UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Prevalencia y factores de riesgo del Síndrome Post-Cuidados Intensivos en los pacientes con bronconeumonía COVID-19 y en sus familias.

AUTORA Ana Ruiz Rodríguez

DIRECTORES Andrés Carrillo Alcaraz
María Elena Martínez Quintana

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Prevalencia y factores de riesgo del Síndrome Post-Cuidados Intensivos en los pacientes con bronconeumonía COVID-19 y en sus familias.

AUTORA Ana Ruiz Rodríguez

DIRECTORES Andrés Carrillo Alcaraz
María Elena Martínez Quintana

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA OBTENER EL TITULO DE DOCTOR/a

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. ANA RUIZ RODRÍGUEZ, habiendo cursado el Programa de Doctorado Programa de Doctorado de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DEL SÍNDROME POST-CUIDADOS INTENSIVOS EN LOS PACIENTES CON BRONCONEUMONÍA COVID-19 Y EN SUS FAMILIAS

y dirigida por:

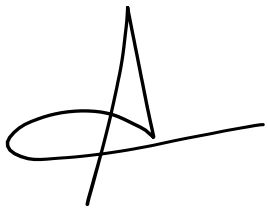
D.: ANDRÉS CARRILLO ALCARAZ D.: MARÍA ELENA MARTÍNEZ QUINTANA D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 09 de marzo 2025



Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi familia

LISTA DE ABREVIATURAS

A-a	Gradiente alvéolo-arterial
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria.
ACV	Accidente cerebrovascular.
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
ARA II	Antagonistas receptores angiotensina II.
BiPAP	Presión positiva con doble nivel de presión en la vía aérea.
CAIRO	Organización recuperación aguda crítica.
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.
CID	Coagulación vascular diseminada.
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea.
cmH_2O	Centímetros de agua.
CO_2	Dióxido de carbono.
CO	Monóxido de carbono.
COVID-19	Coronavirus 2019.
CVC	Catéter venoso central.
CVF	Capacidad vital forzada.
DA-UCI	Debilidad adquirida en UCI.
DE	Desviación estándar.
DLCO	Difusión del monóxido de carbono.
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECMO	Membrana de oxigenación extracorpórea.
EE.UU.	Estados Unidos.
EGS-R TEPT	Escala de Gravedad de los Síntomas del Trastorno de Estrés Postraumático.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EPAP	Presión positiva espiratoria en la vía aérea.
EVA	Escala visual analógica.
EVN	Escala verbal numérica.

FC	Frecuencia cardiaca.
FEV1	Volumen espiratorio forzado en un segundo.
FiO_2	Fracción inspirada de oxígeno.
FR	Frecuencia respiratoria.
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa.
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica.
GTEIS	Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis.
GTTH	Grupo de Trabajo de Transfusiones y Hemoderivados.
HADS	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.
HR	Hazar ratio.
HTA	Hipertensión arterial.
IC-95%	Intervalo de confianza al 95%.
IECAS	Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.
IL-6	Interleuquina 6.
IMC	Índice de masa corporal.
IOT	Intubación orotraqueal.
IPAP	Presión positiva inspiratoria en vía aérea.
IR	Insuficiencia respiratoria.
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda.
IRC	Insuficiencia respiratoria crónica.
ITU	Infección tracto urinario.
L/min	Litros por minuto.
Lpm	Latidos por minuto.
mEq/L	Miliequivalentes por litro.
MERS-CoV	Virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
Mg/dL	Miligramos por decilitro.
mmHg	Milímetros de mercurio.
MoCA	Evaluación Cognitiva de Montreal
mOsm/l	Miliosmoles por litro.
n	Número.
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica.
O_2	Oxígeno.
OAF	Oxigenoterapia de alto flujo.
OMS	Organización mundial de la salud.

OR	Odds ratio.
$PaCO_2$	Presión arterial de dióxido de carbono.
PaO_2	Presión arterial de oxígeno.
PEEP	Presión al final de la espiración.
PICS	Síndrome post-cuidados intensivos.
PICS-F	Síndrome post-cuidados intensivos familiar.
PICS-P	Síndrome post-cuidados intensivos pacientes.
POTS	Síndrome de taquicardia postural ortostática.
PTTA	Tiempo parcial tromboplastina activada
RCP	Reanimación cardiopulmonar.
RIC	Rango intercuartílico.
Rpm	Respiraciones por minuto.
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II.
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score III.
SARS-CoV	Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave.
SCCM	Sociedad Medicina Cuidados críticos.
SDOM	Síndrome de disfunción orgánica múltiple.
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SOFA	Sequencial Organ Failure Assesment.
SpO_2	Saturación periférica de oxígeno.
TA	Tensión arterial.
TAs	Tensión arterial sistólica.
TAm	Tensión arterial media.
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución.
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada.
TCC	Terapia cognitivo conductual.
TEP	Tromboembolismo pulmonar.
TEPT	Trastorno de Estrés Postraumático.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
VEB	Virus Epstein Bar.
VM	Ventilación mecánica.
VMI	Ventilación mecánica invasiva.
VNI	Ventilación no invasiva.

