



SAnDMAN

Sedation, Analgesia and Delirium management: an international audit of medical, surgical, trauma, and neuro-intensive care patients (SAnDMAN)

Sedación, Analgesia y Delirium en la UTI: un estudio observacional para pacientes cursando internación en unidades de cuidados críticos

Protocolo

Investigadores principales: Sangeeta Mehta y Lara Prisco

Comité Ejecutivo

- Sangeeta Mehta
- Lara Prisco
- Lisa Burry
- Michelle Chew

Comité Directivo

- Geert Meyfroidt
- Ib Jammer
- Dylan deLange
- Jorge Salluh
- Björn Weiss
- Giuseppe Citerio
- Fabio Silvio Taccone

Asistente de investigación / Gerente de datos: Nanki Ahluwalia y Karina Fitzgibbon

Estadístico: José M. Peña, Lurtis Ltd



SAnDMAN ha sido respaldado por las siguientes secciones de ESICM:

- Cuidados neurointensivos
- Servicios de salud e investigación en resultados
- Cuidados intensivos postoperatorios

Versión del protocolo	Fecha	Autor	Contenido
V1.0	4/3/2018	SM	Borrador del protocolo
V1.1	1/5/2018	Comité ejecutivo	Edición del borrador
V2.0	9/2/2019	Estadístico	Revisión del plan estadístico
V2.1	20/2/2019	Comité ejecutivo	Enmiendas al borrador
V3.0	19/3/2019	Comité ejecutivo	Revisión final para comité de ética
V3.1	20/7/2019	Comité ejecutivo	Definición de autores principales
V3.2	15/5/2020	Comité ejecutivo	Enmiendas: resumen, resumen sencillo, hipótesis, diseño del estudio (periodo de inclusión de pacientes), criterios de inclusión, nuevo sub-estudio COVID-19 y flujograma del estudio. (traducción al español FCC julio 2020)

Traducción al español:

V1. Federico Carini (federico.carini@hiba.org.ar, diciembre 2019)

V2. Eduardo Tobar (agosto 2020)



Tabla de contenidos

Puntos clave.....	4
Resumen	5
Introducción.....	6
Antecedentes	6
Situación actual.....	6
Escasa aplicación de estrategias basadas en evidencia	6
Necesidad de evaluar la práctica actual a nivel internacional	7
Objetivos	9
Hipótesis	10
Métodos.....	11
Diseño del estudio.....	11
Centro de métodos.....	11
Centros participantes	11
Pacientes	12
Variables.....	13
Fuente de datos y mediciones.....	13
Sesgos.....	13
Tamaño del estudio.....	14
Medición de desenlaces	14
Consideraciones de seguridad.....	14
Seguimiento.....	14
Administración de los datos y análisis estadístico.....	14
Ingreso de datos y chequeo	14
Análisis estadístico	15
Garantía de calidad y Protección de datos.....	16
Alojamiento/Almacenamiento y seguridad de datos (ver figura)	16
Confidencialidad de los datos.....	17
Difusión de resultados y políticas de difusión	17
Aplicación del conocimiento	17
Política de intercambio de datos.....	17



Publicación y Autoría.....	18
Duración del proyecto	18
Desafíos potenciales	18
Gestión del proyecto	18
Investigadores Principales y Comité Directivo	18
Coordinadores nacionales	19
Investigadores de cada centro	19
Publicidad y reclutamiento en UCI	20
Finalización precoz o suspensión del estudio.....	20
Cronograma SAnDMAN	21
Aspectos éticos	21
Comité de Ética.....	21
Se aplicará un modelo de exención consentimiento.....	22
Atención médica relacionada con el estudio.....	22
Financiamiento del estudio	22
Colaboración con otros científicos o instituciones de investigación	22
Los investigadores y el respaldo de ESICM.....	22
Referencias	26

Puntos clave

Título	Sedación, ANalgesia y Delirium MANagement: evaluación internacional de pacientes ingresados a cuidados intensivos médicos, quirúrgicos, de trauma, y de neuro-intensivo.
Abreviatura	SAnDMAN (Sub-estudio: SAnDMAN COVID-19)
Diseño del estudio	Estudio de cohorte observacional retrospectivo multicéntrico internacional
Sponsors	Universidad de Oxford
Contexto y justificación	La investigación rigurosa y bien realizada en las últimas 2 décadas se ha demostrado que la sedación, la analgesia, y el monitoreo y manejo del delirium pueden tener impacto sobre desenlaces clínicos importantes centrados en el paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En todo el mundo se han desarrollado protocolos de sedación con el objetivo de reducir la acumulación de sedación, favorecer las estrategias de manejo analgésico inicial y evitar las benzodiazepinas como posibles contribuyentes al delirium en la UCI y a la disfunción cognitiva. A pesar de la gran cantidad de literatura y las fuertes recomendaciones disponibles, existe una gran variación en la práctica de sedación, analgesia y manejo del delirium en la UCI en todo el mundo como se observa en varias encuestas clínicas nacionales auto-reportadas. No existen datos internacionales a gran escala sobre las prácticas de administración de sedantes y analgésicos y la adherencia a estrategias y guías basadas en evidencia. Los datos generados a partir de este estudio aportarán a la investigación global y a las iniciativas educativas y de mejora de la calidad.
Objetivos	El objetivo general de este estudio observacional retrospectivo internacional es capturar una visión general de las estrategias de manejo de la sedación, analgesia y del delirium utilizadas en las UCI alrededor del mundo. Nuestro objetivo es describir los patrones de uso de sedantes y analgésicos, así como la disponibilidad local y el uso de protocolos de sedación, analgesia y delirium para el manejo de pacientes críticos con ventilación mecánica. Incluiremos pacientes ingresados en UCI antes y durante la duración de la pandemia ocasionada por el COVID-19 para explorar cómo se ha modificado la práctica habitual durante este periodo de tiempo excepcional (Sub-estudio SAnDMAN COVID-19)
Métodos	<p>Tamaño muestral: Nuestro objetivo es reclutar > 2000 pacientes a nivel internacional a partir de un mínimo de 100 UCI. Cada UCI podrá incluir hasta 20 pacientes consecutivos por cada rama del estudio.</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <p>Estudio principal:</p> <p>1- “Rama UCI habitual”</p> <p>Se incluirá a todos los pacientes adultos (> 18 años) que hayan ingresado en la UCI participante entre el 1/10/2019 y la fecha de ingreso del primer paciente con COVID-10, o hasta el inicio de casos por COVID 19 en el país donde se encuentre, y que hayan requerido ventilación mecánica por más de 12 hs. Se incluirán pacientes que hayan ingresado por motivos médicos, quirúrgicos, trauma o neurológico / neuroquirúrgicos y que sean COVID-19 negativos.</p> <p>Sub-estudio COVID-19:</p> <p>1- “Rama UCI COVID-19”</p> <p>Se incluirá a todos los pacientes adultos (> 18 años) que hayan ingresado en la UCI participante entre el 1/1/2020 y el 31/8/2020 que estén en VM por más de 12 hs. Se incluirá únicamente pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria por infección por COVID-19.</p> <p>2- “Rama UCI no-COVID19”</p> <p>Se incluirá a todos los pacientes adultos (> 18 años) que hayan ingresado en la UCI participante entre el 1/1/2020 y el 31/8/2020 que estén en VM por más de 12 hs. Se incluirá únicamente pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria por infección por COVID-19. Se incluirán pacientes que hayan ingresado por motivos médicos, quirúrgicos, trauma o neurológico / neuroquirúrgicos y que no hayan ingresado por infección respiratoria por COVID-19.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes ingresados a unidades de cuidados no críticos.</p> <p>Recolección de datos: Se recolectarán datos demográficos, así como datos sobre sedación, analgesia, delirium y uso de contención física para los primeros 7 días consecutivos de ventilación mecánica. El llenado de los datos, será facilitado por un formulario electrónico con rangos y valores establecidos.</p>



Desenlaces clínicos	Nuestro desenlace clínico primario es el uso de analgésicos, sedantes, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares y el uso de herramientas de evaluación para dolor, sedación y delirio. Nuestro desenlace secundario es el uso de sedación / analgesia / delirio / protocolos o políticas de restricción; y adherencia a las pautas existentes sobre el manejo de la sedación, analgesia y delirio.
Duración del estudio	<p>Las UCI participantes recolectarán los datos de hasta 20 pacientes en ventilación mecánica por brazo y que hayan ingresado a la UCI entre el 1/10/2019 y el 31/8/2020. Entendemos que no todas las UCI podrán comenzar a recolectar la información en el mismo día, por lo que teniendo en cuenta la gran cantidad de UCI, se podría evaluar extender el periodo de inclusión de pacientes, mientras que la fecha límite para la recolección de datos es el 1/3/2021.</p> <p>Los pacientes serán ingresados en cada rama del estudio de acuerdo a la fecha de ingreso del primer caso de COVID-19 en la UCI específica o bien del inicio de los casos en el país correspondiente (por ejemplo: pacientes ingresados al estudio principal: desde el 1/10 al 31/12 de 2019; sub estudio de pacientes COVID-19: del 1/1 al 31/8 de 2020)</p> <p>La fecha de inicio de casos del COVID-19 para cada país será definida en conjunto entre el comité ejecutivo y el coordinador nacional de cada país.</p>
Registro del estudio	El estudio se registrará en Clinicaltrials.gov y en la Plataforma PRISSA.BA para los estudios que se realicen en el contexto de la CABA (Argentina) o en las plataformas respectivas si fuese necesario.

