo sin coma o delirio en los 21 días, mediana [IQR] ^d	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] ^e	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. ^aSi un paciente se presentaba comatoso y con delirio el mismo día, ese día se contabilizó para ambos, duración del delirio y duración de coma, ya que fueron evaluados de manera independiente para las dos situaciones. ^bLos pacientes no fueron evaluados para coma o delirio 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 delirio. ^cEl delirio 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 delirio de 222 pacientes. ^dNúmero de días durante el periodo de estudio de 21 días en el que los pacientes estaban vivos y libres de delirio 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. ^eNúmero de días que los pacientes estaban vivos y no requirieron ventilación mecánica (invasivo o no invasiva) en un periodo de 28 días.

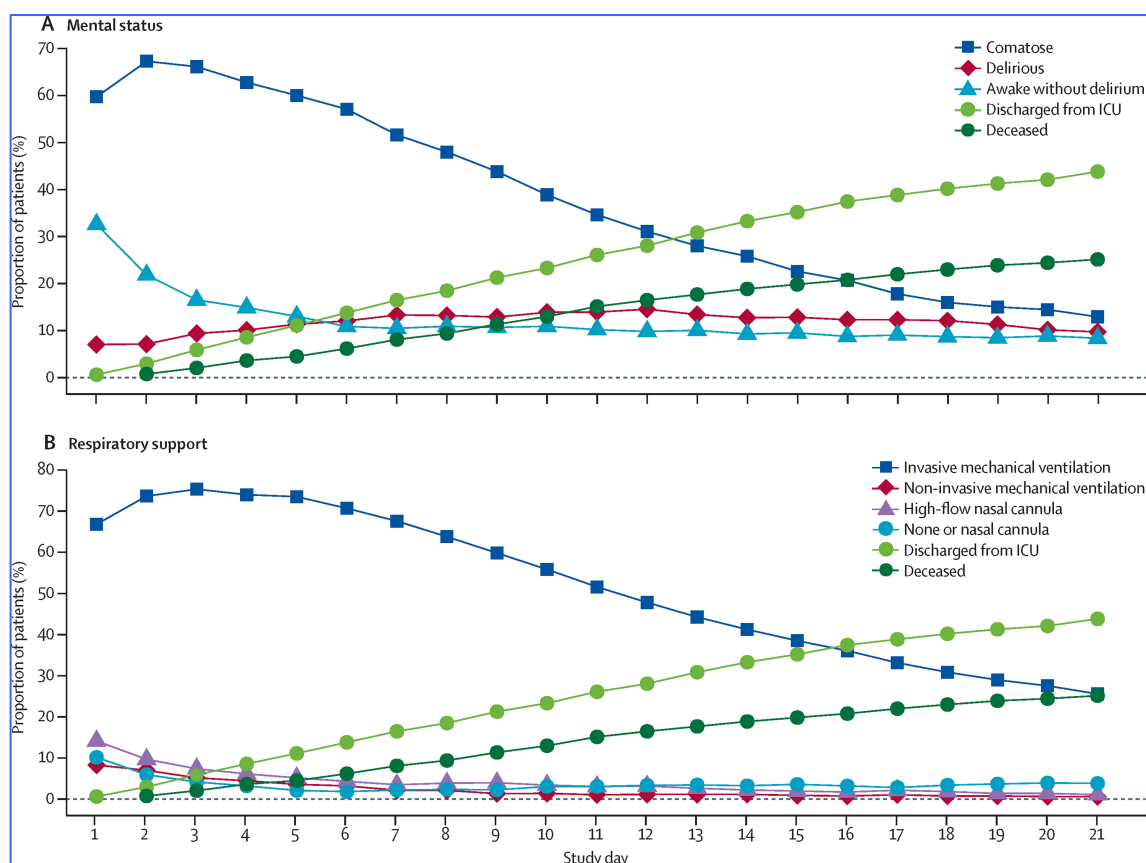


Figura 13. Estado mental y soporte respiratoria durante el periodo de estudio de 21 días (*n*=2088). Tomado de Pun B, et al. ⁷¹

(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 delirio. "Discharge" representa el alta de la UCI. (B) Soporte respiratorio durante el periodo de estudio de 21 días. ICU = Intensive Care Unit.

El delirio 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 DCA (coma o delirio) una media de 12.0 días (IQR 7.0–18.9). Durante el periodo de estudio de 21 días, los pacientes estuvieron vivos sin delirio 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.

El riesgo de padecer delirio al día siguiente del diagnóstico de delirio 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), $p<0.0001$), al compararse con estar despierto sin delirio (Fig. 15). De manera similar, la edad anciana (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), $p=0.0013$), 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 benzodiacepinas (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 delirio al día siguiente. La visita familiar (elemento F del 'bundle'), sin embargo, se asoció con un 27% menos de riesgo de delirio (OR 0.73 (0.63-0.84), $p<0.0001$) (Fig. 14).

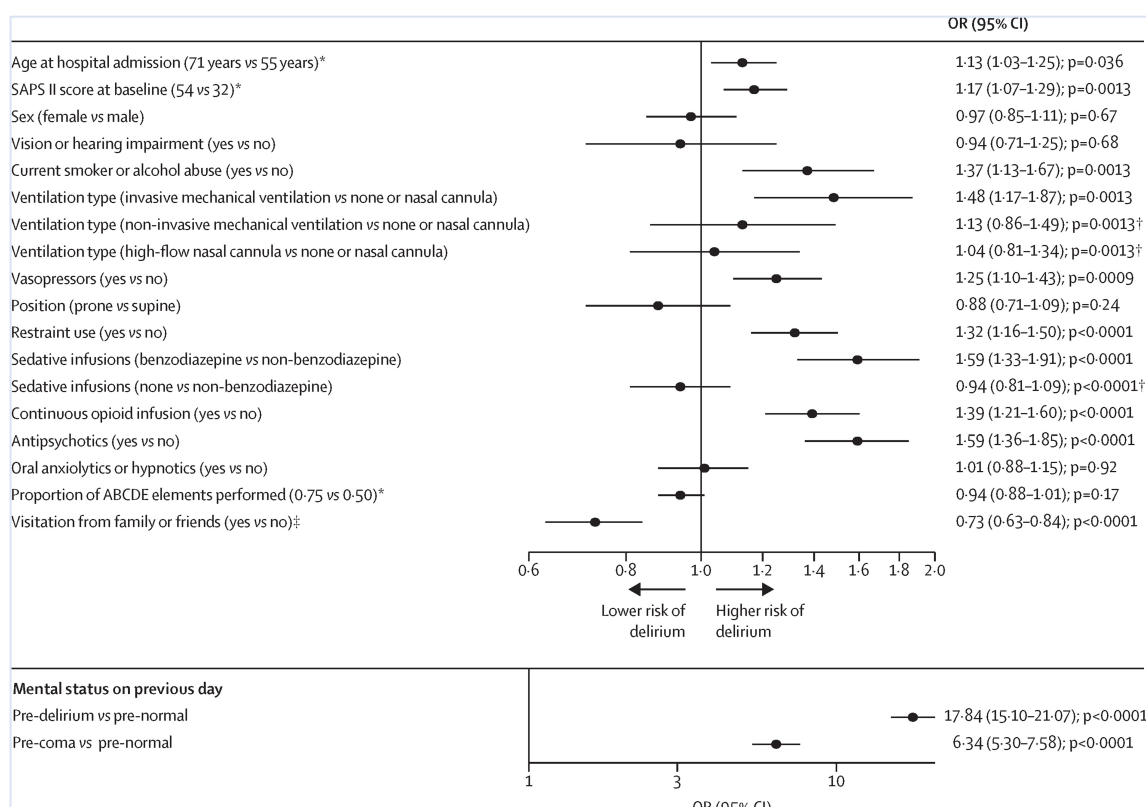


Figura 14. Diagrama en árbol de la probabilidad diaria de delirio. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹

Se incluyen en este análisis todos los pacientes que tuvieron al menos 90% de delirio o coma durante su estancia en UCI y al menos 2 días de ingreso en UCI (n=2049). Otros estados, como comatoso, despierto sin delirio, 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 delirio 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 corresponden 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 vivos y libres de DCA (coma y delirio), donde el sexo femenino (1.34 (1.08-1.67), p<0.0087) fue asociado con más días libres de delirio y coma vivos durante el periodo de estudio de 21 días (Fig. 15).

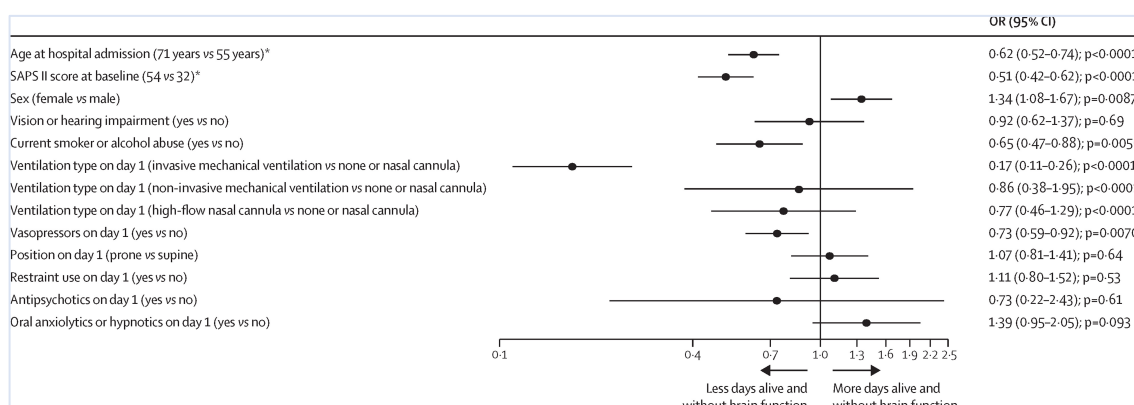


Figura 15. Diagrama árbol de días vivo y libre de coma o delirio. Tomado de Pun B, et al. ⁷¹

Todos los pacientes que tuvieron delirio 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 DCA coma o delirio). *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.

Tras el análisis inicial del estudio base, se ha realizado un análisis multivariable para establecer la relación entre la mortalidad a los 28 días con la profundidad del coma, la presencia de delirio y el cambio en la profundidad de la sedación según la escala de RASS.

El análisis se orientó para contestar el objetivo principal y los secundarios comentados anteriormente.

Inicialmente se analizó el nivel de sedación con la mortalidad al día 28, observando una asociación estadísticamente significativa entre un nivel de sedación mayor (RASS -4/-5) con una mayor mortalidad (p=0,012) (Fig.16).