V/Q	Relación ventilación/perfusión.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
6-MWT	Prueba de caminata de 6 minutos.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 1

1.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE POR COVID-19 3

1.2. SÍNDROME POST-CUIDADOS INTENSIVOS O SÍNDROME POST-UCI (PICS) 32

1.3. LA CONSULTA POST-UCI 82

1.4. EL SÍNDROME POST-COVID O COVID PROLONGADO 93

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 105

2.1. HIPÓTESIS 107

2.2. OBJETIVOS 108

3. MATERIAL Y MÉTODOS 110

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO 112

3.2. MANEJO DEL PACIENTE EN UCI 113

3.3. CONSULTA POST-UCI 116

3.4. VARIABLES ANALIZADAS 119

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 143

4. RESULTADOS 146

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS 148

4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE PICS 178

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE 178

4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE 199

4.3. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS UTILIZADOS 200

5. DISCUSIÓN 201

5.1. GENERALIDADES 203

5.2. PREVALENCIA DEL PICS EN LA PANDEMIA COVID-19 207

5.3. TIPO Y GRAVEDAD DE SÍNTOMAS DEL PICS.....210

5.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL PICS 216

5.5. PREVALENCIA DEL PICS-F.....225

5.6. PICS-F PSICOLÓGICO EN RELACIÓN CON EL PICS-P 228

5.7. CORRELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES TEST REALIZADOS PARA LA MEDICIÓN DE LAS DIMENSIONES DEL PICS.....228

5.8. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES AL AÑO DE SEGUIMIENTO.....229

5.9. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....230

6. CONCLUSIONES..... 233

7. BIBLIOGRAFÍA..... 238

8. ANEXOS 316

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE POR COVID-19

1.1.1. Definición

La insuficiencia respiratoria (IR) se define como la presencia de una alteración del intercambio gaseoso que condiciona un aporte insuficiente de oxígeno (O_2) a los tejidos o bien una eliminación inadecuada de anhídrido carbónico (CO_2) de los mismos[1]. A nivel pulmonar se traduce como la incapacidad del sistema respiratorio para aportar el O_2 necesario al organismo para ejecutar las necesidades metabólicas para mantener la vida y eliminar el CO_2 generado.

Cuando la instauración de dicha IR ocurre en un corto período de tiempo (minutos, horas o días), sin haberse producido todavía mecanismos de compensación, se denomina insuficiencia respiratoria aguda (IRA)[2].

En la práctica clínica, se define la IRA como la presencia de presión arterial de O_2 (PaO_2) menor de 60 mmHg, en reposo, a nivel del mar y respirando aire ambiente, acompañada o no de hipercapnia o presión arterial de CO_2 (PaO_2) mayor de 45 mmHg. En relación con estos parámetros hablaremos de IRA hipoxémica o tipo I cuando sólo hay alteraciones en los valores de la PaO_2 (con un valor de $PaCO_2$ normal o bajo) y de IRA hipercápnica o tipo II cuando coexistan alteraciones tanto en los valores de la PaO_2 como de la $PaCO_2$ (> 45 mmHg)[3].

En aquellos pacientes que, por cualquier circunstancia, reciben tratamiento con O_2 suplementario, hay que tener en consideración la cantidad de O_2 recibido, por lo que algunos autores prefieren denominar IRA hipoxémica a la presencia de una relación PaO_2/FiO_2 menor de 300 mmHg. Constituye el tipo más frecuente de IR, siendo el parénquima o el lecho pulmonar el afectado y el responsable de la IRA[4].

Las dos causas fisiopatológicas más comunes de fallo respiratorio hipoxémico en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son el desajuste volumen/perfusión (V/Q) y el cortocircuito o *shunt*. Estos dos mecanismos conducen a un aumento del gradiente alveolo-arterial (A-a) de O_2, que normalmente es de menos de 15 mmHg. La alteración V/Q es la causa más común de hipoxia en los pacientes hospitalizados, y una de las etiologías más típicas es la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En contraste con la hipoxemia causada por un cortocircuito, la hipoxemia causada por la alteración V/Q se puede mejorar mediante la administración de O_2 suplementario, eliminando todas las unidades de baja ventilación/perfusión, lo que conduce a la corrección de la hipoxemia, mientras que en el *shunt* apenas se observa mejoría. La hipoxemia aumenta la ventilación por minuto como consecuencia de la estimulación de los quimiorreceptores, pero la $PaCO_2$, en general, no se ve afectada.

En el shunt, la perfusión en los capilares alveolares es mucho mayor que la oxigenación debido al colapso y a la perdida de alvéolos. Esto significa que la sangre venosa no entra en contacto con el O_2 que se encuentra en el espacio alveolar. El tratamiento para el shunt consiste en reabrir y reclutar los alvéolos colapsados, intentando evitar el de-reclutamiento, disminuyendo el agua intrapulmonar y mejorando la vasoconstricción secundaria a la hipoxia. Este tratamiento incluye oxigenoterapia, presión positiva al final de la espiración (PEEP), diuréticos, posición de prono, hipercapnia permisiva, óxido nítrico o incluso la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO).