Resumen en términos sencillos

Los pacientes con afecciones graves pueden requerir el ingreso a unidades cerradas especializadas denominadas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde reciben tratamientos específicos como la asistencia ventilatoria mecánica para sostener su función respiratoria a través de una máquina, y medicación sedante o analgésica para reducir el dolor o ansiedad que conlleva una situación tan crítica. Aunque estas intervenciones y tratamientos en general son necesarios para sostener las funciones vitales mínimas del paciente, también suponen un riesgo de efectos adversos. En particular, el uso de drogas sedantes tiene un marcado impacto en resultados a corto y largo plazo. A pesar de la publicación de guías internacionales para el uso de analgesia y sedación de manera estructurada, parece existir una gran variabilidad en su uso en distintos lugares del mundo, tanto en tipos de drogas, dosis o velocidad de infusión, etc. Actualmente, no contamos con estudios internacionales a gran escala que permitan describir mejor esta variabilidad en el uso de drogas sedantes, analgésicos o antipsicóticos que suelen prescribirse para el manejo de la agitación. Por ende, proponemos realizar un estudio internacional para describir el manejo de estas drogas y estrategias en distintas UCIs alrededor del mundo, así como también la aplicación de las guías de recomendaciones actuales. Se registrará información proveniente de más de 100 UCIs alrededor del mundo y se incluirá a más de 2000 pacientes adultos que hayan ingresado a la UCI y requieran asistencia respiratoria mecánica. La información se registrará de manera retrospectiva de las historias clínicas y no se realizará ninguna intervención activa en los pacientes incluidos en este estudio. Todos los pacientes incluidos recibirán el tratamiento estándar habitual utilizado en cada UCI. Se incluirá pacientes que hayan ingresado a la UCI antes y durante la pandemia por COVID-19 para explorar cómo se ha modificado la práctica habitual en este contexto excepcional. La información que obtendremos a partir de este estudio servirá para informar a futuros investigadores, para iniciativas de educación y de mejora de la calidad para optimizar el cuidado de estos pacientes vulnerables.

Resumen

El manejo de la sedación en pacientes críticos tiene un impacto significativo en su evolución tanto a corto como a largo plazo. A pesar de la fuerte evidencia y la existencia de guías internacionales, parece haber tremenda variabilidad en el manejo de la sedación a nivel internacional. Sin embargo, no hay datos multinacionales a gran escala que describan



las prácticas de sedación, analgesia y delirium en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Proponemos un estudio retrospectivo multicéntrico y multinacional para describir patrones de uso de sedantes, analgésicos, y de drogas antipsicóticas y el nivel de adherencia a las estrategias y guías basadas en evidencia en pacientes críticos. Dentro de esta auditoría internacional, recolectaremos información de UCIs académicas y no académicas, en una población heterogénea de pacientes críticos, incluyendo pacientes clínicos, quirúrgicos, de trauma y de cuidados neurointensivos. **Incluiremos pacientes ingresados en la UCI antes y durante el periodo de pandemia por COVID-19 para explorar, adicionalmente, cómo se han modificado las prácticas habituales en este contexto excepcional.**

Es vital comprender las prácticas actuales en todo el mundo. Los datos generados a partir de este estudio serán información para las iniciativas de investigación, educación y mejora de la calidad para una población diversa de pacientes.

Introducción

Antecedentes

Situación actual

La investigación rigurosa y bien realizada en las últimas 2 décadas muestra que la sedación, la analgesia y el monitoreo y manejo del delirium puede impactar en los desenlaces del paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los ensayos aleatorios demuestran consistentemente beneficios a corto y largo plazo de la sedación mínima en pacientes con ventilación mecánica, como reducción de la duración de la ventilación mecánica, duración de la estadía en UCI, mortalidad y mejores resultados psicológicos. Además, la sedación profunda dentro del primeras 48 horas de ventilación mecánica (VM) ha sido asociada con una mayor duración de la VM, más procedimientos de traqueotomía y mayor mortalidad (1-4).

Las estrategias de minimización de la sedación recomendadas para reducir el riesgo de acumulación de los sedantes y la sedación prolongada incluyen un protocolo de sedación, la interrupción de la sedación diaria, sedación intermitente en lugar de continua y régimen de analgesia primero. Con respecto a los agentes sedantes específicos, las guías y estudios clínicos sugieren evitar las benzodiazepinas en pacientes críticos, a menos que existan indicaciones específicas (5).

La aparición de delirium en la UCI tiene consecuencias significativas, incluyendo una mayor mortalidad, disfunción cognitiva y mayor necesidad de internación en centros de cuidados crónicos (en vez del regreso al hogar). Para su detección temprana se recomienda el monitoreo rutinario utilizando herramientas validadas, la evaluación de causas reversibles y la implementación de intervenciones no farmacológicas. Claramente, el uso de la práctica basada en la evidencia respecto a los fármacos, monitoreo, y estrategias de administración tiene el potencial de afectar el desenlace clínico de los pacientes.

Muchos ensayos fundamentales en esta área han permitido el desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia con respecto a la sedación y el manejo de analgesia para los profesionales de la salud que atienden a los pacientes críticos. Entre esas guías se cuentan las de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación y el delirio (PAD) de la Sociedad Americana de Cuidados Críticos (SCCM) (6), guías alemanas (7) y guías francesas (8).

Escasa aplicación de estrategias basadas en evidencia

A pesar de la amplia disponibilidad de guías de práctica clínica, la adherencia a las recomendaciones y estrategias basadas en la evidencia es pobre, confirmado en muchas encuestas y evaluaciones de práctica clínica alrededor del mundo (9-14). Una reciente encuesta internacional a médicos de todas las regiones del mundo, representando 1521



respuestas de 47 países, reporta progreso en el uso de la estrategia ABCDEF, pero con mucho espacio para mejorar aún (10). La fortaleza de esta encuesta incluye su amplio alcance, con muestras provenientes de todas las regiones del mundo, incluyendo países de ingreso bajo y medio, y una detallada exploración del paquete ABCDEF. La mayor limitación de esta encuesta es que la práctica reportada por los profesionales de la salud puede no reflejar la práctica actual (15). En general, en las últimas dos décadas, la variación percibida de las prácticas de manejo de la sedación, analgesia y delirium ha sido evaluada por varios autores, y más de 30 encuestas han sido publicadas desde 1999.

Las posibles barreras a la adherencia con las prácticas aceptadas incluyen falta de conocimiento, falta de aceptación, falta de un campeón (*champion*) o líder del cambio a nivel local, falta de personal para su implementación, y costo de los medicamentos recomendados. El lenguaje también puede ser una barrera, como reporta una reciente encuesta de 165 UCI en Polonia, en que se atribuye una baja adherencia a la evaluación rutinaria de delirium, a la falta de disponibilidad de una herramienta para el diagnóstico de delirium en Polaco u otro lenguaje de Europa oriental.

Necesidad de evaluar la práctica actual a nivel internacional

Al realizar encuestas individuales a profesionales de la salud surge el sesgo del respondedor, y pueden no reflejar la práctica clínica actual. Es por ello imprescindible una evaluación de la práctica actual en los centros y países para describir el manejo actual de la analgesia, sedación y delirium (PAD). Mientras las encuestas previas son informativas, la mayor parte son pequeñas, limitadas a hospitales académicos, no internacionales, reportan la práctica percibida (no la práctica real), y no representan poblaciones heterogéneas de pacientes, tales como los pacientes clínicos, quirúrgicos, cardíacos y neurológicos. Una reciente búsqueda de la literatura identifica 8 estudios de prevalencia puntual y auditorias clínicas (Tabla 1).

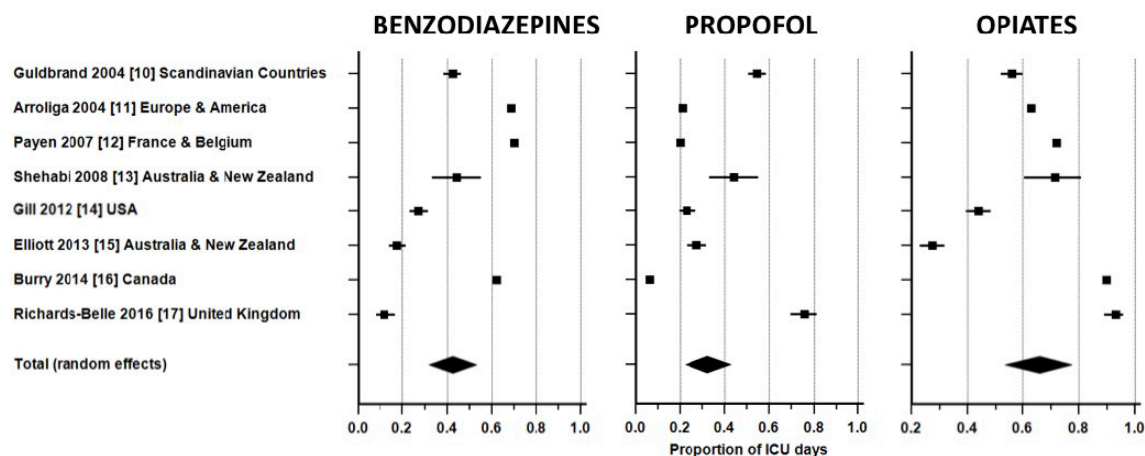
Tabla 1: Estudios de prevalencia puntual publicados entre 1999-2018 evaluando el uso de sedación y analgesia

Autor / año	País / región	Periodo de muestreo	N, Población	Tasa de respuesta (%)	Metodología
Guldbrand 2004	Nórdico	2002	Parte I: 88 UCIs Parte II: 202 pacientes	36	Parte I: Encuesta auto-administrada Parte II: 5 días de datos de paciente, basado en internet
Arroliga 2005 (11)	Internacional	NR	5183 pacientes adultos en VM > 12 horas	N/A	Auditoria práctica prospectiva
Payen 2007 (12)	Francia	2004	1382 pacientes	N/A	Auditoría prospectiva en días 2, 4 y 6 de la estadía en UCI
Shehabi 2008 (13)	Australia y Nueva Zelanda	2005-2006	Parte I: 23 UCIs Parte II: 234 pacientes	N/A	Parte I: cuestionario en web. Parte II: estudio de prevalencia puntual
Gill 2012 (14)	Estados Unidos	NR	Parte I: 85 UCIs Parte II: 234 pacientes	Parte I: 36% Parte II: N/A	Parte I: cuestionario en web Parte II: auditoria prospectiva
Elliott 2013 (15)	Australia y Nueva Zelanda	2009-2010	569 pacientes (41 UCIs)	N/A	Estudio de prevalencia puntual
Burry L. 2014 (16)	Canadá	2008-2009	51 UCIs 712 pacientes	N/A	Estudio de prevalencia puntual
Richards-Belle 2016 (17)	Reino Unido	2014	214 Jefes de UCI 516 pacientes	Parte I: 91%	Parte I: Cuestionario basado en web, seguido por correo electrónico y seguimiento telefónico Parte II: Estudio de prevalencia puntual

La mayoría de estos estudios exploran países únicos o regiones (10, 12-17). Sólo un estudio incluyó más continentes, y sus datos fueron recolectados en el contexto de un gran estudio de cohorte observacional en desenlaces de la ventilación mecánica (11,18). En un meta-análisis preliminar (datos no publicados, ver Figura 1) que nosotros

condujimos de 8 estudios de prevalencia puntual, identificamos una importante heterogeneidad en las prácticas de analgesia y sedación.