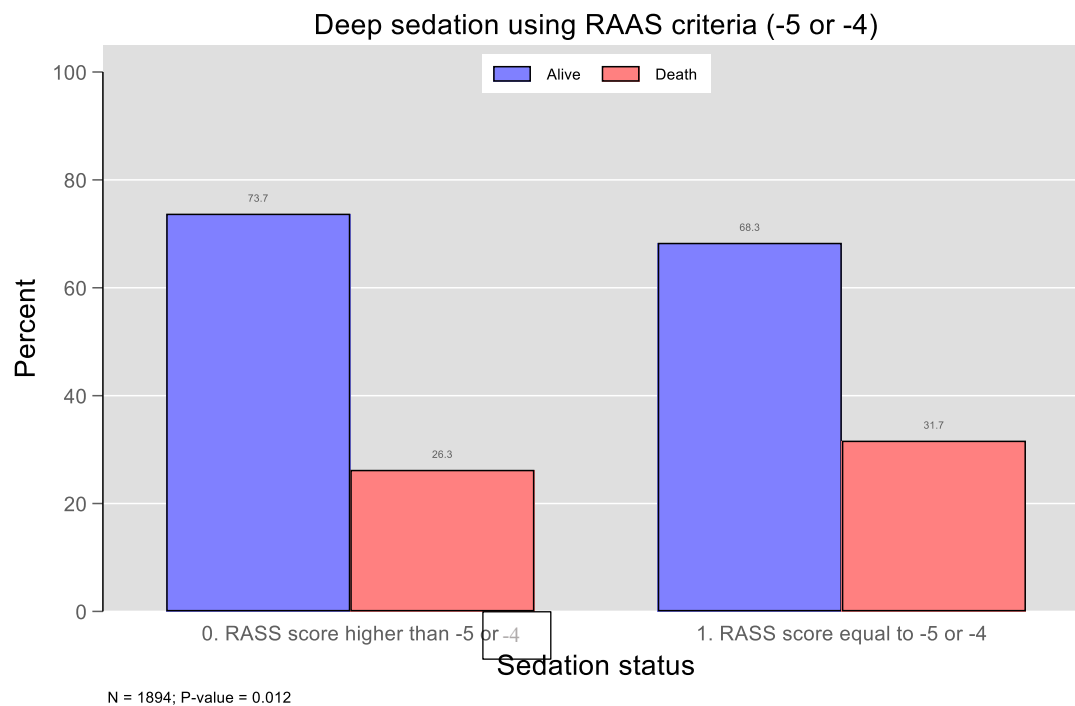


Figura 16. Comparación de pacientes fallecidos y vivos en el día 28 en función del nivel de sedación según la escala RASS.

Además, se analizó también el haber sido o no sedado en algún momento del día con la mortalidad al día 28, encontrando de nuevo diferencias significativas ($p=0.000$) entre aquellos que sí que habían recibido sedación en algún momento del día con un aumento de la mortalidad al día 28 (Fig.17)

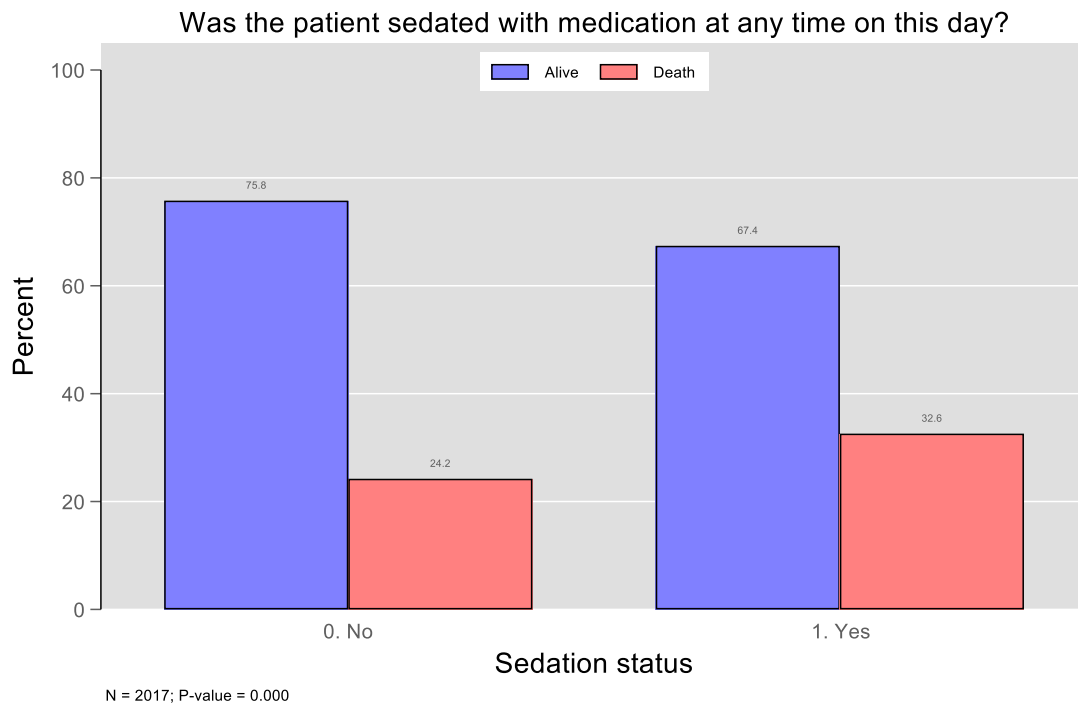


Figura 17. Figura comparando mortalidad en función de si el paciente ha recibido sedación en algún momento o no, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,000$.

En la siguiente figura (Fig. 18) se compara a los pacientes vivos y fallecidos en el día 28 de su ingreso en UCI y los niveles de sedación que han tenido durante su ingreso, observando que los fallecidos han tenido valores de RASS en el rango del coma (RASS -4/5), mientras que los vivos han tenido unos valores de RASS menos negativos durante su estancia en las unidades de cuidados críticos.

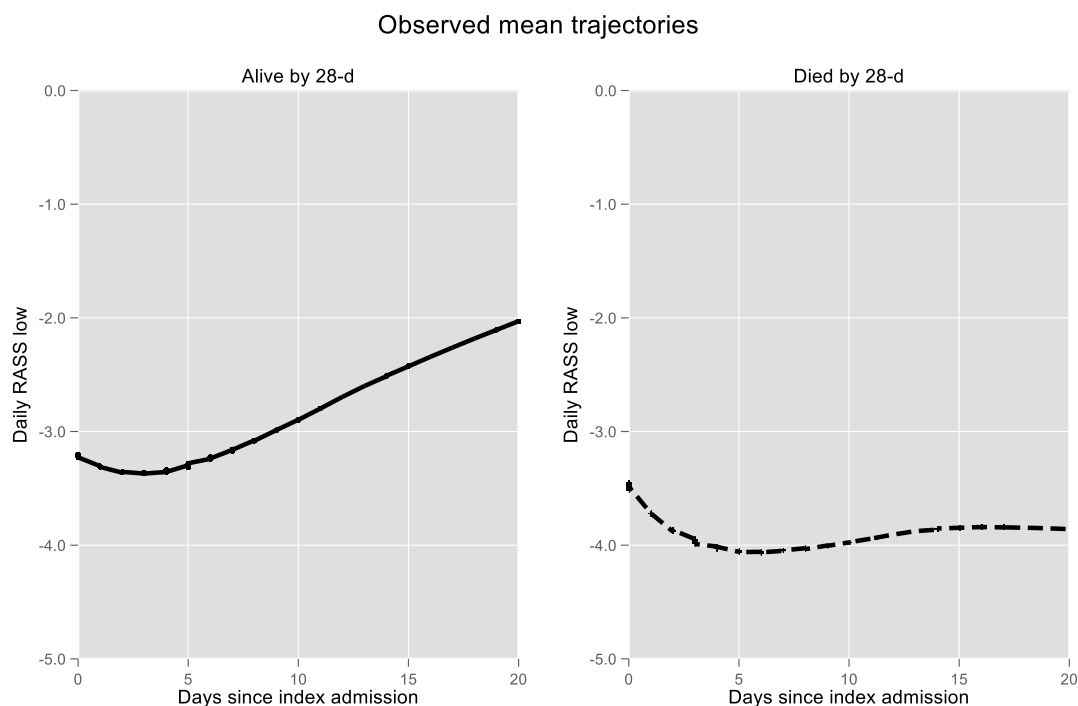


Figura 18. Figura comparando valores de RASS de los pacientes vivos y fallecidos en el día 28 desde su ingreso en la UCI.

En el análisis del nivel de sedación y mortalidad se vio que solo el 18,7% de los pacientes sedados no habían tenido episodios de sedación en el rango del coma, definido como RASS -4/-5 o SAS=2 o 1, habiendo tenido el 74,4% 3 o más episodios de coma en el rango profundo (Fig. 19)

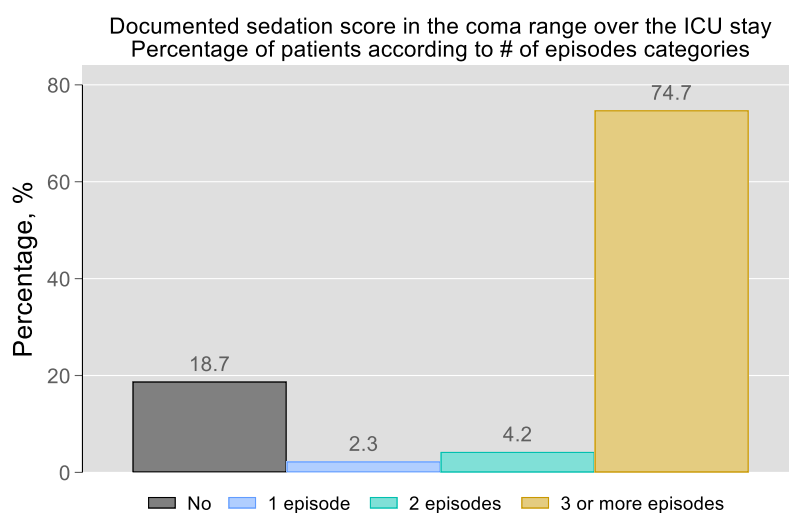


Figura 19. Porcentaje de pacientes en función de número de episodios de sedación profunda en el rango del coma (RASS -4/-5 o SAS=2 o 1)

Estratificada por mortalidad en el día 28 el grado de sedación, se ha visto que aquellos con niveles de sedación mayores, tienen una mortalidad mayor asociada (Fig. 20).

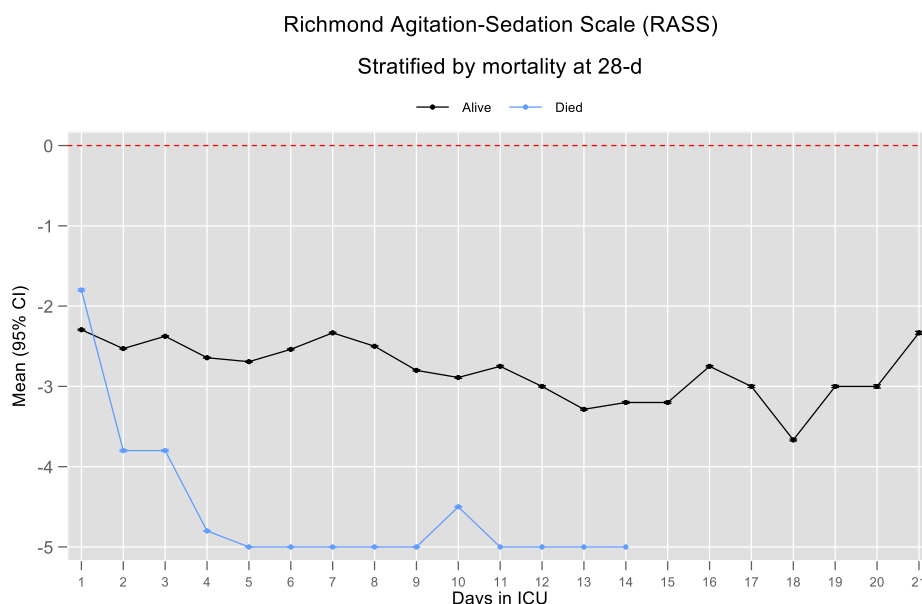


Figura 20. El nivel de sedación asociado con la mortalidad en el día 28.

Se ha realizado un análisis multivariable con el nivel de sedación profunda (RASS -4/-5) como exposición binaria con las variables incluidas en la siguiente tabla (tabla 4). El estado de coma, definido por un RASS -4/-5; SAS=2 o 1; MAAS =0 o 1; Ramsay 5 o 6, tiene una asociación significativa con la mortalidad con un HR 9,418 (95% CI 6,396-13,869), $p=0,000$).