Una de las causas más frecuentes de *shunt* es la neumonía. La infección del parénquima pulmonar y la consecuente respuesta inflamatoria con trasudación de líquido y migración de células inflamatorias, presencia de fibrina y otras proteínas tanto en el intersticio como en la luz alveolar, conducen a una disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares, especialmente a expensas de la capacidad residual funcional. El intercambio gaseoso se ve comprometido por alteraciones de la V/Q y de cortocircuitos intrapulmonares como consecuencia del reemplazo del aire alveolar por exudado inflamatorio. El trabajo respiratorio se incrementa como resultado de aumento en

la demanda ventilatoria y el incremento de la carga elástica generada por el parénquima pulmonar enfermo por lo que las neumonías graves pueden conducir a IRA.

La IR es, por tanto, un concepto funcional, no una enfermedad en sentido estricto, pudiendo deberse a múltiples procesos, no siempre pulmonares, considerándose por tanto como un síndrome, ya que ésta puede ser secundaria a diferentes enfermedades que tienen en común una deficiencia en el intercambio gaseoso, convirtiéndola en un concepto complicado de estudiar y comparar entre los diversos grupos de pacientes[1].

1.1.2. Epidemiología

Los Coronavirus son un tipo de virus con ARN monocatenario que fue detectado por primera vez en humanos en 1962, y se definió como una de las causas de infección respiratoria aguda de vías altas[5]. Con el paso de los años, se han ido documentando otros tipos de coronavirus, que se han identificado como causantes de neumonías en pacientes ancianos o inmunocomprometidos. No es hasta las últimas dos décadas cuando este virus se convierte en un patógeno grave para el ser humano tras el aislamiento de tres tipos potencialmente mortales por su asociación con el fracaso respiratorio agudo en adultos sanos: el virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un total de 8.098 personas en todo el mundo se enfermaron del SARS-CoV-1 entre noviembre del 2002 y julio del 2003[6]. El virus se expandió por 29 países de los cinco continentes y, por ello, recibió el nombre de “la primera pandemia del siglo XXI”[7,8]. En ella, 774 personas murieron. Se originó en la región de Guangdong, al sur de la China, y su diseminación epidémica ocasionó gran preocupación y alarma mundial. En esta epidemia tuvieron lugar diversos hechos singulares[9]: la rápida diseminación internacional de la infección, pues se extendió a cinco países en 24 horas; la impresionante investigación científica desarrollada en paralelo a la diseminación

que condujo a la rápida identificación del agente etiológico, y permitió a la población comprobar la importancia y la directa aplicabilidad de los avances científicos; su extraordinario eco mediático y la amplia difusión de información profesional y técnica sobre el proceso que se estableció a través de internet; en este ámbito cabe citar el destacado papel de las webs de la OMS y de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que facilitaron información muy útil a médicos, sanitarios y agencias de salud de todo el mundo y en las que se pudo obtener protocolos y recomendaciones para el diagnóstico, asistencia médica, aislamiento de los casos, cuarentena de los expuestos, protección individual de los sanitarios, medidas de bioseguridad en los laboratorios, precauciones para viajeros y muchas otras, además de informar puntualmente sobre la evolución de la epidemia. A mediados de la primavera de 2003 la epidemia comenzó a declinar debido al conjunto de medidas de control aplicadas, aunque no puede descartarse la implicación del cambio estacional[10]. El 5 de julio de 2003 la OMS anunció que se hallaba bajo control en todo el mundo.

Seguidamente, el MERS-CoV emerge en 2012 en Arabia Saudí y, según ha confirmado la OMS infectó a un total de 2279 personas en 27 países distintos[11]. Su reservorio en el mundo animal son los dromedarios. El 73% de los casos descritos hasta 2019 fueron documentados en Arabia Saudí y afectaban predominantemente a hombres de entre 40 y 55 años[12]. La principal dificultad para su diagnóstico era la ausencia de síntomas específicos, pues los tres más comunes son fiebre (77%), tos (90%) y disnea (68%). La diarrea es significativamente más frecuente en pacientes con este virus que en otros con patología respiratoria aguda. De los infectados, la tercera parte desarrollará neumonía por este virus y el 20% evolucionará a un Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA)[13]. En esta situación, la mortalidad relacionada con esta infección oscila entre el 36,5 y el 60%.

Con respecto al SARS-CoV-2, se trata de un virus que pertenece a la familia de los beta-coronavirus. Este virus se documentó por primera vez en humanos en Wuhan, China, en diciembre del 2019. El 8 de diciembre del 2019 un grupo de pacientes con síntomas sugestivos de neumonía fueron ingresados en dicha

región. Se observó una similitud notable entre ellos, la mayoría trabajaban o vivían alrededor de un mercado mayorista de mariscos en Wuhan. Los pacientes desarrollaron de forma precoz un fallo respiratorio agudo y algunos sufrieron otras complicaciones asociadas, como el SDRA.

La neumonía por COVID-19, enfermedad producida por el SARS-CoV-2, es una infección respiratoria aguda que se disemina a través del tracto respiratorio, bien sea mediante gotas, secreciones respiratorias o a través del contacto directo[14]. Inicialmente se incuba durante un período asintomático que puede durar, según la variabilidad interindividual, entre 1 y 14 días, aunque lo más frecuente es que sea de 3 a 7 días. Este es el período de mayor riesgo para la transmisión, ya que el paciente está asintomático, por lo que desconoce que es portador del virus, y es precisamente el momento en el que el grado de contagiosidad es mayor[15]. Al igual que el MERS-CoV, afecta mayoritariamente a hombres de mediana edad (entre 47 y 59 años) y carece de síntomas específicos. De hecho, los síntomas más frecuentes son similares a los producidos por el MERS-CoV, fiebre, tos y malestar general.