Figura 1: Meta-análisis de 8 estudios de prevalencia puntual publicados entre 1999 y 2016.



STATISTICS	BENZODIAZEPINES	PROPOFOL	OPIATES
Random effects			
I ² (Inconsistency)*	99.48%	99.49%	99.63%
Significance level	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
Total Sample Size	25876	25876	25876
Proportion	42.30%	32.07%	66.15%
95% CI for Proportion	31.85% - 53.11%	22.33% - 42.68%	53.58% - 77.70%

Test de Heterogeneidad: I² es calculado como $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ donde Q es la estadística de heterogeneidad de Cochran y df son los grados de libertad.

No hay actualmente datos internacionales de gran escala que describan las prácticas de administración de sedantes y analgésicos, y la adherencia a las estrategias y guías basadas en la evidencia. La auditoría práctica propuesta complementará las recientes encuestas globales a clínicos (19), y nos permitirá contrastar la práctica percibida auto-reportada y la práctica actual.

Dado las limitaciones de las encuestas previas y los estudios de prevalencia puntual, proponemos un estudio observacional multicéntrico de las prácticas de PAD en diversas poblaciones de pacientes críticos adultos en ventilación mecánica, incluyendo pacientes clínicos, quirúrgicos, de trauma y neurointensivo.

Pandemia por COVID-19

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo virus respiratorio en Wuhan, China denominado SARS-CoV2, causante de infecciones respiratorias graves y síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) en más de 80.000 personas y con una mortalidad de más de 3.000 personas en China. El virus se difundió rápidamente en todo el mundo desde junio 2020, por lo que la Organización Mundial de la Salud declaró la Emergencia en Salud Pública como de Preocupación Mundial desde el 20 de enero de 2020, y definió el nombre de la enfermedad por el nuevo coronavirus: COVID-19.



Los pacientes con COVID-19 pueden presentar una gran cantidad de síntomas, pero los casos más graves requieren ingreso a la UCI y soporte ventilatoria mecánico, así como sedación, analgesia e, incluso, uso de bloqueantes neuromusculares. Para el 11/4/2020, se estima que hubo más de 1.700.000 casos en todo el mundo con una mortalidad de 103.233 pacientes en todo el mundo. Para el 10/4/2020, la cantidad de pacientes ingresados a las UCIs sólo en el Reino Unido se estima en más de 4000 casos (informe del ICNARC sobre el COVID-19 al 10/4/2020) y 49.892 casos activos que permanecen en condición crítica en todo el mundo. Los informes de otros países como China, Italia y España, sugieren que es frecuente el uso de sedantes y bloqueantes neuromusculares en dosis altas para facilitar las estrategias de ventilación mecánica. Esto podría generar en varios países faltantes en drogas vitales para realizar procedimientos quirúrgicos y proveer sedación adecuada a los pacientes que ingresen a la UCI. Sin embargo, no contamos con una descripción detallada y ordenada del uso de analgesia, sedación y manejo de delirium en esta cohorte durante su estadía en UCI.

Por ende, proponemos el sub-estudio del SAnDMAN con la intención de describir la variabilidad en las estrategias habituales en esta cohorte específica de pacientes y evaluar las diferencias con el manejo habitual previo a la pandemia. Además, nos proponemos investigar las diferencias en el manejo de la sedación, analgesia y delirium en pacientes que ingresan a la UCI sin diagnóstico de COVID-19 antes y durante la pandemia para evaluar si la pandemia modificó los protocolos de manejo en la UCI para otros cohortes.

Objetivos

El objetivo general de este estudio internacional observacional retrospectivo es capturar una visión general de las estrategias de manejo de la sedación, analgesia y delirium usadas en las UCI.

Nuestros objetivos **primarios** específicos son:

1. Describir la práctica internacional en UCI, y la variación de la práctica en el uso de drogas y monitoreo para analgesia, sedación y delirium (PAD por sus siglas en inglés)
2. Describir la variación en el manejo de sedación, analgesia y delirium durante la pandemia de SARS-CoV2 en la cohorte de pacientes con COVID-19 (Sub estudio de COVID-19)

Los objetivos secundarios son:

3. Cuantificar la adherencia a las guías clínicas PAD (5)
4. Describir y comparar el manejo entre grupos específicos de pacientes en la UCI
 - Pacientes clínicos (específicamente sepsis y SDRA)
 - Pacientes quirúrgicos
 - Pacientes con trauma y quemados
 - Pacientes neurocríticos
 - Pacientes en shock cardiogénico
 - Pacientes recibiendo cuidados paliativos
5. Describir y comparar el manejo de pacientes COVID-19 negativos antes y durante la pandemia (Sub estudio de COVID-19)

Hipótesis

Nuestras hipótesis son las siguientes:

1. Las benzodiazepinas son aún usadas comúnmente
2. Las infusiones de opioides y sedantes son preferidas sobre las dosis intermitentes

3. Hay una pobre adherencia (<50% de pacientes-día) a las evaluaciones de dolor, sedación y delirium
4. Hay una pobre adherencia (<50% de pacientes-día) a los protocolos de sedación y la interrupción diaria de sedantes
5. Hay una significativa variabilidad internacional en las prácticas
6. Hay una significativa variabilidad condicionada por el diagnóstico principal de los pacientes (ej: pacientes quirúrgicos versus neurocríticos)
7. Los pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica requieren dosis más altas de sedación y mayor utilización de bloqueantes neuromusculares en comparación con la población de pacientes de UCI general (Sub estudio de COVID-19)
8. Hubo una variación en las estrategias habituales de sedación en pacientes generales (sin COVID-19) antes y durante el periodo de pandemia (Sub estudio de COVID-19)

Para abordar esas hipótesis, los investigadores evaluarán la práctica en UCI e identificarán barreras a la implementación de las prácticas basadas en la evidencia y cómo han cambiado estas estrategias durante la pandemia de COVID-19. Los datos adquiridos representarán UCIs de 6 regiones: Europa, Norte-américa, América del Sur, África, Asia y Oceanía, y así serán generalizables. Esta información apoyará la educación, investigación y las iniciativas de calidad alrededor del mundo.

Métodos

Diseño del estudio

Conduciremos un estudio internacional observacional retrospectivo para obtener una imagen comprehensiva de las prácticas en la UCI respecto del manejo de la sedación, agitación y el delirium, y evaluar si los patrones de práctica adhieren a las guías PAD (5) y un sub estudio donde se evaluará específicamente los pacientes con COVID-19. Esta investigación será liderada por los investigadores co-principales y el Comité Ejecutivo. Cada sitio de investigación recolectará datos para los primeros 7 días de ventilación mecánica para los últimos 20 pacientes consecutivos admitidos en su respectiva UCI desde el 1 de octubre de 2019. Incluiremos pacientes en hospitales académicos y comunitarios a nivel internacional. La recolección de datos permanecerá abierta por hasta el 1 de marzo de 2021 para permitir a los centros participar en fechas de inicio flexibles.

Se incluirá a los pacientes en las distintas ramas (COVID o no COVID) de acuerdo a la fecha de ingreso del primer paciente con COVID en cada UCI o el brote en cada país (por ejemplo, para el estudio principal el reclutamiento sería desde el 1 de octubre al 31 de diciembre de 2019; para el sub estudio COVID19 del 1 de enero al 31 de agosto de 2020). Ver el Apéndice 1 para el Flujograma del estudio.

Centro de métodos

El centro de métodos estará ubicado en la Universidad de Oxford (Departamento Nuffield de Neurociencia clínica). Un investigador asistente a tiempo parcial se comunicará con los sitios y servirá como recurso para el reclutamiento de centros, aplicaciones éticas, entrada de datos, inquietudes, y cualquier consulta que surja en relación con el estudio.

Centros participantes

Para obtener una amplia representación transversal reclutaremos internacionalmente UCIs participantes en todas las 6 regiones geográficas: África, Asia, Europa, América del Norte, América del Sur y Oceania. Esperamos contar con la participación de al menos 40 sitios por región (10). Designaremos un Coordinador nacional en cada país para asistir la identificación de sitios elegibles y servir como recurso nacional para las aplicaciones éticas y soporte logístico. Los

coordinadores nacionales también buscarán una representación igual del tipo de hospital (afiliados a universidades, comunitario docente y hospitales comunitarios no docentes) de cada región. Las diferentes UCI de cada hospital serán consideradas como centros separados.

La identificación de sitios participantes será realizada mediante los contactos personales de los Coordinadores Nacionales y del Comité Directivo, mediante un *screening* de sitios que han participado de auditorías internacionales similares (ej: LUNGSAFE), y a través de los miembros de la ESICM. Nosotros personalmente invitaremos a médicos a participar como líderes de los sitios. Si recibimos financiamiento de ESICM, lo invertiremos en realizar difusión a través de su sitio web y listas de distribución de correos electrónicos.

De la experiencia recogida de las auditorías del grupo de investigación de ESICM (ej: LUNGSAFE, APRONET, DeCUBICUs), anticipamos la participación de un mínimo de 200 UCIs a nivel internacional.

Cada sitio obtendrá la aprobación de Comité de Ética de Investigación. El consentimiento informado explícito por el paciente no será requerido para este estudio debido al diseño del estudio de no intervención, retrospectivo y observacional. Ningún identificador del paciente será recolectado. Cada sitio participante completará un acuerdo de compartir los datos con el sitio patrocinante.