Se analizan muchas variables, entre las que se encuentran la gravedad del SDRA y el uso de vasopresores. Ambas variables están ligadas a pacientes más graves, por lo que se podría asumir un aumento de mortalidad ya solo basado en estos dos factores, pero cabe destacar que, a pesar de salir como factores de riesgo, no son estadísticamente significativos. De la tabla se observa lo siguiente, que ser fumador (HR 2,009 (95% CI 1,374-2,939), $p=0,000$) o diabético con o sin daño de órgano diana (HR 1,469 (95% 1,136-1,900), $p=0,003$) aumenta la mortalidad de forma significativa al día 28. Así como antecedentes de patología cardiovascular (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular) (HR 1,417 (95% 1,066-1,883), $p=0,016$),

y necesidad de oxígeno suplementario mediante ventilación mecánica invasiva (HR 4,583 (95% 2,665-7,909), p=4,583)

Variable name	Variable definition	HR	P-value	95% CI lower bound	95% CI upper bound
daily_rass_neg	Sedation score in the coma range: RASS = -4/-5; SAS = 2 or 1 MAAS = 0 or 1 Ramsay 5/6	9,418	0,000	6,396	13,869
age_b	Age, years	1,051	0,000	1,039	1,064
gender	Gender female	1,128	0,360	0,872	1,458
smoke_b	Active/current smoker prior to this hospitalization	2,009	0,000	1,374	2,939
any_diabetes	Diabetes with or without end organ damage	1,469	0,003	1,136	1,900
any_liver_disease	Either mild, moderate or severe liver disease	1,938	0,066	0,958	3,922
any_CVD	History of CVD - either MI, HF, PVD, and/or CVA	1,417	0,016	1,066	1,883
alcohol_abuse_b	Abuse alcohol by drinking more than 3 units a day prior to this hospitalization	0,665	0,201	0,356	1,242
hos_pre_los_b	Number of days from hospital admission to the ICU index admission, days	1,015	0,138	0,995	1,034
ARDS severity at baseline	ARDS severity at baseline				
1.ICU_adm_diag_severity_b	1. Mild (P:F 200-300)	1,000	.	1,000	1,000
2.ICU_adm_diag_severity_b	2. Moderate (P:F 100-199)	0,692	0,071	0,464	1,031
3.ICU_adm_diag_severity_b	3. Severe (P:F < 100)	1,232	0,303	0,828	1,832
4.ICU_adm_diag_severity_b	4. Unknown	1,161	0,639	0,622	2,169
daily_pos_2	What position was this patient in during this day? Prone	0,554	0,000	0,433	0,708
daily_sed	Was the patient sedated with medication at any time on this day?	0,683	0,036	0,477	0,976
daily_opioid	Was the patients pain managed with intravenous opioid infusion for more than 2 consecutive hours on this day?	1,032	0,846	0,750	1,420
daily_vaso	Was the patient treated with continuous vasopressors or inotropes (noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone)	3,089	0,000	2,419	3,945
daily_vent_type_1	Supplemental oxygen on this day? Yes - Invasive mechanical ventilation	4,583	0,000	2,655	7,909
daily_vent_type_2	Supplemental oxygen on this day? Yes - Noninvasive mechanical ventilation	1,439	0,238	0,786	2,634
ICU Type	ICU Type				
1.enr_icu_tc	ICU Type - Medical (reference category)	1,000	.	1,000	1,000
2.enr_icu_tc	ICU Type - Surgical	1,047	0,794	0,742	1,476
3.enr_icu_tc	ICU Type - Mixed	0,690	0,004	0,536	0,887
4.enr_icu_tc	ICU Type - Specialized	1,421	0,304	0,727	2,777
_cons		0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 4. Análisis multivariable de la asociación de la profundidad del coma con la mortalidad al día 28.

En cuanto a los objetivos secundarios, mortalidad con presencia de delirio en algún momento durante su estancia en UCI, los resultados fueron los siguientes (tabla 5).

Variable name	Variable definition	HR	P-value	95% CI lower bound	95% CI upper bound
daily_del_yn	The patient was considered delirious on this day [CAM-ICU = positive ICDSC ≥ 4 points DOS ≥ 3 points Nu-DESC ≥ 2 points 4AT ≥ 4 points]	1,421	0,010	1,086	1,859
age_b	Age, years	1,063	0,000	1,047	1,079
gender	Gender female	1,341	0,056	0,993	1,811
smoke_b	Active/current smoker prior to this hospitalization	1,778	0,011	1,140	2,772
any_diabetes	Diabetes with or without end organ damage	1,173	0,304	0,865	1,590
any_liver_disease	Either mild, moderate or severe liver disease	1,993	0,093	0,891	4,460
any_CVD	History of CVD - either MI, HF, PVD, and/or CVA	1,657	0,003	1,192	2,302
alcohol_abuse_b	Abuse alcohol by drinking more than 3 units a day prior to this hospitalization	0,682	0,372	0,294	1,582
hos_pre_los_b	Number of days from hospital admission to the ICU index admission, days	1,012	0,262	0,991	1,034
ARDS severity at baseline	ARDS severity at baseline				
1.ICU_adm_diag_severity_b	1. Mild (P:F 200-300)	1,000	.	1,000	1,000
2.ICU_adm_diag_severity_b	2. Moderate (P:F 100-199)	0,788	0,312	0,496	1,251
3.ICU_adm_diag_severity_b	3. Severe (P:F < 100)	1,260	0,330	0,792	2,007
4.ICU_adm_diag_severity_b	4. Unknown	0,938	0,850	0,482	1,824
daily_pos_2	What position was this patient in during this day? Prone	1,093	0,638	0,755	1,582
daily_sed	Was the patient sedated with medication at any time on this day?	1,498	0,066	0,974	2,305
daily_opioid	Was the patients pain managed with intravenous opioid infusion for more than 2 consecutive hours on this day?	1,743	0,004	1,191	2,551
daily_vaso	Was the patient treated with continuous vasopressors or inotropes (noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone, levosimendan)	2,532	0,000	1,869	3,431
daily_vent_type_1	Supplemental oxygen on this day? Yes - Invasive mechanical ventilation	1,615	0,055	0,991	2,633
daily_vent_type_2	Supplemental oxygen on this day? Yes - Noninvasive mechanical ventilation	1,083	0,737	0,680	1,724
ICU Type	ICU Type				
1.enr_icu_tc	ICU Type - Medical (reference category)	1,000	.	1,000	1,000
2.enr_icu_tc	ICU Type - Surgical	0,892	0,566	0,605	1,316
3.enr_icu_tc	ICU Type - Mixed	0,707	0,030	0,517	0,968
4.enr_icu_tc	ICU Type - Specialized	1,297	0,565	0,535	3,148
_cons		0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 5. Análisis multivariable de la asociación de delirio con la mortalidad al día 28.

En la tabla de análisis multivariable analizando la mortalidad al día 28 se observa como la presencia de delirio aumenta de manera significativa la mortalidad al día 28 con un HR de 1,41 (CI 1,086-1,859; p 0,010). Las siguientes variables también tienen una asociación positiva con la mortalidad: fumador activo (HR 1,778 (CI 1,140- 2,772) p 0,011), antecedentes de enfermedad cardiovascular (HR 1,657 (CI 1,192- 2,302) p 0,03), infusión continua de opioides durante más de dos horas

al día (HR 1,743 (CI 1,191-2,551) p 0,004) e infusión continua de vasopresores (HR 2,532 (CI 1,869-3,431) p 0,000).

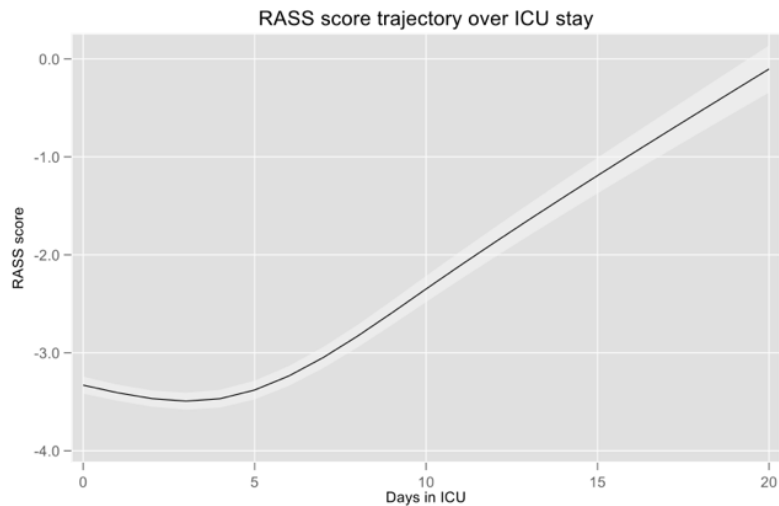
Cuando analizamos por tipo de delirio, obtenemos los siguientes resultados expuestos en la siguiente tabla (tabla 6).

Variable name	Variable definition	HR	P-value	95% CI lower bound	95% CI upper bound
Type of delirium					
0.daily_del_type	No delirium (reference category)	1,000	-	1,000	1,000
1.daily_del_type	Hypoactive only	2,066	0,000	1,444	2,955
2.daily_del_type	Hyperactive only	0,881	0,552	0,579	1,339
3.daily_del_type	Mixed	1,519	0,052	0,996	2,316
4.daily_del_type	Unknown type	1,426	0,271	0,758	2,684
age_b	Age, years	1,062	0,000	1,046	1,078
gender	Gender female	1,297	0,086	0,964	1,746
smoke_b	Active/current smoker prior to this hospitalization	1,757	0,011	1,136	2,718
any_diabetes	Diabetes with or without end organ damage	1,165	0,317	0,864	1,570
any_liver_disease	Either mild, moderate or severe liver disease	1,839	0,131	0,835	4,051
any_CVD	History of CVD - either MI, HF, PVD, and/or CVA	1,556	0,008	1,124	2,155
alcohol_abuse_b	Abuse alcohol by drinking more than 3 units a day prior to this hospitalization	0,686	0,372	0,300	1,568
hos_pre_los_b	Number of days from hospital admission to the ICU index admission, days	1,014	0,177	0,994	1,036
ARDS severity at baseline					
1.ICU_adm_diag_severity_b	1. Mild (P:F 200-300)	1,000	-	1,000	1,000
2.ICU_adm_diag_severity_b	2. Moderate (P:F 100-199)	0,816	0,381	0,518	1,287
3.ICU_adm_diag_severity_b	3. Severe (P:F < 100)	1,305	0,256	0,825	2,063
4.ICU_adm_diag_severity_b	4. Unknown	0,961	0,906	0,499	1,852
daily_pos_2	What position was this patient in during this day? Prone	1,085	0,662	0,752	1,565
daily_sed	Was the patient sedated with medication at any time on this day?	1,607	0,030	1,047	2,466
daily_opioid	Was the patient's pain managed with intravenous opioid infusion for more than 2 consecutive hours on this day?	1,778	0,003	1,218	2,595
daily_vaso	Was the patient treated with continuous vasopressors or inotropes (noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine) on this day?	2,470	0,000	1,829	3,337
daily_vent_type_1	Supplemental oxygen on this day? Yes - Invasive mechanical ventilation	1,505	0,101	0,924	2,453
daily_vent_type_2	Supplemental oxygen on this day? Yes - Noninvasive mechanical ventilation	1,086	0,726	0,686	1,717
ICU Type					
1.enr_icu_tc	ICU Type - Medical (reference category)	1,000	-	1,000	1,000
2.enr_icu_tc	ICU Type - Surgical	0,934	0,729	0,636	1,372
3.enr_icu_tc	ICU Type - Mixed	0,712	0,031	0,524	0,969
4.enr_icu_tc	ICU Type - Specialized	1,257	0,610	0,523	3,022
_cons		0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 6. Análisis multivariable de la asociación del tipo de delirio con la mortalidad al día 28.