Posteriormente, el 7 de enero del 2020, *The Chinese Center for Disease Control and Prevention* detectó este nuevo tipo de coronavirus en una muestra obtenida mediante un hisopo de la garganta de uno de los pacientes hospitalizados[16]. El 9 de enero del 2020, la OMS confirmó el aislamiento de este nuevo virus y lo nombró como SARS-CoV-2. Ese mismo día se produjo la primera muerte documentada de un ser humano por esta infección.

La OMS declaró la infección como una pandemia global el día 11 de marzo del 2020[17] y declaraba a Europa como “centro de la pandemia” cuando Italia contaba con 235.763 casos y 34.114 muertes, España 242.280 casos y 27.136 muertes, Francia 151.145 casos y 29.257 muertes y Alemania 185.416 casos y 8.775 muertes[18]. El 22 marzo del 2020, los casos confirmados de COVID-19 en humanos sumaban un total de 79.968, con 2.873 muertes secundarias al mismo (3,59%)[19]. El 5 de julio del 2023 se publicó la Orden SND/726/2023 con el Acuerdo del Consejo de ministros de 4 de julio de 2023 por el que se declaró la finalización de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. Hasta dicha fecha, en España se habían contabilizado 682.216 hospitalizaciones,

56.277 ingresos en UCI, 122.057 defunciones y 129.008 excesos de defunciones por todas las causas[20].

1.1.3. Fisiopatología

Los coronavirus residen en animales, su reservorio son los murciélagos, roedores, perros, gatos, caballos y camellos[21]. Sin embargo, este tipo de virus desarrolló la habilidad de transmitirse a los humanos, ocasionando una pandemia mundial, de forma similar a como lo hizo el virus del Zika en 2015. Aunque se desconoce cuál fue el origen exacto del mismo, los análisis filogenéticos revelan que la estructura genómica tiene una similitud muy elevada (en torno al 96%) con el aislado en murciélagos (*Rhinolophus affinis*) de Wuhan, China, en 2013[18], mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario del SARS-CoV-2, habiendo controversia entre el pangolín y otros (eventos de recombinación homóloga revelaron una semejanza en los genes S del coronavirus del pangolín y el del murciélago del 90,55%)[22].

El SARS-CoV-2 penetra en las células del organismo huésped mediante la fusión con su membrana. Una vez en su interior, libera su genoma, que se introduce en el complejo transcripción/replicación de la célula y sintetiza un conjunto de ARN derivado de él, pasando a formar parte de las proteínas estructurales de la célula (proteína S). Con ayuda del retículo endoplasmático y del sistema de Golgi, las partículas de los virus se ensamblan y, posteriormente, se liberan al medio extracelular mediante gemación[23]. El ARN viral no es reconocido por las células del sistema inmune, lo que condiciona la activación de una cascada inflamatoria que desencadena la enfermedad. Aparte de activar la proteína S, otros factores, como la proteína que contiene valosina, a través de introducirse en el endosoma mediante mutagénesis, o la proteína transmembrana inducible por interferón, juegan un papel en la interacción huésped-patógeno como factor antiviral en el caso de los virus de ARN que afectan a los humanos, incluidos en los coronavirus humanos[24].

En general, los virus ARN, como el Coronavirus, el Virus Influenza y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), son conocidos por su elevada tasa de

mutación debido a un mecanismo de replicación y a la falta de actividad de corrección de pruebas de la ARN polimerasa viral[25]. Estas mutaciones permiten la selección natural de rasgos beneficiosos para el virus, como una mayor virulencia, adaptabilidad y capacidad de evolución. En un estudio publicado en febrero del 2020 por Tang et al[26] se sugería que el SARS-CoV-2 se encontraba en evolución continua. Compararon el genoma del virus aislado en 100 pacientes, 73 de los cuales residían en Wuhan y, el 27 restante, fuera de Wuhan, encontrando diferentes secuencias genómicas entre ellos.

Cuando el SARS-CoV-2 penetra en el cuerpo humano, interacciona con los receptores ACE2 (una proteína de membrana integral) y libera su ARN dentro de las células epiteliales, donde se replica, liberando y expandiendo la infección hacia las células vecinas, diseminándose desde las fosas nasales hasta el área alveolar del pulmón[18,27]. El intercambio gaseoso está mediado por los alvéolos, pero, debido a la infección, se produce un defecto de la integridad vascular que condiciona aumento de la permeabilidad, lo que provoca edema, activación de la coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia pulmonar, IR hipoxémica y daño pulmonar progresivo. Este virus penetra en el torrente sanguíneo desde el tracto respiratorio a través de la afectación de las células epiteliales y se transmite a los distintos órganos que componen nuestro organismo, incluyendo el cerebro, el tracto digestivo, el corazón, los riñones y el hígado, pudiendo ocasionar hemorragia cerebral, alteraciones neurológicas como el delirio, infarto agudo de miocardio, coma, parálisis e incluso la muerte del paciente[28]. Es más, la vulnerabilidad y la severidad individual de la enfermedad causada por la infección se encuentra determinada en gran parte por las comorbilidades que presente el paciente, como son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad pulmonar previa, así como la edad y la alteración de la respuesta inmunitaria innata. Esto puede deberse a una mayor expresión del receptor ACE2, presente en la superficie de varios órganos. El SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales uniéndose a la ACE2 y activa la inflamación, la activación endotelial, el daño tisular y la liberación de citoquinas. Por otro lado, agrava la "*tormenta citoquínica*" mediante la secreción del factor de crecimiento endotelial, la proteína quimioatrayente de monocitos-1, la interleuquina-8 y reduciendo la expresión de la E-cadherina en las células del