Pacientes

Criterios de Inclusión:

Estudio principal:

Se podrá incluir pacientes que cumplan con todas estas condiciones:

1. Rama UCI no COVID:

- Serán incluidos todos los adultos (≥ 18 años) admitidos a la UCI participante que estén en ventilación mecánica por más de 12 horas
- Se incluirá pacientes clínicos, quirúrgicos y neurológicos.
- Que hayan ingresado a la UCI antes del brote pandémico por COVID 19 en el país respectivo.

Sub estudio COVID-19

Se podrá incluir pacientes en el sub estudio COVID-19 que cumplan con todas estas condiciones:

1. Brazo UCI COVID19 (+)

- Serán incluidos todos los adultos (≥ 18 años) admitidos a la UCI participante que estén en ventilación mecánica por más de 12 horas
- Se incluirá pacientes que hayan sido ingresados con insuficiencia respiratoria o neumonía por COVID-19
 - Los criterios diagnósticos para COVID19 incluyen los siguientes puntos: 1) RT-qPCR positiva para SARS-CoV19 ; 2) genoma viral identificado mediante secuenciación; o 3) presencia de anticuerpos específicos para COVID-19 (IgM o IgG)

2. Brazo UCI COVID19 (-)

- Serán incluidos todos los adultos (≥ 18 años) admitidos a la UCI participante que estén en ventilación mecánica por más de 12 horas
- Se incluirá pacientes clínicos, quirúrgicos y neurológicos.
- Sin sospecha o confirmación de enfermedad por COVID-19

Criterios de exclusión



Se excluirá del estudio a los pacientes que no hayan sido ingresados a unidades críticas.

Los datos serán recolectados por un periodo de 7 días (días de estudio señalados como 1-7) por el investigador del sitio. Se incluirá los últimos 20 pacientes consecutivos en cada rama y por centro que hallan sido admitidos a la UCI en ventilación mecánica desde el 1/10/2019 hasta el 31/8/2020. Para esos pacientes, la recolección de datos comenzará en el día del inicio de la VM.

Los pacientes serán incluidos en las distintas ramas de acuerdo con su fecha de ingreso a la UCI respecto al inicio de la Pandemia por COVID19 en cada país (por ej., para los pacientes del estudio principal desde el 1/10/2019 hasta el 31/12/2019; para los pacientes del sub estudio COVID19 desde el 1/1/2020 hasta el 31/8/2020).

La fecha de inicio de los casos por COVID19 en cada país es exploratoria y el Comité Ejecutivo definirá ese dato de acuerdo con el coordinador nacional de cada país.

Los datos de la UCI serán recolectados hasta uno de los siguientes eventos: 1) liberación de la VM por 24 horas o más; 2) Egreso de la UCI, si ellos son transferidos fuera de la UCI en VM; 3) Fallecimiento en la UCI; o 4) Un máximo de 7 días. Para los sobrevivientes a la UCI, registraremos la estadía en UCI, hospital y estado al egreso (incluyendo los fallecidos) si estuviese disponible.

Variables

Dentro de este estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, los siguientes datos anonimizados serán registrados:

A. Datos demográficos del sitio (Apéndice A)

Los datos principales incluyen afiliación a Universidad, presencia de estudiantes, número de camas totales de UCI y hospital, características de los médicos de UCI y relación del equipo de enfermería, presencia de farmacéutico en las rondas de UCI, uso de herramientas validadas para el dolor, sedación y el delirium, y la disponibilidad local de protocolos y políticas de sedación, analgesia, delirium, contenciones y movilización.

B. Datos demográficos de los pacientes y desenlaces clínicos (Apéndice B)

Los datos centrales son edad, sexo, categorías diagnósticas a la admisión (ej: quirúrgico, médico, trauma, paliativos, quemados, u otro), y desenlaces clínicos (estadía UCI y hospitalaria, días de VM, y sobrevida)

C. Datos diarios del paciente (Apéndice C)

Los datos centrales incluyen los medicamentos recibidos (analgésicos, sedantes, anti-psicóticos y bloqueantes neuromusculares), y vía de administración (infusión continua, dosis intermitentes, etc.), evaluaciones objetivas de dolor, sedación y delirium, interrupción diaria de sedantes, uso de bloqueantes neuromusculares, uso de contenciones y movilización.

Fuente de datos y mediciones

La fuente de datos incluye toda la información, registros originales o hallazgos clínicos, observaciones, u otros documentos necesarios para completar el estudio. Ejemplos de estos documentos originales y registros de datos incluyen, pero no están limitados a: registros clínicos electrónicos y en papel, hojas de registro de enfermería, registro de VM, registros de farmacia y registros de administración de medicamentos.

Sesgos

En este estudio tenemos algunas limitaciones. Primero, hay un sesgo potencial, en los hospitales participantes que pueden tener un mayor interés en una mejora en la calidad de su práctica en la UCI, y estarán probablemente menos dados a desviarse de las guías para manejo de Analgesia, Sedación y Delirium de la SCCM (PAD *guidelines*, por su



nombre en inglés). Adicionalmente, los resultados pueden ser influidos por una desproporcionada participación de centros académicos y de países de ingresos altos. Así, en nuestro reclutamiento de sitios participantes, buscaremos una amplia distribución y adecuada representación de hospitales de la comunidad y académicos, así como de las distintas regiones geográficas.

Tamaño del estudio

Nuestro plan es reclutar tantos centros como sea posible, con el objetivo de un tamaño muestral de al menos 2000 pacientes, y un mínimo de 100 UCIs. No habrá un límite superior del número de pacientes o centros participando. Nuestra intención es tener un tamaño muestral factible y realístico. Esto debería incluir un adecuado número de UCIs de cada sitio geográfico, así como de pacientes, para hacer los resultados generalizables.

Dado el conocimiento actual en el tamaño de la variación en la práctica en diferentes regiones geográficas, y la hipótesis combinada testeada en el estudio, es aceptable una muestra exploratoria comparable a los estudios observacionales previos (Encuestas ARDS y ABCDEF). El modelo estadístico será adaptado a la tasa de eventos (ej: Uso de benzodiazepinas) provisto por la muestra reclutada.

Medición de desenlaces

Los datos obtenidos permitirán delinear mejor la práctica actual en la UCI y su variabilidad internacional. El uso de llenado electrónico de datos reducirá los errores y la carga de trabajo del sitio. Esta información identificará áreas de brechas de conocimiento, y ayudará directamente a focalizar los recursos y proveer apoyo adicional o investigación para optimizar el cuidado de los pacientes críticos en la UCI.

Consideraciones de seguridad

SAnDMAN es solo un estudio observacional, y la participación no alterará el estándar local de cuidado. Los datos serán extraídos de los registros médicos de los pacientes, y la participación en el estudio no implica ningún riesgo para los pacientes. No existe ningún riesgo para la confidencialidad ya que los datos recolectados serán completamente anónimos, cumpliendo con la Ley 26325 de Protección de Datos Personales (Argentina). El eCRF (planilla de reporte electrónico de datos para pacientes) de SAnDMAN cumple la regulación de protección de datos generales de Europa (GDPR). La regulación GDPR (Regulación Unión Europea 2016/679) es una regulación por la cual el parlamento europeo, el Consejo de la Unión Europea, y la Comisión Europea intentan fortalecer y unificar la protección de datos para todos los individuos dentro de la Unión Europea (UE). Esta también se manifiesta respecto de exportar datos personales fuera de la UE. El acta de Portabilidad y contabilidad de los seguros de salud (HIPPA) de 1996 requerida por la secretaria del Departamento de Salud y Servicios de Salud (HHS) de los Estados Unidos desarrolla regulaciones para proteger la seguridad y privacidad de la información de salud. Para consideraciones de seguridad del eCRF por favor referirse al archivo de información de registro de información y seguridad de ClinFile,

Seguimiento

Para cada paciente, recolectaremos datos clínicos retrospectivamente hasta la finalización de la estadía hospitalaria. No se recolectarán datos de seguimiento a largo plazo.

Administración de los datos y análisis estadístico

Ingreso de datos y chequeo

Todos los sitios serán provistos con un manual de Operaciones que incluye respuestas a las preguntas frecuentemente consultadas (FAQ), información de contacto del personal del estudio, y un diccionario de datos que otorga información acerca del llenado de las distintas formas de reporte de casos electrónicos (eCRF). Todos los datos serán recolectados



usando el eCRF. Ninguna información de identificación del paciente será recolectada. Cada sitio tendrá asignado un número secuencial (ej: 01, 02, 03, etc.) y los pacientes serán asignados de forma consecutiva con identificadores únicos, de forma que los pacientes serán rotulados como: Número del sitio – Número de paciente (ej: 01-01, 01-02, etc.)

La edición de rangos y el chequeo de valores será incorporado en el software para reducir el potencial ingreso de datos erróneos. Las consultas respecto a los datos serán automáticamente generadas y enviadas a los sitios participantes. Los investigadores del sitio serán requeridos a responder todas las consultas antes que ellos puedan electrónicamente finalizar una serie de datos de un paciente.

A los centros que no tengan la posibilidad de completar un eCRF se les ofrecerá un CRF en papel. Una vez completo, esos registros sin identificación serán enviados a la Universidad de Oxford vía correo y posteriormente cargados al eCRF por staff de la central de métodos.

Análisis estadístico

Nuestro objetivo es reclutar > 2000 pacientes en un mínimo de 100 UCIs (no existe un límite superior para el número total de pacientes) y se anticipa que esto proveerá un indicador adecuado de las prácticas a nivel global.

Utilizaremos estadística preliminar descriptiva para reportar las variables clínicas y demográficas basales. Las variables continuas serán descritas empleando medidas de tendencia central y de dispersión (medias y desviación estándar (DS) o medianas y rangos inter-cuartil dependiendo de la distribución de los datos). Las frecuencias, proporciones y su intervalo de confianza 95% serán usados para describir las variables categóricas. Las intervenciones y desenlaces para los diferentes grupos de pacientes serán comparadas usando el Test Wilcoxon Rank sum para las variables continuas, Test Chi-cuadrado de Pearson o test Exacto de Fisher para las variables categóricas.