Destaca que el único tipo de delirio que se asocia con un aumento de la mortalidad al día 28 es delirio hipoactivo (HR 2,066 (CI 1,444 - 2,955) p 0,000) cuando no se presenta con hiperactivo en el mismo paciente (delirio mixto) (HR 1,519 (CI 0,996 - 2,316) p 0,052). Sufrir delirio hiperactivo solo aparece como factor protector de mortalidad a los 28 días, pero sin ser significativamente estadística. La presencia de delirio mixto (hipo e hiperactivo) sí se asocia con un aumento de la mortalidad al día 28, pero tampoco muestra una asociación estadísticamente significativa.

Respecto al segundo outcome secundario, analizar la mortalidad al día 28 cuando el paciente cambiaba un punto de la puntuación de la escala de RASS, es decir, menos sedado, se muestra el resultado en la siguiente figura.



¹Prognostic effect of RASS score (per increase in 1 unit) on 28-d mortality

	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
(1)	.8920397	.0285251	-3.57	0.000	.8378476 .949737

¹Adjusted by the full set of covariates.

Figura 21. Efecto sobre la mortalidad al disminuir la sedación un escalón en la escala de RASS.

Cabe destacar que por cada aumento de una unidad en la escala de RASS hacia menos negativo, se asocia a una disminución en la mortalidad al día 28 con un HR 0.89 (IC 0.838-0.950) con una p 0.000. El ajuste por covariables ha sido el mismo que en tablas anteriores.

6. DISCUSIÓN

La COVID19 ha desencadenado un aumento en el interés científico por el delirio en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados críticos. Los profesionales sanitarios tenían una sensación subjetiva generalizada de que estos pacientes se agitaban más que los pacientes críticos con SDRA por otras causas. De ahí surgió la necesidad de plasmarlo en diferentes estudios clínicos. Estos demostraron que, efectivamente, los pacientes que ingresaban en una unidad de críticos por SDRA por SARS-CoV-2 tenían una incidencia mayor de daño cerebral agudo (coma o delirio) que aquellos con SDRA de causa no por SARS-CoV-2. Se entienden que las razones son varias. Son pacientes que desarrollan una respuesta inflamatoria desmesurada en el huésped con un requerimiento terapéutico muy alto. Además, son sedados durante más tiempo con hipnóticos. Muchas UCIs tenían falta de recursos y eso obligaba a adaptarse a la situación, aumentando el uso de benzodiacepinas. Estas últimas ya han demostrado que aumentan la incidencia de delirio comparadas con el propofol. La pandemia hizo difícil aplicar estrategias de disminución del delirio y sedación. En menos de 1 de cada 3 pacientes se aplicaron medidas tales como la visita de familiares, una movilización temprana, evitar la infusión de benzodiacepinas o test diarios de ventilación espontánea y de retirada de sedación. En el estudio inicial, se confirmó que tanto el evitar el uso de benzodiacepinas y las visitas familiares son factores protectores para el desarrollo de delirio ⁷¹.

El diagnóstico del delirio es de suma importancia en los pacientes críticos por varias razones. Su presencia puede dificultar la comunicación y la cooperación del paciente con el tratamiento, afectando directamente a la calidad de la atención médica que recibe. Como visto anteriormente, se ha demostrado que el delirio en pacientes críticos está asociado con peores resultados, como una mayor estancia hospitalaria y en las unidades de críticos, una mayor duración de la ventilación mecánica y un aumento en la mortalidad. Así mismo, puede verse aumentado el riesgo de discapacidad a largo plazo y la necesidad de cuidados continuos después de la hospitalización. Aumenta, por tanto, los costes sanitarios derivados de la asistencia de estos pacientes. No solo se ve afectada la calidad de vida de los pacientes, sino también la de sus familiares. El delirio puede causar angustia emocional, confusión y preocupación sobre el bienestar

del paciente. Es una carga emocional y física importante, pudiendo desarrollar el familiar fatiga, insomnio y estrés relacionado con las demandas de cuidado del paciente.

Se sabe que pacientes con DCA tienen más riesgo de desarrollar demencia y el síndrome post-UCI ²¹⁴. El síndrome post-UCI se define como la aparición o empeoramiento del estado físico (alteraciones en la movilidad, caídas recurrentes), cognitivo (alteración en la atención, memoria, funciones ejecutivas, velocidad mental), o del estado de salud mental (ansiedad, depresión, trastorno por estrés postraumático) que afectan la calidad de vida en los supervivientes de una enfermedad crítica. La morbilidad derivada tiene una gran repercusión tanto en salud pública como socioeconómica, impidiendo a las personas a reincorporarse a sus roles familiares y profesionales ^{215,216}

La detección y manejo adecuado del delirio son fundamentales a la hora de proporcionar una atención de calidad a los pacientes críticos. Tiene implicaciones significativas para la salud y bienestar de los pacientes, así como para la eficiencia y calidad de la atención médica.

La incidencia de delirio en los pacientes críticos es más elevada que aquellos que no ingresan en la UCI. En pacientes hospitalizados, la incidencia varía dependiendo de diversos factores, como la población estudiada, el tipo de hospital, la duración de la hospitalización y las condiciones médicas del paciente. Se estima que entre el 10-30% de los pacientes adultos hospitalizados desarrollan delirio durante algún momento de su estancia hospitalaria. En la población anciana y enfermos crónico la incidencia se ve aumentada, pudiendo llegar hasta el 50% ^{185,217-219}.

Los resultados de los análisis de los datos obtenidos son muy relevantes. Han permitido constatar que la presencia de delirio y coma es mayor en los pacientes críticos por el SARS-CoV-2 que en aquellos sin SARS-CoV-2^{75,187}. También que la presencia de daño cerebral agudo ya sea delirio (HR de 1,41 (CI 1,086-1,859; p 0,010)) o coma (HR 9,418 (95% CI 6,396-13,869), p=0,000)), se asocia a mayor mortalidad de forma significativa al día 28 de ingreso en UCI. Dentro del análisis en función del tipo de delirio, el hipoactivo es el que se asocia con el aumento en la mortalidad (HR 2,066 (CI 1,444 - 2,955) p 0,000), así como también el mixto (presencia de hipo e hiperactivo en el mismo paciente) (HR 1,519 (CI 0,996 -

2,316) p 0,052), aunque no llega este último a ser estadísticamente significativo. El último análisis realizado va en línea con los resultados anteriores, mostrando un efecto protector frente a la mortalidad si el paciente mejoraba un punto en la escala de sedación, es decir, estaba menos sedado (HR 0.89 (IC 0.838-0.950), p=0.000). Estratificada por mortalidad el grado de sedación al día 28, se ha visto que aquellos con niveles de sedación mayores, tienen una mortalidad mayor asociada.

Este análisis va en consonancia con otros realizados previamente donde la presencia de delirio estaba asociada con una mayor mortalidad ¹⁸⁵.

También reconocen el coma como factor de riesgo de mortalidad, descrito también en otros estudios^{185,220-223}.

Estos datos reflejan que el delirio y el coma son factores de riesgo de mortalidad, después de ser ajustados por otras variables como gravedad del SDRA, uso de vasopresores o edad, entre otros. Se podría pensar que los pacientes en coma inducido están más graves por lo que tienen mayores tasas de mortalidad, pero la realidad mostrada en el análisis estadístico lo rechaza claramente. Se ha ajustado por gravedad del SDRA (que va intrínseca la necesidad de ventilación mecánica invasiva y, por tanto, el uso de sedación profunda), y por otros parámetros que reflejan el estado crítico del paciente, como puede ser el uso de vasopresores.

Hay tres subtipos de delirio, el hiperactivo, hipoactivo y mixto.

El que mayor incidencia tiene en las unidades de cuidados intensivos es el delirio mixto, seguido por el hipoactivo, y en último lugar, el delirio hiperactivo. En un estudio publicado por Wesley Ely et al. en 2006¹⁸⁵ reportó una incidencia del delirio mixto en las UCI del 54.9%, seguido del hipoactivo (43.5%) y en tercer lugar el puramente mixto (1.6%). Los pacientes por encima de los 65 años presentaron una tasa mayor de delirio hipoactivo que los pacientes más jóvenes (41% vs. 21.6%, p<0.001) ²²⁴. Otro artículo publicado también por Wesley Ely et al. en 2017 ¹⁷⁸ en la revista Critical Care Medicine también demostró que el delirio hipoactivo era más frecuente y persistente que el hiperactivo (71% vs 17%; median 3 vs 1 día), y a mayor duración del delirio hipoactivo, mayor mortalidad. Segregados los tres tipos de delirio, el hipoactivo es el que desemboca en peores resultados para los pacientes, además del aumento en la mortalidad. Esto último

viene apoyado también por los datos de este subanálisis, donde se objetivó una asociación con mayor mortalidad aquellos pacientes que presentaron el delirio hipoactivo (HR 2,066 (CI 1,444 - 2,955) p 0,000).

Como último punto de los resultados se ha demostrado que tener al paciente menos sedado y conseguir que aumente su nivel de conciencia medido por la escala RASS es un factor protector contra la mortalidad al día 28 (HR 0.89 (IC 0.838-0.950) p 0.000). Hasta la fecha, no hay estudios que valoren de forma cuantitativa si existe una relación entre disminuir el nivel de sedación en un punto en la escala de RASS y la mortalidad. Las conocidas como ‘Sedation Holidays’²²⁵ cobran más importancia que nunca. La sedación no debe ser aplicada salvo causa justificada. Actualmente, las únicas indicaciones para el uso de sedación son la hipertensión intracraneal, el status epiléptico y la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los pacientes tienen que permanecer sin agentes sedantes siempre que lo permita la clínica y el estado del paciente. En caso de necesitarla, se debería suspender diariamente para valorar y cuantificar la necesidad de sedación.

En el estudio MIND-USA la duración media del coma fue de un día y del delirio 4 días, sumando un total de 5 días con DCA²²⁶. Los resultados iniciales de este estudio han cuantificado una duración total de DCA de casi dos semanas (10 días de coma y 3 días de delirio). Se ha confirmado también que, además, esto se asocia con una mayor mortalidad al día 28 de ingreso en la unidad, así como un nivel mayor de sedación. Durante la pandemia los pacientes fueron sedados durante más tiempo y más profundos por varios motivos. No solo influía el tipo de patología que desarrollaban (SDRA grave que requería de ventilación mecánica prolongada), pero también de la situación desconocida a la que los profesionales sanitarios se enfrentaban. Además del desconocimiento de la evolución de la enfermedad, también el miedo generalizado que había al contagio. Se intentaba minimizar al máximo el número de veces que se entraba al box y se mantenía al paciente muy sedado para evitar movimientos del paciente que pudieran arrancarse tubos y catéteres. Otros motivos eran el aumento de la incidencia de asincronías ventilador-paciente, las necesidades altas de PEEP y pronó y el alto número de pacientes que sobrepasaban las capacidades de las UCIs con un personal sanitario no entrenado en el manejo

del paciente crítico. Estos datos siguen la misma línea que otros trabajos, pero añaden valor al ser una cohorte de pacientes muy grande y en muchos centros diferentes.

Existe la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 contribuye directamente a los síntomas neurológicos que presentan estos pacientes, pero puede que sea más probable que sean causados indirectamente por factores como la hipoxemia, coagulopatía, fármacos sedantes y analgésicos, aislamiento e inmovilización.

7. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones del estudio hay varias a considerar. La recogida de datos se llevó a cabo en un corto periodo de tiempo y pueden haber cambiado ahora las estrategias de abordaje de estos pacientes. No se han recogido dosis de sedantes, sino el efecto que generaban estos sobre el paciente con escalas de nivel de conciencia. Sí se han usado herramientas validadas para el diagnóstico de daño cerebral agudo, pero no se sabe en qué momento del día se aplicaban o cuándo se interrumpía la sedación. No se han incluido todos los pacientes críticos, se han excluido aquellos que presentaban una alteración neurológica previa al ingreso, pudiendo esto infraestimar la incidencia real de coma y delirio en las UCIs. También se pierde el seguimiento de los pacientes una vez dados de alta de las unidades de cuidados intensivos, por lo que se podría infraestimar también la duración del delirio. No se reporta tampoco si el coma es inducido o propio del paciente y su patología. Además, faltan datos de fallo renal agudo, perdiendo así una posible asociación entre este y el desarrollo de daño cerebral agudo.