epitelio, contribuyendo a la alteración de la permeabilidad vascular y la creación de fugas, dando lugar a hipotensión y daño pulmonar, lo cual puede evolucionar hasta un SDRA. La mayoría de pacientes que fallecen a causa de esta infección muestran un SDRA que ocasiona un cambio en la integridad de la barrera vascular, apoyando una condición procoagulativa, una inducción de la inflamación vascular y una infiltración de las células inflamatorias[29]. Además, los altos niveles de citoquinas intensifican la destrucción y disfunción de las células endoteliales, la progresión hacia la CID, así como la inflamación y la vasodilatación de la red capilar pulmonar. Todas estas alteraciones de manera conjunta ocasionan en el paciente un fracaso multiorgánico que puede culminar con su fallecimiento. Se ha propuesto que la alteración de la vasculatura pulmonar puede activar el sistema de complemento, promoviendo el acúmulo de neutrófilos y monocitos proinflamatorios que perpetúan la "*tormenta citoquínica*" previamente descrita[30].

Tsang et al[31] dividieron este proceso en tres fases distintas:

Primera fase: **Fase temprana de la infección**. Durante este período, el SARS-COV-2 infiltra el parénquima pulmonar y comienza su proliferación. Se une a la ACE2 e infecta las células epiteliales, desencadenando la tormenta de citoquinas. En la primera fase, son los macrófagos y las células *natural killer* las principales encargadas de frenar la diseminación del virus. El sistema inmunitario adquirido también colabora; los linfocitos T activan a los B para que éstos generen anticuerpos específicos contra el SARS-CoV2.

Esta primera parte de la infección se caracteriza por la presencia de síntomas constitucionales de baja gravedad, como malestar general, cansancio o mialgias.

Segunda fase: **Fase pulmonar**. Se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria, de daño tisular y de fracaso respiratorio hipoxémico. La inflamación excesiva que se genera ocasiona un estrés oxidativo que daña las células alveolares y provoca necrosis. El aumento de la permeabilidad epitelial y endotelial provoca aumento y acúmulo de líquido alveolar rico en proteínas, lo cual se traduce en edema. La necrosis celular y el edema alveolar favorecen a su vez la respuesta inflamatoria, generando así una retroalimentación positiva

que perpetúa el estado proinflamatorio. Esto daña el intersticio y la membrana alveolocapilar, alterando el intercambio gaseoso y dando lugar a la hipoxia y al fallo respiratorio. Aproximadamente el 20% de los pacientes infectados desarrolla hipoxia, infiltrados alveolares y SDRA[27]. Un porcentaje de ellos evolucionará hacia la fibrosis debido a un daño alveolar difuso que se traducirá en el aumento de fibrina rica en hialina depositada en las membranas y células gigantes multinucleadas, así como en una disminución de la viabilidad y de la capacidad de regeneración del epitelio y del sistema mucociliar alveolar.

Tercera fase: **Fase hiperinflamatoria**. Secundaria a una inflamación sistémica y a un estado de hipercoagulabilidad que expande este daño a otros órganos, degenerando en un fracaso multiorgánico y, en muchos casos, la muerte del paciente.

La comorbilidad, el sistema inmunitario débil, las enfermedades relacionadas, las condiciones médicas crónicas o la mayor fragilidad debido al envejecimiento han sido descritas como circunstancias predisponentes para la exacerbación de la enfermedad y la mortalidad[32].

La mayoría de los pacientes presentan una gravedad leve-moderada. Sin embargo, hasta el 19% de los casos recogidos sufre síntomas graves[33], sobre todo aquellos que desarrollan lo que algunos autores han denominado “SDRA atípico”. En un estudio de cohortes, Chiumello et al[34] demostraron que la PaO_2/FiO_2 se relacionaba de manera directa con la proporción de área pulmonar no ventilada en los pacientes con SDRA típico, lo que no sucede en aquellos pacientes con SDRA producido por COVID-19, en estos pacientes la gravedad de la hipoxemia no es proporcional al daño pulmonar. En base a esto, Dan Pu et al[35] publican en 2021 una revisión sistemática donde describen las diferencias entre ambos síndromes y la fisiopatología del SDRA atípico. Según este grupo de expertos, estos pacientes se dividen en dos tipos: pacientes con fenotipo L y pacientes con fenotipo H[36]. La hipoxemia del fenotipo L se atribuye a una alteración de la vasculatura pulmonar, lo que conlleva un desajuste en la relación V/Q[37,38]. Esto se relaciona con las propiedades de la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 presentes en las células endoteliales y el músculo liso de los vasos arteriales. Este grupo de

pacientes responden de manera favorable al aumento de aporte de oxigenoterapia para revertir la hipoxemia y, además, presentan una *compliance* cercana a los límites de la normalidad.