Utilizaremos análisis predictivo para analizar los tratamientos (incluyendo la selección de un fármaco, protocolos clínicos, herramientas empleadas, y desenlaces del tratamiento). Este análisis predictivo incluirá las siguientes etapas:

1. Selección del grupo de características (Guyon & Elisseeff, 2003; Saeys, et al. 2007) que se realizará siguiendo esta secuencia:
 - a. Selección preliminar: Características seleccionadas basadas en su importancia clínica o plausibilidad biológica
 - b. Filtrado de correlaciones: filtraremos las características en relación con su correlación absoluta o aporte de información en vez de un umbral determinado, así como las características menos informativas para aquellos pares con mayor correlación cruzada.
 - c. Filtrado de envoltura (*wrapper filtering*): Se aplicarán tres métodos de filtrado de envoltura diferentes:
 - i. Selección de subgrupos por el método *beam* (Aha, et al. 1996),
 - ii. Selección de subgrupos por el método de Boruta (Kurza & Rudnicki, 2010),
 - iii. Selección de características basadas en algoritmos genéticos híbridos (Oh, et al. 2004)
2. Modelo de aprendizaje supervisado: se utilizarán los siguientes métodos
 - a. Regresión logística (standard y regularizada: Lasso, Ridge, y ElasticNet) (Tibshirani 1996)
 - b. Máquinas de vectores de soporte (*Support Vector Machines*) (Chang & Lin, 2011)
 - c. *Forests* aleatorios (Breiman, 2001)
 - d. Clasificador *Naïve Bayes* (Rish, 2001)
 - e. *Multilayer Perceptron* (Gallinari, et al. 1991)

f. *Boosting: Adaboost* (Freund & Schapire, 1997) and *XGBoost* (Chen & Guestrin, 2016)

El análisis predictivo se evaluará mediante una validación cruzada múltiple o “*bootstrapping*”, guardando un conjunto de datos fuera de la muestra para el proceso de validación final. Describiremos la variación de la práctica entre las UCI participantes y entre países. Utilizaremos métodos de regresión para detectar posibles determinantes relacionados con el paciente y el contexto para el uso de:

1. Medicamentos o estrategias específicas (tamaño del hospital, tipo de UCI, tipo de paciente)
2. Evaluación con una herramienta validada de sedación/evaluación del dolor.
3. Evaluación del delirium.
4. Uso de un protocolo de sedación

Podríamos encontrar una apreciable subutilización de algunas intervenciones para las que hay una fuerte evidencia o eficacia, o una sobre utilización de intervenciones que carecen de evidencia o eficacia. Si los métodos de regresión muestran asociación entre estas observaciones y el entorno de práctica (hospital académico versus hospital “comunitarios”) o el tamaño de la UCI, por ejemplo, acordaremos intervenciones educativas adecuadas.

Esperamos una mínima pérdida de datos, ya que será obligatorio completar todos los campos en el eCRF. Para cada pregunta proporcionaremos opciones de respuesta de “desconocido” y “no aplica” o “datos/información no disponible. Más aún, facilitaremos la recopilación completa de datos mediante un eCRF fácil de usar, con un manual de operaciones que incluye un diccionario de datos y una sección de “preguntas frecuentes”.

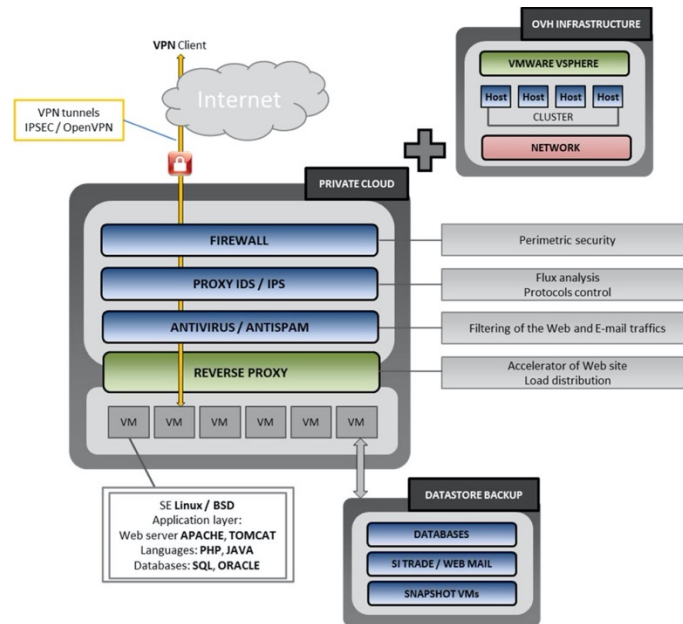
Garantía de calidad y Protección de datos

La plataforma del eCRF para recolectar los datos del estudio será desarrollada por ClinFile en colaboración con ESICM. A continuación, presentamos un ejemplo de garantía de calidad y protección de datos basado en los informes de ClinFile (<http://www.clinfile.com/en/>). ClinFile es la plataforma elegida por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva.

Alojamiento/Almacenamiento y seguridad de datos (ver figura)

ClinFile utiliza el servicio OVH PRIVATE CLOUD. La sociedad OVH, líder europeo como proveedor de servicios de alojamiento/almacenamiento, recibió la certificación ISO/ IEC 27001 por la “provisión y operación de infraestructura de la nube”. OVH asegura un espacio exclusivo para crear, alojar, mantener y asegurar un conjunto de servidores virtuales. Garantías de seguridad y rendimiento óptimo:

- Administración segura: Inicio de sesión y contraseña encriptada y actualizada cada mes.
- Infraestructura totalmente duplicada: Conexión de red, inversor, fuente de alimentación, enrutamiento, almacenamiento.
- Conservación de datos: Copia de seguridad cada hora en RAID 10 (clonación de disco)
- Centro confiable de datos: Edificios reforzados contra intrusiones y otros riesgos de seguridad física.
- Monitoreo las 24 hrs: Equipo técnico en todos los sitios.
- Red de calidad óptima: Óptima velocidad de transferencias de datos.



Confidencialidad de los datos

La confidencialidad de los participantes es mantenida por los investigadores y su equipo de trabajo. Todo el personal médico o administrativo con acceso a los datos esta sujeto legalmente a la protección y confidencialidad de los datos. Por lo tanto, el protocolo de estudio, documentos y toda la información generada se mantendrán en estricta confidencialidad en acuerdo a los protocolos. El patrocinador del estudio y los representantes de las autoridades locales pueden inspeccionar los documentos y registros que el investigador local mantendrá para el estudio. El sitio del estudio clínico permitirá el acceso a estos. Los datos de los participantes del estudio, que son para análisis estadístico y reporte científico, serán proporcionados al administrador de datos y estadístico del estudio. Para lograr este objetivo, los datos serán de-identificados y anonimizados al ingresarlos al eCRF por los centros locales.

Difusión de resultados y políticas de difusión

Aplicación del conocimiento

Los resultados de este estudio serán comunicados a los sitios participantes y a la comunidad de profesionales de cuidados intensivos por medio de conferencias profesionales y en última instancia se difundirán a través de resúmenes y manuscritos revisados por pares. Los sitios participantes podrán contrastar su propia gestión con otras UCI de su región geográfica y de toda Europa. Luego de la publicación de los manuscritos planificados por SAnDMAN, el Comité Directivo invitará a los investigadores contribuyentes a presentar propuestas de análisis secundarios. Luego de la aprobación de las propuestas por parte del Comité Directivo, los datos estarán disponibles para estos análisis secundarios.

Política de intercambio de datos

Cualquier solicitud del uso de los datos se presentará por escrito al Comité Ejecutivo SAnDMAN, y las decisiones se tomarán en relación con las solicitudes. Los investigadores de SAnDMAN tendrán prioridad en la solicitud de usar los datos para análisis secundarios.



Publicación y Autoría

Los resultados estarán disponibles para los miembros del ESICM y de la comunidad científica mediante resúmenes enviados a la conferencia anual ESICM y artículos científicos enviados a revistas revisadas por pares. La autoría del manuscrito principal seguirá las recomendaciones de ICMJE que según 4 criterios basan la autoría.

- Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de datos para el trabajo.
- Redactar el trabajo o revisarlo críticamente para el contenido intelectual.
- Aprobación final de la versión que se publicará.
- Acuerdo de ser responsable por todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión del trabajo.

Un comité de redacción, compuesto por el Comité Ejecutivo y algunos miembros del Comité Directivo, escribirán el manuscrito y los miembros del comité de redacción serán los autores. Los coordinadores nacionales serán autores si cumplen con los criterios ICMJE y si promueven la inscripción de al menos 60 pacientes con recopilación completa de datos en su país. Todos los coordinadores nacionales se enumerarán en la sección de reconocimientos. Todos los investigadores serán acreditados en el apartado de autoría del grupo "Investigadores SAnDMAN". El autor correspondiente especificará el nombre del grupo e identificará claramente a los miembros del grupo que tendrán reconocimiento y responsabilidad por el trabajo como colaborador. Para cada centro, el investigador local será indicado en el grupo de autores si él/ella enrola más de 10 pacientes de manera completa (CRF). El respaldo y apoyo de ESICM serán reconocidos en todas las publicaciones SAnDMAN.

Duración del proyecto

Permitiremos el inicio escalonado dentro de un período de 6 meses para adaptarnos a procesos locales como aprobación del comité de ética, acuerdos sobre los datos a completar, y necesidades personales. Si el reclutamiento es más lento de lo previsto, el Comité Ejecutivo discutirá la posibilidad de enmendar el período de recopilación de datos y concederá un mayor tiempo de reclutamiento a los centros encargados.