8. IMPLICACIONES PRÁCTICAS

El diagnóstico y monitorización del delirio en las UCIs no es una práctica ampliamente extendida. Cada vez se realiza en más centros, pero falta una instauración completa del proceso. Se refuerza la idea de promover protocolos de detección y tratamiento de esta patología, así como incentivar a la investigación clínica en este campo. Las causas y posibles tratamientos del delirio son un pilar fundamental si se quiere abordar el problema de forma completa y exitosa. Existe una herramienta validada para el ámbito del paciente crítico, la CAM-ICU, que puede ser fácilmente incorporada por enfermería y médicos a su práctica clínica habitual, permitiendo al personal facultativo considerar causas y modificar el manejo de los pacientes con esta disfunción cerebral. Quizá sea la detección del delirio hipoactivo el mayor beneficio que se obtendría de monitorizar y detectar el delirio. Se caracteriza por un estado de apatía en un paciente aparentemente consciente y tranquilo ²²⁷. En este estudio el 54.9% de los pacientes tuvieron mínimo un episodio de delirio, de los cuales, el 41,9% tuvieron algún episodio del subtipo hipoactivo. El trabajo conjunto con enfermería es fundamental en el manejo de esta disfunción orgánica, enfatizando la necesidad de trabajo en equipo y su implicación. Dentro del paquete de medidas a implementar, cobra también vital importancia la monitorización del nivel de sedación. Lo óptimo sería el uso de escalas clínicas y monitores para integrar toda la información del paciente, intentando lograr el objetivo de limitar la sedación solo para casos en los que esté claramente indicada (HTIC, status epiléptico y manejo ventilatorio en SDRA). La interrupción diaria de la sedación junto con la monitorización de la disfunción cerebral es la base para evitar el desarrollo del delirio y coma en los pacientes críticos. El estudio inicial y este nuevo análisis de los datos apoya evitar infusiones continuas de benzodiacepinas, ya que su uso se asoció con un 54% más de desarrollo de delirio, y por tanto, con un aumento de la mortalidad. La práctica clínica habitual tiene que moverse hacia la adhesión y aplicación completa a las guías de sedación profunda y aplicar medidas del paquete ABCDE-F en la medida de lo posible ¹⁷⁸.

Dada la implicación de la DCA, estos resultados son una oportunidad para mejorar el manejo de los pacientes críticos en la UCI y determinar posibles

factores de riesgo modificables para el desarrollo del delirio en estas unidades. Ya se han identificado numerosos de ellos como el uso de drogas psicoestimulantes, ventilación mecánica, dolor no tratado y otras condiciones médicas como sepsis, anemia, alteraciones hemodinámicas o inmovilización prolongada, entre otros^{108,208,227-229}.

Es importante destacar que los resultados de la asociación del delirio con la mortalidad son tras un análisis multivariable, teniendo en consideración variables como la gravedad del SDRA, el uso de drogas vasoactivas y patologías concomitantes, entre otras.

De cara al manejo del paciente crítico con patologías similares por SARS-CoV-2 o no, se debe evitar el uso de sedaciones profundas y avocar por estrategias donde evitar al máximo niveles de sedación mayores o iguales a 3 en la escala RASS.

9. CONCLUSIONS

- Acute brain dysfunction (ABD) encompasses delirium and coma.
- ABD is more common in critically ill patients with SARS-CoV-2 than in those without SARS-CoV-2.
- Both delirium and deep coma (RASS -4/-5) are associated with an increased mortality at day 28.
- Among the three types of delirium, hypoactive delirium is the one associated with increased mortality.
- Deep sedation (RASS -4/-5) is associated with higher mortality.
- Decreasing sedation by one step within the RASS scale is a statistically significant protective factor against mortality.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):424–432.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25685>. doi:
10.1002/jmv.25685.
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):186.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32143502>. doi:
10.3390/pathogens9030186.
3. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1753–1766.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32226295>. doi: 10.7150/ijbs.45134.
4. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3):105924. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>. doi:
10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727–733. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>. doi:
10.1056/NEJMoa2001017.

6. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*. 2016;3(1):237–261. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
7. Tyrrell DAJ MS. *Medical microbiology*. 4th ed. ; 1996.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7782/>.
8. NEUMAN BW, ADAIR BD, YOSHIOKA C, et al. Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of Virology*. 2006;80(16):7918–7928.
<http://jvi.asm.org/content/80/16/7918.abstract>. doi: 10.1128/JVI.00645-06.
9. van Hemert MJ, van den Worm SHE, Knoop K, Mommaas AM, Gorbalenya AE, Snijder EJ. SARS-coronavirus replication/transcription complexes are membrane-protected and need a host factor for activity in vitro. *PLoS Pathogens*. 2008;4(5):e1000054.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451981>. doi: 10.1371/journal.ppat.1000054.
10. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*. 2014;10(5):e1004077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788150>. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077.
11. KRIJNSE-LOCKER J, ERICSSON M, ROTTIER PJM, GRIFFITHS G. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: Evidence that transport from the RER to the golgi complex requires only one

vesicular transport step. *The Journal of Cell Biology*. 1994;124(1/2):55–70.

<https://www.jstor.org/stable/1616211>. doi: 10.1083/jcb.124.1.55.

12. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10224):565–574.

[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

13. Lam TT, Jia N, Zhang Y, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in malayan pangolins. *Nature (London)*. 2020;583(7815):282–285. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32218527>. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.

14. Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, march 2020. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles*. 2020;25(17):1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32372755>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257.

15. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–590. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05985-9>. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

16. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics*

Society (JAGS). 2020;68(11):2440–2446.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16803>. doi:

10.1111/jgs.16803.

17. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*.

2020;87:18–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>. doi:

10.1016/j.bbi.2020.03.031.

18. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):552–555.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25728>. doi:

10.1002/jmv.25728.

19. 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 Chemical Neuroscience*. 2020;11(7):995–998.

<http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>. doi:

10.1021/acscchemneuro.0c00122.

20. Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic animal models. *Neurochem Res*. 2018;44(6):1323–

1329. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-018-2679-4>. doi:

10.1007/s11064-018-2679-4.

21. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different

human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-020-0754-0>. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

22. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *The Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.

23. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>. doi: 10.1111/jth.14810.

24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14768>. doi: 10.1111/jth.14768.

25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research.* 2020;191:145–147. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

26. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415–424.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043521>. doi: 10.1084/jem.20050828.
27. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health*. 2020;25(3):278–280.
28. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *lancet*. 1967 aug 12;2(7511):319-23. . *Lancet*. 1967;2(7511):319–323.
29. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2526–2533.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669>. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
30. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):788–800. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0291>. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
31. Meyer NJ, MD, Calfee CS, Dr. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2017;5(6):512–523.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S221326001730187X>. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30187-X.

32. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *The American journal of pathology*. 1976;85(1):209–228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/788524>.
33. BRIGHAM KL, STAUB NC. Pulmonary edema and acute lung injury research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(4):S109–S113.
34. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. the epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(7):860–870. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157386>. doi: 10.1164/rccm.201609-1773CP.
35. Choe H, Farzan M, Li W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02145>. doi: 10.1038/nature02145.
36. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-017-0629-x>. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
37. NICHOLLS J, DONG X, JIANG G, PEIRIS M. SARS: Clinical virology and pathogenesis. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2003;8(s1):S6–S8. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-4VQZ26S6-X/fulltext.pdf>. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00517.x.

38. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA. Acute respiratory distress syndrome. . *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
39. Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):268–277.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374815>. doi: 10.7326/M20-2003.
40. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–422. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
41. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9371):1773–1778.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7). doi: 10.1016/S0140-6736(03)13413-7.
42. Pei F, Zheng J, Gao Z, et al. Lung pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome: A report of six full autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi*. 2005;34(10):656–660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536279>.
43. Fuchs T, Brill A, Wagner D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(8):1777–1783.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00043605-201208000-00008>. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.

44. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in african american patients with COVID-19: An autopsy series from new orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):681–686. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
45. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(6):725–733. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275742>. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
46. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–128. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
47. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(2):182–183. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2018629>. doi: 10.1056/NEJMe2018629.
48. Mangalmurti NS, Reilly JP, Cines DB, Meyer NJ, Hunter CA, Vaughan AE. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome clarified: A vascular endotype? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(5):750–753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32631071>. doi: 10.1164/rccm.202006-2598LE.

49. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*. 2020;24(1):154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299472>. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.
50. Potus F, Mai V, Lebreton M, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2020;319(2):L277–L288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32551862>. doi: 10.1152/ajplung.00195.2020.
51. Copin M, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124–1126. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06057-8>. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8.
52. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(24):2518–2520. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8907>. doi: 10.1001/jama.2020.8907.
53. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, china. *Archives of neurology (Chicago)*. 2020;77(6):683–690. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
54. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children.

Intervirology. 2017;59(3):163–169.

<https://www.karger.com/Article/Abstract/453066>. doi: 10.1159/000453066.

55. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in saudi arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29(C):301–306. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1201971214016221>. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.

56. Tsai L, Hsieh S, Chang Y. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta neurologica Taiwanica*. 2005;14(3):113–119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16252612>.

57. Wong G, Qiu X, Bi Y, et al. More challenges from ebola: Infection of the central nervous system. *The Journal of infectious diseases*. 2016;214(suppl 3):S294–S296. <https://www.jstor.org/stable/44007292>. doi: 10.1093/infdis/jiw257.

58. Billioux BJ. Neurological complications and sequelae of ebola virus disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):19. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-017-0573-x>. doi: 10.1007/s11908-017-0573-x.

59. Coltart CEM, Lindsey B, Ghinai I, Johnson AM, Heymann DL. The ebola outbreak, 2013–2016: Old lessons for new epidemics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017;372(1721):20160297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396469>. doi: 10.1098/rstb.2016.0297.

60. Chacon R, Mirza S, Rodriguez D, et al. Demographic and clinical characteristics of deaths associated with influenza A(H1N1) pdm09 in central america and dominican republic 2009-2010. *BMC Public Health*. 2015;15(1):734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227404>. doi: 10.1186/s12889-015-2064-z.
61. Koppolu V, Shantha Raju T. Zika virus outbreak: A review of neurological complications, diagnosis, and treatment options. *J Neurovirol*. 2018;24(3):255–272. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-018-0614-8>. doi: 10.1007/s13365-018-0614-8.
62. GALEOTTI F, MASSARI M, RASCHETTI R, et al. Risk of guillain-barré syndrome after 2010–2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(5):433–444. <https://www.jstor.org/stable/23441664>. doi: 10.1007/s10654-013-9797-8.
63. SCHONBERGER LB, BREGMAN DJ, SULLIVAN-BOLYAI JZ, et al. Guillain-barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, united states, 1976–1977. *American journal of epidemiology*. 1979;110(2):105–123. <https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-BZ6H9T4F-C/fulltext.pdf>. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112795.
64. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in new york city. *Neurology*. 2021;96(4):e575–e586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33020166>. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979.

65. Dawod G, Sheikh IS, Daboul J, et al. Neurological predictors of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Frontiers in neurology*. 2020;11:585944. <https://search.proquest.com/docview/2461000679>. doi: 10.3389/fneur.2020.585944.
66. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):857–862. <https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-020-00353-8>. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8.
67. de Havenon A, Ney JP, Callaghan B, et al. Impact of COVID-19 on outcomes in ischemic stroke patients in the united states. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2021;30(2):105535. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105535>. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105535.
68. Mathew T, John SK, Sarma G, et al. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from bengaluru, south india. *International journal of stroke*. 2021;16(4):429–436. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1747493020968236>. doi: 10.1177/1747493020968236.
69. Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19-associated stroke: A UK multicentre case-control study. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2020;92(3):242–248. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-324927>. doi: 10.1136/jnnp-2020-324927.