En el lado opuesto, el fenotipo H se relaciona con un estado de hiperinflamación que daña de manera directa los mecanismos pulmonares, desarrollando el SDRA de la siguiente manera: durante los primeros 7-10 días (fase exudativa) se produce la infiltración pulmonar por parte de los linfocitos, que ocupan el espacio intersticial y alveolar, con escasa respuesta neutrofílica[39], daño alveolar difuso con necrosis de células endoteliales y epiteliales tipo I y II, y microtrombosis generalizada con microangiopatía[40]. Estos cambios suelen producir edema pulmonar, disminuyendo la *compliance* pulmonar, originando así un compromiso de la ventilación y el intercambio gaseoso. Los pacientes que muestran estas alteraciones deben ser tratados como SDRA grave, incluyendo PEEP elevada, posición de prono y soporte extracorpóreo si se precisase.

Independientemente de lo anteriormente descrito, tanto en el SDRA típico como en el atípico predomina el daño alveolar difuso, presente en todos los campos pulmonares, pero siendo más llamativo en los campos medios e inferiores[36,41]. En contra de la infiltración neutrofílica que sucede en el SDRA típico, en el atípico se ha objetivado infiltración pulmonar de linfocitos y plasmocitos, con ausencia de neutrófilos[36,41]. Además, se producen más complicaciones trombóticas que los casos “típicos” de SDRA[42,43]. Otras alteraciones patológicas descritas en el SDRA atípico son neumocitos aumentados de tamaño y células sincitiales multinucleadas, lo que indica daño citopático inducido por un virus[41].

1.1.4. Transmisión

Inicialmente se postuló que la transmisión persona a persona tenía lugar de forma directa mediante gotas o secreciones, sobre todo al toser o estornudar, o de manera indirecta a través de objetos contaminados. Wiersinga et al[44] concluían que la exposición prolongada a una persona infectada (definiendo ésta como permanecer a menos de 183 centímetros de distancia durante más de 15

minutos) o exposiciones cortas a pacientes sintomáticos aumentaban el riesgo de transmisión. Lindsley et al[45], varios años antes demostraban, con la ayuda de simuladores, que si un paciente tosía el receptor debía estar a 183 centímetros de distancia para disminuir el riesgo de exposición en un 92%, independientemente del tipo de virus del que se tratase. Basándose en este y otros artículos, *The New England Journal* publicaba un artículo que afirmaba que los aerosoles podían ser contagiosos durante horas y prevalecer en superficies incluso durante días (hasta 3 o 4) según la cantidad de inóculo que albergasen[46]. Jackson et al[47] concluían que los aerosoles generados por los pacientes contaban con mayor capacidad de dispersión con el aumento de la frecuencia respiratoria del paciente, la tos o el uso de la ventilación mecánica (VM). Wang et al[48] afirmaban que los pacientes podían ser contagiosos hasta cinco semanas después de padecer la enfermedad y Wu et al[49] que, tras negativizar el test de detección, un paciente continuaba siendo contagioso durante 11,2 días más de media.

Durante la etapa inicial de la pandemia, se creía que el riesgo de contagio aumentaba al tratar a los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o soporte respiratorio no invasivo. Un grupo de expertos alemanes llevó a cabo un estudio multicéntrico sobre el uso de la ventilación no invasiva (VNI) en pacientes positivos para COVID-19 y concluyó que aumentaba el riesgo de transmisión para los trabajadores[50]. Ferioli et al[51] consideraban que la dispersión del aire exhalado aumentaba durante la VNI. A raíz de esto, *The Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society* emitió una serie de sugerencias para los trabajadores que atendiesen a pacientes con VNI[52]: no usar humidificadores, que el paciente llevase mascarilla quirúrgica, usar un circuito de doble rama sin válvula espiratoria, colocar tres filtros diferentes en el ventilador e incluso ducharse tras quitarse el equipo de protección individual. Montrief et al[53], Fink et al[54] y Adir et al[55], entre otros, publicaron estudios en los que concluían que la VNI aumentaba el riesgo de contagio entre los trabajadores porque aumentaba la dispersión de los aerosoles.

En un hospital de tercer nivel se documentó el contagio de 46 personas tras la exposición a un paciente positivo que había recibido VNI durante 48 horas. De

estos, el 56,5% fueron enfermeros/as y el 15,2% médicos[56]. Los autores concluían que las medidas de protección individual no habían sido las adecuadas.

Un equipo francés resaltaba el hecho de que la salud mental de los sanitarios se estaba viendo afectada por la pandemia, generando un ambiente de cautela e incertidumbre que se relacionaba con la rápida dispersión de la enfermedad, el desconocimiento del motivo por el que cada individuo presentaba una gravedad distinta, la falta de conocimientos sobre el grado de contagio de esta y el registro de muertes entre los profesionales de la salud[57]. El día 3 de mayo del 2020 ya se habían confirmado 157 muertes de trabajadores de la salud por COVID-19[58].

Por otro lado, también se debía considerar e intentar evitar la posibilidad de que los propios trabajadores fueran quienes contagiasen a otro tipo de pacientes ingresados en los distintos hospitales o UCIs. En un hospital británico se realizó un screening entre 1032 empleados asintomáticos durante un período de tres semanas[59]. El 3% fue positivo para SARS-CoV-2. Al historiarlos por segunda vez, el 40% había presentado algún síntoma aislado de infección por COVID-19 durante los 7 días previos a la prueba.