Desafíos potenciales

Un desafío esperado es lograr datos que sean representativos de diversas realidades, para abordar este desafío aseguraremos una representación diversa de países, UCI académicas versus comunitarias y poblaciones de pacientes. Otro desafío es conseguir datos completos: como dijimos el eCRF será intuitivo y amigable, e incluirá comprobaciones, respuestas obligatorias para cada pregunta, y un sitio personal que recibirá preguntas en tiempo real para evitar la pérdida o error en los datos. Un riesgo potencial es que los médicos de la UCI pueden cambiar su gestión por que son conscientes de que su práctica está siendo auditada. Finalmente la auditoría proporcionará una imagen de la práctica durante las 2 semanas, que podría no reflejar lo que ocurre en otros momentos.

Gestión del proyecto

Investigadores Principales y Comité Directivo

La función y responsabilidades de los investigadores principales y Comité Directivo son:

- Coordinar el estudio e identificar los países participantes y sus coordinadores.



- Asegurar que el estudio se realice de acuerdo al protocolo y en conformidad a las normas éticas y legales locales en todos los centro y países participantes.
- Solicitar la aprobación regulatoria a nivel nacional en los países (Reino Unido y Canadá) y asegurar que se obtendrán las aprobaciones de las autoridades reguladoras para la mayoría de los países previo al inicio del estudio.
- Garantizar la solicitud de aprobación regulatoria de una autoridad de protección de datos (APD) local en el país coordinador.
- Asistir con la traducción de los documentos de estudio de acuerdo con las regulaciones locales.
- Garantizar una buena comunicación con los coordinadores de los países participantes, incluido el monitoreo y el estímulo para lograr un reclutamiento y seguimiento durante el período del estudio.
- Ayudar al asistente de investigación y al comité ejecutivo a comunicarse con los centros respecto a las consultas.
- Asumir la responsabilidad de los datos recopilados, el análisis estadístico, la difusión y todas las publicaciones.

Coordinadores nacionales

Los roles y responsabilidades de los coordinadores de país son:

- Servir de enlace con las Sociedades Nacionales de Cuidados Intensivos y anunciar el estudio en cada país e identificar los sitios participantes y los IP locales en su país.
- Solicitar la aprobación regulatoria a nivel nacional y la aprobación del Comité de Ética en Investigación institucional (o subrogado si la institución no tuviera un CEI) antes del inicio del estudio.
- Solicitar la aprobación regulatoria de una Autoridad local de protección de datos (DPA), cuando corresponda.
- Ayudar con la traducción del protocolo de estudio, la hoja de información para el paciente, el formulario de consulta o equivalente de acuerdo con las regulaciones locales.
- Asegurar una buena comunicación con los sitios participantes en su país, incluido el monitoreo y el estímulo para lograr un reclutamiento y seguimiento óptimos durante el período de estudio.
- Ayudar al asistente de investigación y al Comité Ejecutivo a comunicarse con los sitios con respecto a las consultas de datos.

Investigadores de cada centro

Para cada UCI participante, se identificará un investigador local. La función y responsabilidades de los investigadores locales son:

- Dirigir el estudio en su sitio.
- Informar al coordinador de país respectivo de su interés para participar en el estudio.
- Solicite la aprobación de la junta de ética de investigación y / o las aprobaciones de sitios locales en colaboración con el coordinador del país y asegúrese de que las aprobaciones locales estén en su lugar antes del inicio del estudio.
- Notificar y enviar la verificación de la aprobación del sitio local al coordinador del país.
- Garantizar la recopilación y entrada de datos precisa y oportuna en el eCRF.
- Responda rápidamente a las consultas de datos del coordinador del país.
- Mantener una comunicación efectiva con el coordinador del país y el centro coordinador.
- Si corresponde, informar a los pacientes sobre su inscripción en el estudio y adquirir la no oposición de los pacientes de acuerdo con las regulaciones locales.



Publicidad y reclutamiento en UCI

El estudio se anunciará en la conferencia anual ESICM LIVES 2018 y a través de los medios/prensa de ESICM vía el Comité de Comunicación de la Sociedad. Para ampliar la visibilidad del estudio a nivel internacional, el Comité Directivo de SAnDMAN se pondrá en contacto con otras sociedades y redes para su respaldo y apoyo (WFSICCM, SCCM, ANZICS, etc.). Se designarán coordinadores nacionales para facilitar el reclutamiento de UCI y para ayudar con la identificación de los investigadores del sitio en cada UCI.

Finalización precoz o suspensión del estudio.

Este estudio puede suspenderse o finalizarse prematuramente por una causa razonable acordada por el Comité Directivo de SAnDMAN. Quien suspende o finaliza notificará por escrito, documentando el motivo de la suspensión o finalización del estudio. Si el estudio se termina o suspende prematuramente, los coordinadores nacionales/IP locales informarán de inmediato a los comités de ética u otras autoridades de acuerdo con la legislación local y proporcionarán los motivos de la finalización o suspensión. Las circunstancias que pueden justificar el término pueden ser: bajo reclutamiento o cumplimiento insuficiente del protocolo. El estudio puede reanudarse cuando el Comité Directivo acuerde que los asuntos se han abordado y los problemas resueltos.



Cronograma SAnDMAN

Mes / año	09 19	10 19	11 19	12 19	1 20	2 20	3 20	4 20	5 20	6 20	7 20	8 19	9 19	10 19	11 19	12 20	1 21	2 21	3 21	4 21	5 21	6 21	7 21	8 21	9 21	10 21	
Presentación LIVES 2019	█																										
Finalización del protocolo	█	█	█																								
Enmienda del protocolo								█																			
Desarrollo del eCRF				█	█	█	█	█																			
Reclutamiento de centros				█	█	█	█	█																			
Recolección de datos									█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█								
Análisis																			█	█							
Preparación del manuscrito																				█	█						
Envío de manuscrito																						█	█				
Presentación LIVES 2021																										█	

Resumen del cronograma:

- **Inclusión de pacientes de UCI en SAnDMAN:** desde el 1/10/2019 hasta la fecha de ingreso del primer paciente COVID-19 a cada UCI (si la UCI en cuestión no ingresó ningún paciente COVID19, entonces el investigador principal local contactará al coordinador nacional para definir la fecha de inicio de la pandemia en cada país)
- **Inclusión de pacientes de UCI en el sub-estudio COVID19:** desde la fecha de ingreso del primer paciente COVID19 en cada UCI (si la UCI en cuestión no ingresó ningún paciente COVID19, entonces el investigador principal local contactará al coordinador nacional para definir la fecha de inicio de la pandemia en cada país) hasta el **31/8/2020**.
- **Recolección de datos (ingreso al eCRF):** desde la aprobación por parte del comité de ética (CEI) de cada centro hasta el **1/3/2021**.

Aspectos éticos

Comité de Ética

Cada Coordinador Nacional/PI notificará al comité de ética pertinente, de acuerdo a la legislación y las normas locales. Los coordinadores nacionales facilitarán este proceso. La aprobación del protocolo (si lo requieren las autoridades locales) debe obtenerse antes de inscribir a cualquier participante. Cualquier modificación al protocolo requerirá la revisión y aprobación del Comité Ejecutivo, así como de los comités de ética, antes de que los cambios se implementen en el estudio.



Asimismo, se respetará la Normativa Nacional dictada en la Ley 25326/00 (de Habeas Data) y Ley 1845/2006 de CABA (de Protección de Datos Personales)

Se aplicará un modelo de exención consentimiento

Dado que SAnDMAN es un estudio observacional sin riesgos, solicitaremos la aprobación a los comités de ética de investigación para recopilar datos de forma retrospectiva con una exención del consentimiento informado, por las siguientes razones:

1. Es impracticable obtener el consentimiento de todos los pacientes o tomadores de decisiones sustitutos (SDM) para un auditoría de práctica retrospectiva porque algunos pacientes podrían haber sido dados de alta o haber muerto, o no tiene un SDM o no se puede ubicar el SDM.
2. Todos los datos ingresados en la base de datos se de-identifican. No hay riesgo de asociar pacientes individuales con resultados, ya que solo se utilizarán estadísticas resumidas para la presentación de datos.
3. Evitar la necesidad de consentimiento para estos estudios asegura que TODOS los pacientes en condición de ser evaluados contribuyen con sus datos, lo que lleva a un conjunto de datos integral, no seleccionado, generalizable y sin sesgos.

Los carteles que explican el estudio y proporcionan información de contacto del investigador se publicarán en cada UCI participante, en un lugar visible para los SDM. Este modelo ha sido utilizado con éxito por el Grupo de estudios de Cuidados Críticos Canadiense y en otras auditorías internacionales a gran escala. Si bien la exención del consentimiento es nuestra preferencia, cada centro obtendrá autorización para realizar el estudio de acuerdo con sus regulaciones nacionales. Los centros cumplirán con las regulaciones de su país, incluida la obtención del consentimiento informado de los pacientes / SDM, si es necesario.

Atención médica relacionada con el estudio.

La atención médica del participante en el estudio se realiza según el estándar local de atención, sin ninguna desviación de los protocolos clínicos habituales.

Financiamiento del estudio

El estudio fue presentado para evaluación competitiva por el Grupo de estudio de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos para el Trials Group Award 2018 y recibió una subvención de € 25,000.

Colaboración con otros científicos o instituciones de investigación

Los investigadores y el respaldo de ESICM

Los investigadores de SAnDMAN están específicamente capacitados para participar de este estudio, lo que requiere de la colaboración multidisciplinaria, entre instituciones y países. Cada uno de los investigadores tiene experiencia en el manejo de pacientes críticos diversos, y todos son investigadores productivos. El Comité Directivo incluye miembros desde investigadores en carrera inicial a investigadores senior. Este estudio será liderado como Investigadora Principal (PI) por la Dra. Sangeeta Mehta. La dra. Lara Prisco liderará el sub-estudio SAnDMAN COVID 19. Los miembros de nuestro equipo tienen experiencia en revisiones sistemáticas (SM, LB, LP, MC, IH, FST, GC), auditorías de práctica clínica multicéntricas (SM, LB, LP, BW, MC, GC), ensayos randomizados (SM, LB, MC, FST, GC, GM), y grandes estudios observacionales multicéntricos en neuro-intensivo (GM, LP, FST, GC). El estadístico del estudio (JMP) tiene gran experiencia en *big-data*, aprendizaje de máquinas, estadística y experiencia previa en análisis de datos de salud.