70. Nersesjan V, Amiri M, Lebech A, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: A prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021;268(9):3086–3104.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-10380-x>. doi: 10.1007/s00415-020-10380-x.
71. Pun BT, Heras La Calle G, Orun OM, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *The lancet respiratory medicine*. 2021;9(3):239–250.
[https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30552-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30552-X). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
72. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*. 2007;18(4):459–469.
73. Williams ST, Dhesi JK, Partridge JSL. Distress in delirium: Causes, assessment and management. *Eur Geriatr Med*. 2019;11(1):63–70.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-019-00276-z>. doi: 10.1007/s41999-019-00276-z.
74. Cole MG, Bailey R, Bonnycastle M, et al. Partial and no recovery from delirium in older hospitalized adults: Frequency and baseline risk factors. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*. 2015;63(11):2340–2348.
<https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-RJ8NG6C2-4/fulltext.pdf>. doi: 10.1111/jgs.13791.

75. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1306–1316. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1301372>. doi: 10.1056/NEJMoa1301372.
76. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th edition). *Reference reviews*. 2014;28(3):36–37. doi: 10.1108/RR-10-2013-0256.
77. OUMET S, RIKER R, BERGEON N, COSSETTE M, KAVANAGH B, SKROBIK Y. Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive care medicine*. 2007;33(6):1007–1013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404704>. doi: 10.1007/s00134-007-0618-y.
78. Casey P, Cross W, Mart MW, Baldwin C, Riddell K, Dārziņš P. Hospital discharge data under-reports delirium occurrence: Results from a point prevalence survey of delirium in a major australian health service. *Internal medicine journal*. 2019;49(3):338–344. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.14066>. doi: 10.1111/imj.14066.
79. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(4):443–451. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1013>. doi: 10.1001/jama.2010.1013.

80. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of delirium with long-term cognitive decline: A meta-analysis. *Archives of neurology (Chicago)*. 2020;77(11):1373–1381. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2273>. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2273.
81. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(90).
82. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Żukowski M, Kusza K, Kaczmarczyk M, Ely EW. Multicenter assessment of sedation and delirium practices in the intensive care units in poland - is this common practice in eastern europe? *BMC Anesthesiology*. 2017;17(1):120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865447>. doi: 10.1186/s12871-017-0415-2.
83. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide survey of the "assessing pain, both spontaneous awakening and breathing trials, choice of drugs, delirium monitoring/management, early exercise/mobility, and family empowerment" (ABCDEF) bundle. . 2017.
84. Gibb K, Seeley A, Quinn T, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: A systematic review and meta-analysis study. . 2019.
85. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: A systematic review and meta-analysis. *J GEN INTERN MED*. 2018;33(4):500–509.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-017-4204-x>. doi:

10.1007/s11606-017-4204-x.

86. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017;32(4):386–396.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4655>. doi:

10.1002/gps.4655.

87. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *The New England journal of medicine*. 2017;377(15):1456–1466.

<https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1605501>. doi:

10.1056/NEJMcp1605501.

88. Krewulak K, Stelfox H, Leigh J, Ely E, Fiest K. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: A systematic review and meta-analysis.

Critical care medicine. 2018;46(12):2029–2035.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30234569>. doi:

10.1097/CCM.0000000000003402.

89. Card E, Tomes C, Lee C, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *British journal of anaesthesia : BJA*. 2015;115(3):411–417.

<https://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu442>. doi: 10.1093/bja/aeu442.

90. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Critical Care*. 2010;14(6):R210.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21092264>. doi: 10.1186/cc9333.
91. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of surgery (Chicago. 1960)*. 2011;146(3):295–300. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.14>. doi: 10.1001/archsurg.2011.14.
92. Wilson K, Broadhurst C, Diver M, Jackson M, Mottram P. Plasma insulin growth factor-1 and incident delirium in older people. *International journal of geriatric psychiatry*. 2005;20(2):154–159. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-G8WFKJWP-1/fulltext.pdf>. doi: 10.1002/gps.1265.
93. SMITH PJ, ATTIX DK, WELDON BC, GREENE NH, MONK TG. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology (Philadelphia)*. 2009;110(4):781–787.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326492>. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819b5bc2.
94. Sanford A, Flaherty J. Do nutrients play a role in delirium? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014;17(1):45–50.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296414>. doi: 10.1097/MCO.0000000000000022.
95. Velayati A, Vahdat Shariatpanahi M, Shahbazi E, Vahdat Shariatpanahi Z. Association between preoperative nutritional status and postoperative delirium in individuals with coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort

- study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2019;66:227–232.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.006>. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.006.
96. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical care medicine*. 2015;43(1):40–47.
<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:dspace.library.uu.nl:1874%2F332252>. doi: 10.1097/CCM.0000000000000625.
97. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014;77(6):944–951.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248058>. doi: 10.1097/TA.0000000000000427.
98. Lin W, Chen Y, Wang J. Factors associated with the development of delirium in elderly patients in intensive care units. *The journal of nursing research*. 2015;23(4):322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26562464>.
99. Jung P, BSc, Pereira MA, BSc, Hiebert B, MSc, et al. The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(3):869–875.e2.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022522314017693>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.118.
100. Persico I, Cesari M, Morandi A, et al. Frailty and delirium in older adults: A systematic review and Meta-Analysis of the literature. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*. 2018;66(10):2022–2030.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15503>. doi:

10.1111/jgs.15503.

101. Nitchingham A, Kumar V, Shenkin S, Ferguson KJ, Caplan GA. A systematic review of neuroimaging in delirium: Predictors, correlates and consequences. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(11):1458–1478. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4724>. doi:

10.1002/gps.4724.

102. Adamis D, Meagher D, Williams J, Mulligan O, McCarthy G. A systematic review and meta-analysis of the association between the apolipoprotein E genotype and delirium. *Psychiatric genetics*. 2016;26(2):53–59.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901792>. doi:

10.1097/YPG.0000000000000122.

103. Sampson EL, West E, Fischer T. Pain and delirium: Mechanisms, assessment, and management. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(1):45–52.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-019-00281-2>. doi:

10.1007/s41999-019-00281-2.

104. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age and ageing*. 2011;40(1):23–29.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068014>. doi: 10.1093/ageing/afq140.

105. ITIL T, FINK M. Anticholinergic drug-induced delirium: Experimental modification, quantitative eeg and behavioral correlations. *The journal of nervous and mental disease*. 1966;143(6):492–507.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D>

[=ovft&AN=00005053-196612000-00005](#). doi: 10.1097/00005053-196612000-00005.

106. ENGEL GL, ROMANO J. Delirium: li. reversibility of the electroencephalogram with experimental procedures. *Archives of neurology and psychiatry (Chicago)*. 1944;51(4):378–392.

<http://dx.doi.org/10.1001/archneurpsyc.1944.02290280076004>. doi: 10.1001/archneurpsyc.1944.02290280076004.

107. Oldham M, Holloway R. Delirium disorder: Integrating delirium and acute encephalopathy. *Neurology*. 2020;95(4):173–178.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006114-202007280-00019>. doi: 10.1212/WNL.00000000000009949.

108. Inouye SK. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;275(11):852–857.

<https://search.proquest.com/docview/211327059>. doi: 10.1001/jama.275.11.852.

109. Davis, Daniel H.J., M.R.C.P., Ph.D, Skelly DT, Ph.D, Murray C, M.Sc, et al. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2015;23(4):403–415. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1064748114002309>. doi: 10.1016/j.jagp.2014.08.005.

110. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, et al. Alzheimer's disease: Connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of aging*. 2013;34(8):2023–2036. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0197458013000997>. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020.
111. Hasel P, Dando O, Jiwaji Z, et al. Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism. *Nature Communications*. 2017;8(1):15132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28462931>. doi: 10.1038/ncomms15132.
112. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nature neuroscience*. 2018;21(10):1318–1331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30250261>. doi: 10.1038/s41593-018-0234-x.
113. Engel GL. Delirium, A syndrome of cerebral insufficiency. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(4):526–538. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16.4.526.
114. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(11):1428–1457. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4823>. doi: 10.1002/gps.4823.
115. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Critical Care*. 2008;12(3):R63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457586>. doi: 10.1186/cc6891.

116. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2003;57(3):337–339. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1440-1819.2003.01126.x>. doi: 10.1046/j.1440-1819.2003.01126.x.
117. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: An experimental study. *Critical Care*. 2010;14(4):R140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667108>. doi: 10.1186/cc9205.
118. Gugger JJ, Geocadin RG, Kaplan PW. A multimodal approach using somatosensory evoked potentials for prognostication in hypoglycemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2019;4:194–197. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cnp.2019.09.001>. doi: 10.1016/j.cnp.2019.09.001.
119. Sejling A, Kjær TW, Pedersen-Bjergaard U, et al. Hypoglycemia-associated changes in the electroencephalogram in patients with type 1 diabetes and normal hypoglycemia awareness or unawareness. *Diabetes (New York, N.Y.)*. 2015;64(5):1760–1769. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488900>. doi: 10.2337/db14-1359.
120. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;316(20):2115–2125. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16201>. doi: 10.1001/jama.2016.16201.
121. Hölscher C. Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:88.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31068799>. doi:

10.3389/fnagi.2019.00088.

122. MELTZER CC, ZUBIETA JK, BRANDT J, TUNE LE, MAYBERG HS, FROST JJ. Regional hypometabolism in alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology*. 1996;47(2):454–461.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757020>. doi: 10.1212/WNL.47.2.454.

123. EBERT U, KIRCH W. Scopolamine model of dementia: Electroencephalogram findings and cognitive performance. *European journal of clinical investigation*. 1998;28(11):944–949. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-X1K0D3F5-8/fulltext.pdf>. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00393.x.

124. Trzepacz P. Anticholinergic model for delirium. *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 1996;1(4):294–303.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320432>.

125. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *Journal of clinical pharmacology*. 2006;46(12):1481–1486. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-SGH8DWK1-X/fulltext.pdf>. doi: 10.1177/0091270006292126.

126. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 2000;5(2):149–153.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837103>.

127. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerioth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2005;13(12):1100–1106.
<https://dx.doi.org/10.1097/00019442-200512000-00010>. doi: 10.1097/00019442-200512000-00010.
128. Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*. 2011;59(s2):S282–S288.
<https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-B5RBQGVW-3/fulltext.pdf>. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03691.x.
129. van Eijk MM, MD, Roes KC, Prof, Honing ML, MD, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet (British edition)*. 2010;376(9755):1829–1837. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0140673610618557>. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61855-7.
130. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet (British edition)*. 2000;356(9247):2031–2036.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03399-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03399-7). doi: 10.1016/S0140-6736(00)03399-7.
131. Deiner S, Lin H, Bodansky D, Silverstein J, Sano M. Do stress markers and anesthetic technique predict delirium in the elderly? *Dementia and geriatric*

cognitive disorders. 2014;38(5-6):366–374.

<https://www.karger.com/Article/Abstract/363762>. doi: 10.1159/000363762.

132. Smith AJ, Brent PJ, Henry DA, Foy A. Plasma noradrenaline, platelet alpha 2-adrenoceptors, and functional scores during ethanol withdrawal.

Alcoholism, clinical and experimental research. 1990;14(4):497–502.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2171371>.

133. Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol

withdrawal. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1994;18(6):1312–

1316. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-HL3MC6Q2-C/fulltext.pdf>. doi:

10.1111/j.1530-0277.1994.tb01429.x.

134. Ventura R, Alcaro A, Puglisi-Allegra S. Prefrontal cortical norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens. *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*.

2005;15(12):1877–1886. <https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-S7TD0QXB-3/fulltext.pdf>. doi: 10.1093/cercor/bhi066.

135. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology (Philadelphia)*. 2006;104(1):21–26.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394685>. doi: 10.1097/00000542-200601000-00005.

136. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2130–2137.

<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:dspace.library.uu.nl:1874%2F332292>. doi: 10.1007/s00134-015-4063-z.

137. MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *Journal of psychosomatic research*. 2008;65(3):229–238.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022399908002407>. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.019.

138. MAN YU, HAICHAO WANG, AIHAO DING, et al. HMGB1 signals through toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2006;26(2):174–179.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16878026>. doi: 10.1097/01.shk.0000225404.51320.82.

139. Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesthesia and Analgesia*. 2019;128(4):781–788.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00000539-201904000-00023>. doi: 10.1213/ANE.00000000000004053.

140. Cunningham C. Microglia and neurodegeneration: The role of systemic inflammation. *Glia*. 2013;61(1):71–90. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-915QJX13-9/fulltext.pdf>. doi: 10.1002/glia.22350.

141. Skelly DT, Griffin ÉW, Murray CL, et al. Acute transient cognitive dysfunction and acute brain injury induced by systemic inflammation occur by dissociable IL-1-dependent mechanisms. *Molecular Psychiatry*.

2019;24(10):1533–1548. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29875474>. doi: 10.1038/s41380-018-0075-8.

142. Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: A role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;77(3):219–225.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022399914002487>. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.06.014.

143. Serantes R, Arnalich F, Figueroa M, et al. Interleukin-1 β enhances GABAA receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway: Relevance to sepsis-associated encephalopathy. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(21):14632–14643.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567807>.

144. Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI insight*. 2018;3(9).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720578>. doi: 10.1172/jci.insight.99364.

145. Walzl I, Käufer C, Bröer S, et al. Macrophage depletion by liposome-encapsulated clodronate suppresses seizures but not hippocampal damage after acute viral encephalitis. *Neurobiology of disease*. 2018;110:192–205.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2017.12.001>. doi: 10.1016/j.nbd.2017.12.001.

146. Vacas S, Degos V, Tracey K, Maze M. High-mobility group box 1 protein initiates postoperative cognitive decline by engaging bone marrow-derived macrophages. *Anesthesiology (Philadelphia)*. 2014;120(5):1160–1167.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162463>. doi:

10.1097/ALN.0000000000000045.

147. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation.

Brain, behavior, and immunity. 2016;60:1–12.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0889159116300551>. doi:

10.1016/j.bbi.2016.03.010.

148. Forsberg A, Cervenka S, Jonsson Fagerlund M, et al. The immune response of the human brain to abdominal surgery. *Annals of neurology*.

2017;81(4):572–582. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24909>.

doi: 10.1002/ana.24909.

149. MacKenzie K, Britt-Spells A, Sands L, Leung J. Processed electroencephalogram monitoring and postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology (Philadelphia)*. 2018;129(3):417–427.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29912008>. doi:

10.1097/ALN.00000000000002323.

150. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Fifth edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

151. Todd OM, Teale EA. Delirium: A guide for the general physician. *Clinical medicine (London, England)*. 2017;17(1):48–53.

<https://search.proquest.com/docview/1865733736>. doi:

10.7861/clinmedicine.17-1-48.

152. Flaherty JH, Yue J, Rudolph JL. Dissecting delirium: Phenotypes, consequences, screening, diagnosis, prevention, treatment, and program implementation. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(3):393–413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689571>. doi: 10.1016/j.cger.2017.03.004.
153. Data from school of medicine advance knowledge in delirium (do stress markers and anesthetic technique predict delirium in the elderly?). *Mental Health Weekly Digest*. Dec 1 2014:63.
154. Hshieh T, Fong T, Schmitt E, et al. The better assessment of illness study for delirium severity: Study design, procedures, and cohort description. *Gerontology (Basel)*. 2019;65(1):20–29. <https://www.karger.com/Article/FullText/490386>. doi: 10.1159/000490386.
155. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2003;16(3):156–162. <https://www.karger.com/Article/Abstract/71004>. doi: 10.1159/000071004.
156. Trzepacz PT. A review of delirium assessment instruments. *General hospital psychiatry*. 1994;16(6):397–405. [https://dx.doi.org/10.1016/0163-8343\(94\)90115-5](https://dx.doi.org/10.1016/0163-8343(94)90115-5). doi: 10.1016/0163-8343(94)90115-5.
157. Tieges Z, Evans JJ, Neufeld KJ, MacLulich AMJ. The neuropsychology of delirium: Advancing the science of delirium assessment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018;33(11):1501–1511.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4711>. doi:

10.1002/gps.4711.

158. Oh ES, Akeju O, Avidan MS, et al. A roadmap to advance delirium research: Recommendations from the NIDUS scientific think tank. *Alzheimer's & dementia*. 2020;16(5):726–733.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alz.12076>. doi:

10.1002/alz.12076.

159. van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Warnier RMJ, Mulder WJ, Verhey FRJ, Kempen GJIM. Psychometric properties and feasibility of instruments for the detection of delirium in older hospitalized patients: A systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2016;31(9):974–989.

<https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-DXHMNDQN-H/fulltext.pdf>. doi:

10.1002/gps.4441.

160. De J, Wand APF. Delirium screening: A systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *The Gerontologist*. 2015;55(6):1079–1099. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26543179>. doi:

10.1093/geront/gnv100.

161. Heppner HJ, Zeeh J. Delirium and dementia - both cognitive impairment but so different. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2018;160(14):43.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105692>.

162. Marra A, Kotfis K, Hosie A, et al. Delirium monitoring: Yes or no? that is the question. *American journal of critical care*. 2019;28(2):127–135.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824517>. doi: 10.4037/ajcc2019874.

163. Heinrich TW, Kato H, Emanuel C, Denson S. Corrigendum to improving the validity of nurse-based delirium screening: A head-to-head comparison of nursing delirium-screening scale and short confusion assessment method in psychosomatics 60(2) (2019) 172–178. *Psychosomatics (Washington, D.C.)*. 2020;61(3):311. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2020.01.004>. doi: 10.1016/j.psym.2020.01.004.
164. Shenkin SD, Fox C, Godfrey M, et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: A multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Medicine*. 2019;17(1):138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337404>. doi: 10.1186/s12916-019-1367-9.
165. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2020;36(2):183–199. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2019.11.001>. doi: 10.1016/j.cger.2019.11.001.
166. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, et al. Corrigendum to ‘validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people’. *Age and ageing*. 2015;44(1):175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477307>. doi: 10.1093/ageing/afu181.
167. Tieges Z, MacLulich AMJ, Anand A, et al. Diagnostic accuracy of the 4AT for delirium detection in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*. 2021;50(3):733. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33951145>.
168. Meagher D, O'Regan N, Ryan D, et al. Frequency of delirium and subsyndromal delirium in an adult acute hospital population. *British journal of*

psychiatry. 2014;205(6):478–485. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.139865>.
doi: 10.1192/bjp.bp.113.139865.

169. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al. Delirium: The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Archives of internal medicine (1960)*. 1992;152(2):334–340.

<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1992.00400140082019>. doi:

10.1001/archinte.1992.00400140082019.

170. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*. 2003;51(6):754–760.

<https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-3TWWSSXC-X/fulltext.pdf>. doi:

10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x.

171. OUIMET S, KAVANAGH BP, GOTTFRIED SB, SKROBIK Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive care medicine*.

2007;33(1):66–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102966>. doi:

10.1007/s00134-006-0399-8.

172. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society*.

2006;54(3):479–484. [https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-W0JR235F-](https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-W0JR235F-D/fulltext.pdf)

[D/fulltext.pdf](https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-W0JR235F-D/fulltext.pdf). doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x.

173. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive care medicine*. 2007;33(10):1860.

<https://search.proquest.com/docview/216196817>. doi: 10.1007/s00134-007-0846-1.

174. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology intensive therapy : official publication of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy*. 2018;50(2):160–167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29882581>. doi: 10.5603/AIT.a2018.0011.

175. Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005(92):82–7.

176. Vincent J, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: The eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):962–971. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4297-4>. doi: 10.1007/s00134-016-4297-4.

177. Faust A, Rajan P, Sheperd L, Alvarez C, McCorstin P, Doebele R. Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesthesia and analgesia*. 2016;123(4):903–909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644010>. doi: 10.1213/ANE.0000000000001393.

178. Marra, Annachiara, MD, PhD(c), Ely, E. Wesley, MD, MPH, Pandharipande, Pratik P., MD, MSCI, FCCM, Patel, Mayur B., MD, MPH. The ABCDEF bundle in critical care. *Critical care clinics*. 2016;33(2):225–243. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0749070416301178>. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.005.

179. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide survey of the "assessing pain, both spontaneous awakening and breathing trials, choice of drugs, delirium monitoring/management, early exercise/mobility, and family empowerment" (ABCDEF) bundle. *Critical care medicine*. 2017;45(11):e1111–e1122. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:dspace.library.uu.nl:1874%2F360753>. doi: 10.1097/CCM.0000000000002640.
180. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–1022. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05907-4>. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4.
181. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, et al. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2018;320(8):825–833. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.10574>. doi: 10.1001/jama.2018.10574.
182. Sivanesan E, Gitlin M, Candiotti K. Opioid-induced hallucinations: A review of the literature, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Anesthesia and analgesia*. 2016;123(4):836–843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258073>. doi: 10.1213/ANE.0000000000001417.
183. 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 : the journal of the American Medical*

Association. 2001;286(21):2703–2710.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>. doi: 10.1001/jama.286.21.2703.

184. 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. *The Lancet (British edition)*. 2008;371(9607):26–34.

<https://search.proquest.com/docview/20692783>.

185. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(14):1753–1762.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.

186. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2015;350(may19 3):h2538. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2538>. doi: 10.1136/bmj.h2538.

187. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2506–2516. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808217>. doi: 10.1056/NEJMoa1808217.

188. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub RÁ, Quarantini LC. 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. *Critical Care*. 2012;16(4):R115.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759376>. doi: 10.1186/cc11407.

189. G  linas C, B  rub   M, Chevrier A, et al. Delirium assessment tools for use in critically ill adults: A psychometric analysis and systematic review. *Critical care nurse*. 2018;38(1):38–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437077>. doi: 10.4037/ccn2018633.
190. BERGERON N, DUBOIS M-, DUMONT M, DIAL S, SKROBIK Y. Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive care medicine*. 2001;27(5):859–864. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430542>. doi: 10.1007/s001340100909.
191. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub R  , Quarantini LC. 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. *Critical Care*. 2012;16(4):R115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759376>. doi: 10.1186/cc11407.
192. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas 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. *Critical care medicine*. 2018;46(9):e825–e873. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F196361>. doi: 10.1097/CCM.00000000000003299.
193. Smith HAB, Boyd J, Fuchs DC, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the pediatric confusion assessment method for the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2011;39(1):150–157.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959783>. doi:

10.1097/CCM.0b013e3181feb489.

194. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, et al. The preschool confusion assessment method for the ICU: Valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. *Critical care medicine*. 2016;44(3):592–600.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565631>. doi:

10.1097/CCM.0000000000001428.

195. Han JH, Wilson A, Shintani A, et al. 76 validation of the brief confusion assessment method in older emergency department patients. *Annals of emergency medicine*. 2012;60(4):S28–S29.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0196064412010347>. doi:

10.1016/j.annemergmed.2012.06.355.

196. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2018;319(7):680–690. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.0160>.

doi: 10.1001/jama.2018.0160.

197. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Executive summary: Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical care medicine*. 2018;46(9):1532–1548.

<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F196383>. doi: 10.1097/CCM.0000000000003259.