Ya en 2021, tras más de un año de pandemia, se publicaba una revisión sistemática sobre trabajos publicados acerca de la transmisión del SARS-CoV-2 entre el 1 de marzo del 2020 y el 28 de diciembre del 2020 [60]. Encontraron 297 trabajos, seleccionaron 215 tras excluir aquellos que estaban duplicados y los no publicados en inglés y descartaron 83 más basándose en la relevancia de sus resúmenes. Las conclusiones fueron:

• La transmisión aérea contribuye de manera importante a la rápida propagación de la enfermedad asociada.

• La transmisión por gotas se produce a partir de partículas mayores a 5 micras, que pueden depositarse en superficies bajo asentamiento gravitacional y no se mueven más de un metro. Las partículas menores a 5 micras pueden permanecer suspendidas en el aire por un período prolongado de tiempo (igual

o incluso superior a 2 horas) y viajar distancias más largas (hasta 8 metros) a través de mecanismos simples de difusión y convección.

• Este virus también puede regresar al aire desde el suelo y la ropa protectora en ambientes interiores. De hecho, el contacto directo con fómites no es la única forma de causar infección por SARS-COV2.

• Los diversos coronavirus sobreviven en las superficies hasta nueve días y pueden ser eliminados mediante desinfección con etanol al 62-71% durante un minuto o con hipoclorito de sodio al 0,1%.

• Es notable la persistencia del virus a baja temperatura (4ºC). Al elevar la temperatura por encima de 70ºC el virus dejaba de ser detectable a los cinco minutos.

• Aunque el clima cálido puede ralentizar las tasas de crecimiento del SARS-CoV-2, la aplicación de medidas, como el uso generalizado de mascarillas faciales, son necesarias para controlar la pandemia.

• Los trabajadores de la salud deben recibir máscaras N95, FFP2 o FFP3 combinadas con gafas, guantes y batas.

• Se precisa el uso de medidas de control, como una adecuada ventilación de los espacios cerrados, habitaciones con ventilación de presión negativa, practicar el distanciamiento social y el uso de mascarillas.

1.1.5. Factores de riesgo

La pandemia por COVID-19 ha supuesto una importante repercusión para la sociedad, la economía global y la salud pública. En un esfuerzo para estratificar el nivel de gravedad de los pacientes con SARS-CoV-2 para intentar llevar a cabo una mejor gestión de los recursos económicos y humanos, se ha prestado especial atención a la determinación de los factores de riesgo que predisponen resultados relacionados con la enfermedad, incluida la hospitalización, el ingreso en la UCI, la necesidad de soporte respiratorio o la muerte del paciente[61,62].

Existe evidencia que demuestra que las manifestaciones de la enfermedad son más graves en personas mayores, especialmente si padecen otras patologías preexistentes. Las comorbilidades que cuentan con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria son las enfermedades cardíacas crónicas, las enfermedades pulmonares crónicas (excepto el asma), las enfermedades renales y hepáticas crónicas y la obesidad. El Sistema Europeo de Vigilancia ha constatado tasas de letalidad del 25,7% en pacientes con trastornos cardíacos, del 15,5% en diabéticos y del 9,9% en pacientes con cáncer[63,64].

En 2021 se publicó un estudio que analizaba los factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas españolas[65]. Se trataba de un estudio ecológico que utilizó variables epidemiológicas, demográficas, ambientales y sobre la estructura de los servicios sanitarios como variables explicativas. La tasa de incidencia y mortalidad fueron las principales variables de respuesta. La tasa de incidencia más alta se registró en La Rioja (1.216,12 por cada 100.000 habitantes) y la más baja en las Islas Canarias (98,12 por cada 100.000 habitantes). La mayor mortalidad se produjo en la Comunidad de Madrid (115,32 por cada 100.000 habitantes) y la menor también en las Islas Canarias (5,62 por cada 100.000 habitantes). En cuanto a las variables demográficas, el porcentaje de personas mayores de 65 años no se correlacionó con las variables respuestas primaria o secundaria. Sin embargo, la ratio de plazas residenciales por 100 personas mayores de 65 años mostró una correlación moderada con la incidencia ($r = 0,694$; $p < 0,002$) y una fuerte correlación con la mortalidad ($r = 0,711$; $p < 0,001$). Por otra parte, la temperatura media mostró una fuerte correlación negativa con la incidencia ($r = - 0,771$; $p < 0,001$) y con la mortalidad ($r = - 0,721$; $p < 0,001$) así como con la ocupación hospitalaria ($r = - 0,786$; $p < 0,001$) y de las camas de UCI ($r = - 0,717$; $p < 0,001$). Según este estudio, las temperaturas más bajas y la elevada proporción de personas mayores en residencias son factores asociados a un peor pronóstico.