El estudio ha recibido respaldo de 3 secciones de ESICM: Investigación de Servicios de Salud y Desenlaces (HSRO), Cuidados Neuro-intensivos (NIC), y la sección de Cuidados Intensivos Peri-operatorios (POIC). Los investigadores del estudio incluyen representación de cada uno de esos grupos, lo que es ideal ya que el manejo clínico de la sedación, analgesia y delirium son relevantes a esas 3 secciones.

No existe traslape entre SAnDMAN y el estudio EuMAS en desarrollo (Manejo Europeo de la Analgesia, sedación y el delirium), que es liderado por el Dr Bjorn Weiss y fue premiado con una beca de iniciación de ESICM. EuMAS es un estudio de prevalencia de un día evaluando la práctica percibida, y especialmente la validez diagnóstica del screening del delirium. SAnDMAN y EuMAS entregarán información complementaria respecto del manejo de la sedación.

Sangeeta Mehta MD es médica especialista en cuidados intensivos, Profesor de Medicina y clínico. Ella tiene más de veinte años de experiencia en investigación clínica en la UCI, incluyendo encuestas, auditorías de práctica, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Ella lidero el mayor ECA multicéntrico, SLEAP (28).

Lara Prisco MD, AFRCA, AFFICM, Msc es consultor en Neurointensivo y neuroanestesia (Hospital John Radcliffe, Oxford) e investigador clínico senior en el Departamento Nuffield de Neurociencias clínicas (Universidad de Oxford). La Dra Prisco esta actualmente explorando los mecanismos de la inconciencia inducida por anestesia (Inv Principal Dra Katie Warnaby). Ella es co-investigadora de el mayor estudio observacional multicéntrico Synapse-ICU (Inv. Principal Giuseppe Citerio). Ella es la ex Directora adjunta de la Sección de Cuidados neurointensivos de la ESICM y miembro del Comité de Mujeres en cuidados neurointensivos de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos.

Geert MeyFroidt MD, PhD (NIC) es Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Leuven (KU Leuven) e intensivista consultor del Hospital Universitario de Leuven, Bélgica. El es financiado por el gobierno flamenco como investigador clínico senior (2012-2017 y 2017-2022). Sus proyectos de investigación en curso incluyen: el uso de la minería de datos y modelos predictivos en cuidados neurintensivos, e insuficiencia renal aguda, el estudio Injuria Cerebral y Ketamina (BIKe) (premiado como investigador por la ESICM en 2016); autoregulación cerebral; Synapse-ICU (Coordinador Nacional y Comité Directivo). En la ESICM, fue el representante de su país Bélgica (2012-2015), y es. Activo en la sección de cuidados neurointensivos. Es el presidente electo de la Sociedad Belga de cuidados intensivos (SIZ).

Lisa Burry PharmD, FCCM, FCCP es Profesora Asistente y Científica clínica en la Facultad de Farmacia Leslie Dan, Universidad de Toronto, y Especialista en Farmacia Clínica en el Hospital Mount Sinai, Toronto, Canadá. Ella se encuentra actualmente investigando a la melatonina para la prevención del delirium en un ensayo randomizado controlado multicéntrico. La Dra. Burry ha liderado revisiones sistemáticas y estudios observacionales investigando la sedación y. delirium en la UCI.

Fabio Silvio Taccone MD, PhD es Profesor en el Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital Erasmo en Bruselas, Bélgica. El Dr. Taccone tiene un gran ártea de interés en cuidados intensivos, con investigación especialmente en la farmacocinética de antibióticos, injuria cerebral posterior a paro cardiaco, perfusión y microcirculación cerebral durante las infecciones severas, y el uso de hipotermia terapéutica como estrategia neuroprotectora. El Dr Taccone tiene más de 190 publicaciones científicas como autor en Revistas revisadas por pares y es actualmente uno de los supervisores del Laboratorio Experimental de cuidados intensivos en el Hospital Erasmo en Bruselas (Bélgica). El es también el Director de la Seccion de Neurointensivo de la ESICM desde 2013, y miembro de la Junta asesora del Simposio Internacional en Medicina Intensiva y de Emergencia (ISICEM) desde 2011. El es tambien co-investigador del estudio SHOCKOMICS, apoyado por la comunidad europea (Proyecto F9/ - 2013), y el investigador principal del estudio



TRAIN (estrategias de transfusión en los pacientes con injuria cerebral aguda, apoyado por el grupo de ensayos clínicos de ESICM), y el estudio PRINCESS (*hipotermia durante la parada cardíaca en pacientes con paro cardíaco*)

Giuseppe Citerio MD es Profesor de Anestesia y Cuidados Intensivos en la Escuela de Medicina y Cirugía de la Universidad de Milan Bicocca, y Director de Anestesia y cuidados intensivos neuroquirúrgicos, del Hospital San Gerardo y Desio, ASST-Monza. Él es el investigador responsable del estudio SYNAPSE-ICU, y tiene participación activa en colaboraciones nacionales e internacionales, tales como el BrainIT y el CenterTBI. Él ha contribuido al desarrollo de guías internacionales en la hemorragia subaracnoidea y de neuromonitoreo. En la actualidad él es el Editor adjunto senior de Intensive Care Medicine, y será el próximo Editor en Jefe. Dr Citerio ha sido Jefe de la División de asuntos científicos de la ESICM, miembro del Comité ejecutivo, y Director del Congreso Anual de ESICM, y congresos regionales.

Dylan daLange es intensivista del Centro Médico Universitario de Utrecht. Él es profesor a tiempo completo en Toxicología Clínica, y es Jefe del Centro Nacional de Información en intoxicaciones en Bélgica desde 2017. Él es miembro del Comité de la Fundación NICE (National Intensive Care Evaluation). Parte de su investigación actual es derivada de esta gran base de datos nacional: desenlace a largo plazo posterior al tratamiento en cuidados intensivos. Desde el año 2017, él es Jefe de la sección científica en “Investigación en Seguridad y desenlaces en salud” (HSRO) de la ESICM. El foco de interés de su investigación, es “predecir desenlaces” en pacientes críticos intoxicados, farmacocinética y toxicocinética de antimicrobianos e inmunosupresores, y biomarcadores.

Michella Chew MBBS PhD EDA EDIC, es la Directora académica del Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Linköping y Director adjunto de la sección de HSRO. Sus intereses de investigación incluyen el corazón en la sepsis y los desenlaces perioperatorios. Ella ha sido coordinadora nacional para una serie de estudios incluidos EuSOS, ISOS, PRISM y NONSEDA, y es la investigadora líder del estudio MINSS.

Ib Jammer es el Jefe actual de la sección de POIC de ESICM. Él es el líder nacional para los estudios observacionales internacionales EuSOS, LAS VEGAS. El Dr Jammer está reclutando investigadores locales para participar de los estudios iniciados por ESA (Sociedad Europea de Anestesiología) (ATPROS, APRICOT). Él es el primer autor de la colaboración ESA/ESICM en desenlaces de cuidados perioperatorios, e investigador principal en ensayos clínicos intervencionales locales, y estudios observacionales internacionales. Él es co-director de investigación de SQUEEZE, un estudio observacional coordinado por ESICM y ESA.

Björn Weiss MD es Director de NEXT ESICM, y consultor de cuidados intensivos del Hospital Universitario de la Caridad en Berlín. El foco de interés de la investigación del Dr Weiss es la sedación en la UCI, y los efectos de los sedantes, y él es parte de grupo de delirium y desenlaces alejados de la Caridad en Berlín. Es coinvestigador de varios estudios clínicos multicéntricos (LoveMI, IdeAS) y es miembro del consenso Alemán basado en la evidencia para la analgesia, sedación y delirium, y ha sido miembro del Comité de consejería para las Guías Europeas en Delirium postoperatorio. Los intereses clínicos del Dr Weiss involucran al SDRA y la asistencia pulmonar extracorpórea. Es esta actualmente liderando el estudio EuMAS, un estudio de prevalencia multicéntrico de un día, para evaluar la utilidad diagnóstica del screening del delirium.

Jorge Salluh MD, es investigador senior en el Departamento de Cuidados Intensivos del Instituto SÒR de investigación y educación. Él es profesor del programa de post-graduados de la Universidad Federal de Rio de Janeiro. Dr Salluh es miembro del Comité Científico de BRICNeT (Red de Investigación en cuidados intensivos de Brasil).



Sedación, Analgesia y Delirium en la UTI - (SAnDMAN) - Protocolo

Jose Peña PhD, es un experto en ciencia de los datos, Director de Lurtis Limitada, Profesor de la Universidad Politécnica de Madrid y Director adjunto del Centro de Supercomputadores de Madrid (CeSViMa). El tiene mas de 150 publicaciones en revistas y conferencias revisadas por pares en las áreas de la ciencia. De los datos, aprendizaje de máquinas, aplicación de la computación en cuidados de la salud, neurociencia, ingeniería, logística y finanzas.



Referencias

1. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Oct 15;186(8):724-31. doi: 10.1164/rccm.201203-0522OC. Epub 2012 Aug 2.
2. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2013 May;39(5):910-8. doi:10.1007/s00134-013-2830-2. Epub 2013 Jan 24.
3. Balzer F, Wei B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, Krannich A, Kastrup M. Early Deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care.* 2015 Apr 28;19:197. doi: 10.1186/s13054-015-0929-2.
4. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, R.a-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Carvalho FB, Maia Mde O, Giannini FP, Machado FR, Dal-Pizzol F, de Carvalho AG, dos Santos RB, Tierno PF, Soares M, Salluh JI; ERICC study investigators. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014 Jul 21;18(4):R156. doi: 10.1186/cc13995.
5. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, Sauer BC, Nechodom K, Teng C, Barton RG. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 1;189(11):1383-94. doi:10.1164/rccm.201312-2291OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 1;189(11):e70.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, G.linas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
7. DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015 Nov 12;13:Doc19. doi: 10.3205/000223. eCollection 2015.
8. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, Goldran-Toledano D, Kierzek G, Mateo J, Mentec H, Mion G, Rigaud JP, Seguin P. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008 Jul-Aug;27(7-8):541-51. doi: 10.1016/j.annfar.2008.04.021. Epub 2008 Jun 24.
9. 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 Anesthesiol.* 2017 Sep 2;17(1):120. doi: 10.1186/s12871-017-0415-2.