198. Hughes C, Boncyk C, Culley D, et al. American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(6):1572–1590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32022748>. doi: 10.1213/ANE.0000000000004641.
199. Rivosecchi RM, PharmD, Kane-Gill, Sandra L., PharmD, MSc, Svec S, BSN, Campbell S, MSN, Smithburger, Pamela L., PharmD, MS, BCPS. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *Journal of critical care*. 2015;31(1):206–211. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0883944115005304>. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.031.
200. Hanison J, Conway D. A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Quality Improvement Reports*. 2015;4(1):u209656.w4000. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjquality.u209656.w4000>. doi: 10.1136/bmjquality.u209656.w4000.
201. Colombo R, Corona A, Praga F, et al. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. results of an interventional study. *Minerva anesthesiologica*. 2012;78(9):1026–1033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772860>.
202. Moon K, Lee S. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *International journal of nursing studies*. 2015;52(9):1423–1432.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.04.021>. doi:

10.1016/j.ijnurstu.2015.04.021.

203. Foster J, Kelly M. A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit.

Clinical nurse specialist. 2013;27(5):231–238.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00002800-201309000-00007>. doi: 10.1097/NUR.0b013e3182a0b9f9.

204. Ono H, Taguchi T, Kido Y, Fujino Y, Doki Y. The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive & critical care nursing*.

2011;27(3):158–166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2011.03.003>. doi:

10.1016/j.iccn.2011.03.003.

205. Chanques G, Constantin J, Devlin JW, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2342–2356.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06307-9>. doi:

10.1007/s00134-020-06307-9.

206. Barnes-Daly M, Phillips G, Ely E. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven california community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Critical care medicine*.

2017;45(2):171–178. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861180>. doi:

10.1097/CCM.0000000000002149.

207. Pun B, Balas M, Barnes-Daly M, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: Results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Critical care medicine*. 2019;47(1):3–14.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00003246-201901000-00002>. doi:

10.1097/CCM.00000000000003482.

208. Hsieh S, Otusanya O, Gershengorn H, et al. Staged implementation of awakening and breathing, coordination, delirium monitoring and management, and early mobilization bundle improves patient outcomes and reduces hospital costs. *Critical care medicine*. 2019;47(7):885–893.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30985390>. doi:

10.1097/CCM.00000000000003765.

209. Bannon L, McGaughey J, Verghis R, Clarke M, McAuley DF, Blackwood B. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;45(1):1–12.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5452-x>. doi:

10.1007/s00134-018-5452-x.

210. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: Clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089–1103.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06503-1>. doi:

10.1007/s00134-021-06503-1.

211. Barr J, Kishman C, Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 pain, agitation, and delirium clinical practice guidelines for adult ICU patients. *Critical care medicine*. 2013;41(9 Suppl 1):S1–S15.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00003246-201309001-00001>. doi:

10.1097/CCM.0b013e3182a167d7.

212. Cameron AC, Gelbach JB, Miller DL. Robust inference with multiway clustering. *Journal of business & economic statistics*. 2011;29(2):238–249.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/jbes.2010.07136>. doi:

10.1198/jbes.2010.07136.

213. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building: A pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*. Wiley; 2008. <http://cds.cern.ch/record/1252189>.

214. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2022;434:120162.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35121209>. doi:

10.1016/j.jns.2022.120162.

215. McPeake J, Mikkelsen ME, Quasim T, et al. Return to employment after critical illness and its association with psychosocial outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*.

2019;16(10):1304–1311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31184500>. doi:

10.1513/AnnalsATS.201903-248OC.

216. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, et al. Return to work after critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75(1):17–27.

<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213803>. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213803.

217. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population.

Archives of internal medicine (1960). 2008;168(1):27–32.

<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4>. doi:

10.1001/archinternmed.2007.4.

218. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and ageing*.

2006;35(4):350–364. [https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-N8WTPLFK-](https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-N8WTPLFK-M/fulltext.pdf)

[M/fulltext.pdf](https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-N8WTPLFK-M/fulltext.pdf). doi: 10.1093/ageing/afl005.

219. Inouye S. Delirium in older persons. . 2006. [http://nrs.harvard.edu/urn-](http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:13956255)

[3:HUL.InstRepos:13956255](http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:13956255). doi: 10.1056/NEJMra052321.

220. Eidelman LA. The spectrum of septic encephalopathy. definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;275(6):470–473.

[https://explore.openaire.eu/search/result?id=doi::bc0da92e54fda8c5](https://explore.openaire.eu/search/result?id=doi::bc0da92e54fda8c59f2e933851bdf619)

[9f2e933851bdf619](https://explore.openaire.eu/search/result?id=doi::bc0da92e54fda8c59f2e933851bdf619). doi: 10.1001/jama.275.6.470.

221. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. the veterans administration systemic sepsis cooperative study group. *Critical care medicine*. 1990;18(8):801–806.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2379391>.

222. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(14):1754–1758.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>. doi: 10.1001/jama.286.14.1754.

223. KNAUS W, DRAPER E, WAGNER D, ZIMMERMAN J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical care medicine*.

1985;13(10):818–829.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00003246-198510000-00009>. doi: 10.1097/00003246-198510000-00009.

224. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society*.

2006;54(3):479–484. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-W0JR235F-D/fulltext.pdf>. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x.

225. Vagionas D, Vasileiadis I, Rovina N, Alevrakakis E, Koutsoukou A, Koulouris

N. Daily sedation interruption and mechanical ventilation weaning: A literature review. *Anaesthesiology intensive therapy : official publication of the Polish*

Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. 2019;51(5):380–389.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31893604>. doi: 10.5114/ait.2019.90921.

226. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *The New England journal of medicine*.

2018;379(26):2506–2516. <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808217>.

doi: 10.1056/NEJMoa1808217.

227. Truman B, Ely EW. Monitoring delirium in critically ill patients: Using the confusion assessment method for the intensive care unit. *Critical care nurse*. 2003;23(2):25–8. <https://search.proquest.com/docview/228176082>.
228. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161–1174. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.12067>. doi: 10.1001/jama.2017.12067.
229. Camus V, Burtin B, Simeone I, Schwed P, Gonthier R, Dubos G. Factor analysis supports the evidence of existing hyperactive and hypoactive subtypes of delirium. *International journal of geriatric psychiatry*. 2000;15(4):313–316. <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-NBLLMCJV-W/fulltext.pdf>. doi: 10.1002/(SICI)1099-1166(200004)15:43.0.CO;2-M.

11. ANEXOS

ANEXO 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 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	Maria Jesus Marmol Cubillo	David Díaz Muñoz, RN Silvia García 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 Maria 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

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 Dolorzo 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 Maria 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 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

ANEXO 2: PROTOCOLO DEL ESTUDIO COVID-19 DE BADENES ET AL⁷¹.

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.

1.2.2-. Research Question.

1.2.3-. Hypothesis.

2-. Study design.

2.1-. Type of study.

3-. Method.

3.1-. Number of subjects.

3.2-. Primary, secondary, and exploratory outcomes.

4-. Recruitment

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.

7-. Administrative Aspects

7.1-.Confidentiality

7.2-. Ethical consideration

7.3-. Approvals

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 China¹, responsible for an pandemic evolution since March 11, 2020.² 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.³

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.⁴ Other organ damage have been reported, mainly concerning kidney

damage (29%) which may require renal replacement therapy in approximately 17% of patients.⁵

Neurological damage has been very rarely studied ^{6,7}, yet reported in 36% of cases in a study including patients of varying severity.⁸ 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.⁹

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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
- ### 1.2.2-. General Research Questions.
- What is the prevalence of delirium in ICU Covid-19 patients?

What are the risk factors associated with delirium in COVID-19 ICU patients? 1.2.3-. Hypotheses. 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.

Delirium in Critically Ill Patients with SARS-COV-2 Infection (COVID-Delirium Study) Protocol 1.01 Date last updated: 2020-05-26

2-. Study design.

2.1-. Type of study.

Retrospective international multicenter observational cohort.

3-. Method.

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 ≥ 4 points (0-8 points) or DOS >3 points (0-13/day points) or Nu-DESC ≥ 2 (0-15 points), 4AT ≥ 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 4.1.2-. Inclusion Criteria

All adult (age ≥ 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)

- 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)
- Pre-diagnosed neurodegenerative disorders Dementia and Parkinson (ICD 10; F02-04)
- Mental illness recurring institutionalization or acquired or congenital mental retardation
- Patients with congenital or acquired brain damage, i.e.; stroke in the past 2 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
- Patients admitted with hepatic coma, drug overdose or suicide attempt
- Blind and/or deaf
- Prisoner and research is not allowed
- COVID positive critically ill patient cared for in a unit (i.e. existing traditional ICU or a pop-up ICU created to handle COVID volume) that does not collect routine delirium assessments
- COVID positive critically ill eligible patients that exceeded a site's ability to collect data (i.e. there were more eligible patients than the site could collect data on in the 2- week data collection timeline).

5-. Clinical and laboratory assessments – Methodology. 5.1-. Patient evaluation

4 .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)
- 2.Gender (male/female).

3. Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) within the first 24 hours of the ICU admission (0-163 points).
4. Use of dialysis, vasopressors or inotropes (e.g. noradrenaline, adrenaline, dobutamine, dopamine, milrinone, levosimendan, vasopressin or phenylephrine and/or medical ventilation (y/n).
5. Days admitted in the hospital prior to ICU admission (number of days).
6. Treatment with benzodiazepines such as Diazepam, Oxazepam, Lorazepam, Bromazepam, Cloxazolam and Midazolam prior to or at admission to ICU.
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)].
8. Hearing or vision impairment (y/n).

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).

- b. ICDSC ≥ 4 point (0-8 point).
 - c. DOS > 3 point (0-13 point).
 - d. Nu-DESC ≥ 2 (0- 15 point).
 - e. 4AT ≥ 4 point (0-12 point).
12. Subtype description of delirium (hypo, hyper or mixed).
 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. Remifentanyl, Sufentanyl, 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. i. Zopiclon. ii. Zolpidem.

iii. Triazolam. iv. Lormetazepam. v. Nitrazepam. vi. Chloralhydrate. vii. Melatonin. viii. Promethazine. ix. Other.

Day 28 after ICU admission 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). 21. Discharge from hospital (Y/N and study day).

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

25. Does your ICU have a general guideline/protocol for identifying delirium? 26. Does your ICU have a general guideline/protocol for interventions of delirium? 27. When do you intervene for delirium? 28. Are patient restrained in your ICU (never, sometimes, often)? 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 Epidemiology¹⁰ (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 estimates¹¹. 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

estimate¹². Model assumptions will be evaluated graphically. Proportional odds assumption will be checked using logistic regression with multiple cutoffs¹³(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 R² 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 recommendations¹⁴. 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 alone¹⁵.

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.

ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

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

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

ANEXO 4: PLAN ESTADÍSTICO ESTUDIO BADENES et al.⁷¹

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 **Aim 1:** Describe risk factors associated with the daily probability of being delirious in the ICU in COVID-19 patients. **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 Epidemiology¹ (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	Lead European Investigator: Rafael Badenes, MD at Hospital Clínic Universitari de Valencia Lead American Investigator: 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 estimates². 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 estimate³. Model assumptions will be evaluated graphically. Proportional odds assumption will be checked using logistic regression with multiple cutoffs⁴ (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 R² 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 recommendations⁵, 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 alone⁶. 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.
- Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE, Jr. Modeling continuous response variables using ordinal regression. Nov 30 2017;36(27):4316-4335.
- White H. A Heteroskedasticity-Consistent Covariance Matrix Estimator and a Direct Test for Heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817-838.
- 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.

ANEXO 5: ANÁLISIS ESTADÍSTICO ESTUDIO BADENES et al⁷¹

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.

ANEXO 6: PACIENTES ELEGIBLES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO

Table S2: Eligible patients excluded by country		
Country	Proportion of total number of patients enrolled N = 2088	Proportion of total number excluded because the site's capacity to collect data in the 2-week data collection period was exceeded N=1036
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%)