10. Guldbrand P, Berggren L, Bratteb. G, M.Istam J, R.nholm E, Wins. O; Scandinavian Critical Care Trials Group. Survey of routines for sedation of patients on controlled ventilation in Nordic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Sep;48(8):944-50
11. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apeztegu.a C, Soto L, Anzueto A; International Mechanical Ventilation Study Group. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2005 Aug;128(2):496-506
12. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, Binhas M, Genty C, Rolland C, Bosson JL. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicentre patient-based study. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):687-95
13. Shehabi Y, Botha JA, Boyle MS, Ernest D, Freebairn RC, Jenkins IR, Roberts BL, Seppelt IM. Sedation and delirium in the intensive care unit: an Australian and New Zealand perspective. *Anaesth Intensive Care*. 2008 Jul;36(4):570-8
14. Gill KV, Voils SA, Chenault GA, Brophy GM. Perceived versus actual sedation practices in adult intensive care unit patients receiving mechanical ventilation. *Ann Pharmacother*. 2012 Oct;46(10):1331-9
15. Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, Seppelt IM, Webb SA, Weisbrodt L, McKinley S; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; George Institute for Global Health. Patient comfort in the intensive care unit: a multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc*. 2013 Sep;15(3):213-9
16. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, Rose L, Cook DJ, Ferguson ND, Lapinsky SC, Mehta S. Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth*. 2014 Jul;61(7):619-30
17. Richards-Belle A, Canter RR, Power GS, Robinson EJ, Reschreiter H, Wunsch H, Harvey SE. National survey and point prevalence study of sedation practice in UK critical care. *Crit Care*. 2016 Oct 27;20(1):355
18. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Al.a I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apeztegu.a C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345-55.
19. Morandi A, Piva S, Ely EW, Myatra SN, Salluh JIF, Amare D, Azoulay E, Bellelli G, Csomos A, Fan E, Fagoni N, Girard TD, Heras La Calle G, Inoue S, Lim CM, Kaps R, Kotfis K, Koh Y, Misango D, Pandharipande PP, Permpikul C, Cheng Tan C, Wang DX, Sharshar T, Shehabi Y, Skrobik Y, Singh JM, Slooter A, Smith M, Tsuruta R, Latronico N. 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. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):e1111-e1122. doi: 10.1097/CCM.0000000000002640.
20. Borkowska M, Labeau S, Blot S. Nurses' practice concerning sedation during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015, 3(Suppl 1):A925.
21. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, Rose L, Cook DJ, Ferguson ND, Lapinsky SC, Mehta S. Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth*. 2014 Jul;61(7):619-30. doi:10.1007/s12630-014-0174-1.
22. Burry LD, Williamson DR, Mehta S, Perreault MM, Mantas I, Mallick R, Fergusson DA, Smith O, Fan E, Dupuis S, Herridge M, Rose L. Delirium and exposure to psychoactive medications in critically ill adults: A multi-centre observational study. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:268-274. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.003.



23. deBacker J, Tamberg E, Munshi L, Burry L, Fan E, Mehta S. Sedation Practice in Extracorporeal Membrane Oxygenation-Treated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Study. *ASAIO J.* 2017 Oct 18. doi: 10.1097/MAT.0000000000000658.
24. Gill KV, Voils SA, Chenault GA, Brophy GM. Perceived versus actual sedation practices in adult intensive care unit patients receiving mechanical ventilation. *Ann Pharmacother.* 2012 Oct;46(10):1331-9. doi: 10.1345/aph.1R037. Epub 2012 Sep 18.
25. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
26. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, et al. Delirium, Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A. Multinational, Two-Part Survey among Intensivists. Mazza M, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e110935. doi:10.1371/journal.pone.0110935.
27. 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;17:120. doi:10.1186/s12871-017-0415-2.
28. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, H. bert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Nov 21;308(19):1985-92. Erratum in: *JAMA.* 2013 Jan 16;309(3):237

Referencias de análisis de datos:

- Aha, D. W., & Bankert, R. L. (1996). A comparative evaluation of sequential feature selection algorithms. In *Learning from data* (pp. 199-206). Springer, New York, NY.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine learning*, 45(1), 5-32.
- Chang, C. C., & Lin, C. J. (2011). LIBSVM: a library for support vector machines. *ACM transactions on intelligent systems and technology (TIST)*, 2(3), 27.
- Chen, T., & Guestrin, C. (2016, August). Xgboost: A scalable tree boosting system. In *Proceedings of the 22nd acm sigkdd international conference on knowledge discovery and data mining* (pp. 785-794). ACM.
- Freund, Y. & Schapire, R. E. (1997). A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *Journal of computer and system sciences*, 55(1), 119-139.
- Gallinari, P., Thiria, S., Badran, F., & Fogelman-Soulie, F. (1991). On the relations between discriminant analysis and multilayer perceptrons. *neural networks*, 4(3), 349-360.
- Guyon, I., & Elisseeff, A. (2003). An introduction to variable and feature selection. *Journal of machine learning research*, 3(Mar), 1157-1182.
- Kursa, M. B., & Rudnicki, W. R. (2010). Feature selection with the Boruta package. *J Stat Softw*, 36(11), 1-13.
- Oh, I. S., Lee, J. S., & Moon, B. R. (2004). Hybrid genetic algorithms for feature selection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis & Machine Intelligence*, (11), 1424-1437.
- Rish, I. (2001, August). An empirical study of the naive Bayes classifier. In *IJCAI 2001 workshop on empirical methods in artificial intelligence* (Vol. 3, No. 22, pp. 41-46). New York: IBM.



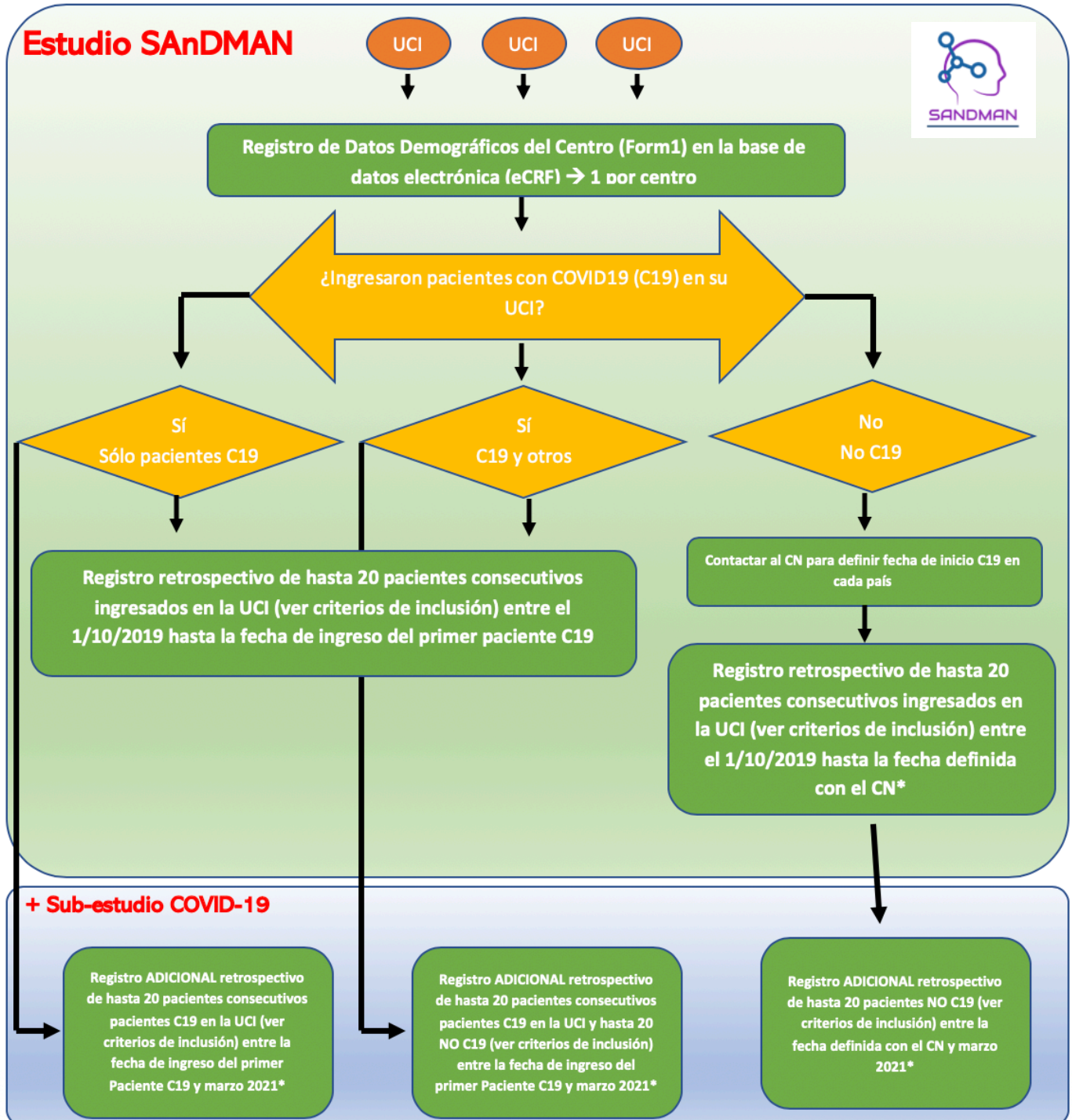
Saey, Y., Inza, I., & Larra.aga, P. (2007). A review of feature selection techniques in bioinformatics. *bioinformatics*, 23(19), 2507-2517.

Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 267-288.

COVID-19 References/Resources:

- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>
- <https://www.thelancet.com/coronavirus>

Anexo 1 – Flujoograma del estudio
Flujoograma 2020 - 2021



*Datos demográficos y diarios completos de cada paciente en el eCRF (primeros 7 días de ventilación mecánica)