Como la mortalidad de la COVID-19 está relacionada de manera directa con la edad, es necesario un metaanálisis ajustado por edad para determinar cuáles son las comorbilidades que nos permitan clasificar a los pacientes que cuentan

con un riesgo elevado de sufrir un desenlace fatal. Vardavas et al[65] realizan este análisis a partir de los estudios de cohortes publicados en Europa que evalúan la asociación entre los pacientes diagnosticados de COVID-19 y su asociación entre las condiciones clínicas subyacentes (como factores de riesgo) y las reacciones adversas primarias de dicha enfermedad. Su objetivo primario combinaba mortalidad, ingreso hospitalario e ingreso en UCI. Incluyeron 88 estudios (23 de ellos españoles) con 6.653.207 casos, entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2021. Concluyeron que, tras ser ajustada por edad y género, padecer las siguientes patologías crónicas se relacionaba con una mayor mortalidad hospitalaria en la población masculina: EPOC, arritmia cardíaca, fallo cardíaco, inmunosupresión crónica, fracaso renal o hepático, obesidad y diabetes. La patología respiratoria crónica se asoció con un aumento de mortalidad en la UCI. En cuanto al objetivo primario compuesto (mortalidad, ingreso hospitalario e ingreso en UCI), actuaron como factores de riesgo independiente EPOC, dislipemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad cardíaca crónica, obesidad, fallo cardíaco y el género masculino. Teniendo esto en cuenta, este grupo de expertos aconseja la priorización de las medidas de prevención, como la vacunación, en estos pacientes.

En mayo de 2022 se publica otro metaanálisis que analiza el exceso de mortalidad global asociado a la pandemia por COVID-19[66]. Según este estudio, el coronavirus no sólo mata personas de manera directa, sino que precipita una cadena de actuaciones que degenera en la muerte prematura de los individuos por otros motivos distintos; por ejemplo, el Sistema Griego de Salud cesó la mayoría de sus actuaciones dedicadas a la prevención de las enfermedades y redirigió todos sus recursos al tratamiento de la COVID-19, lo que no impidió que la mortalidad por esta causa fuera elevada, pues la muerte por COVID-19 representó el 62% de la mortalidad del país durante los primeros 9 meses de pandemia[67,68]. Situación similar tuvo lugar en Italia e Inglaterra, siendo del 20% y del 25%, respectivamente, el aumento de mortalidad durante la pandemia no achacable al SARS-CoV-2[68,69]. Este exceso de mortalidad se asocia a factores como una menor disponibilidad de recursos sanitarios, un número limitado de camas de UCI y un escaso soporte respiratorio disponible [70]. Varios estudios objetivaron que este aumento de mortalidad es mayor en los hombres que en las

mujeres[71–73], considerando los andrógenos, especialmente la testosterona, un factor de riesgo[74]. También sufren este exceso de mortalidad las personas con edades superiores a los 60 años[75–78]. Esto fue relacionado con el hecho de que la población de mayor edad cuenta con un estado físico y un sistema inmunitario más deteriorado, además de que es el grupo que presenta una mayor prevalencia de enfermedades crónicas[79,80]. Por otro lado, las personas mayores tenían más miedo a los posibles efectos secundarios descritos tras la vacunación, siendo la tasa de vacunación menor que la que presentaron los jóvenes.

Según los estudios publicados, aproximadamente un 19% de los pacientes con COVID-19 sufren una enfermedad grave, de los cuales fallece un 61,5% en los primeros 28 días tras la admisión hospitalaria, mientras que el 50% de los hospitalizados muestran estancias superiores a 10 días en el hospital[81,82]. Existen algunos factores de riesgo que ya han sido claramente identificados y relacionados con el desarrollo de una COVID-19 grave, como son el género masculino y la edad avanzada[83]. Por ejemplo, el 90% de las muertes registradas por esta causa en el Reino Unido sucedieron en personas por encima de 60 años, y el 60% en varones[84]. Ante la necesidad de identificar los pacientes con un peor pronóstico, Kowsar et al[85] publican otro metaanálisis reciente, cuyo objetivo consistió en intentar identificar la importancia de los valores hematológicos y bioquímicos, las condiciones preexistentes y las complicaciones relacionadas con la COVID-19 que se relacionan de manera directa con la muerte y el ingreso en UCI en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Incluyeron 97 estudios, con un total de 19.014 pacientes, de los cuales fallecieron 4.655. Con respecto a los valores analíticos, los pacientes que fallecieron presentaban menores niveles de linfocitos, plaquetas, hemoglobina, albúmina y procalcitonina. Por otro lado, la edad, la HTA, la enfermedad cerebrovascular y la diabetes fueron comorbilidades que se asociaron con un aumento de la mortalidad. Al analizar las complicaciones, su prevalencia fue superior en los pacientes fallecidos (OR: 2,71; IC95%: 1,91-3,51; $p < 0,001$). El fallo cardíaco fue la complicación más frecuente entre los pacientes que murieron (OR 7,40), seguido del shock séptico (OR 4,49), la acidosis (OR 2,90),

el fallo respiratorio (OR 2,80), la isquemia cardíaca (OR 1,89), la coagulopatía (OR 1,79), el fallo renal agudo (OR 1,64) y la sobreinfección (OR 1,31).

1.1.6. Clínica y complicaciones

Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan una enfermedad leve, sin precisar ingreso hospitalario, entre un 10-15% desarrollan una enfermedad grave, convirtiéndose en crítica en el 5% de los casos[86]. El tiempo de recuperación de esta enfermedad es entre dos y tres semanas, dependiendo de la gravedad de los síntomas. Sin embargo, uno de cada cinco pacientes presentará síntomas hasta cinco semanas después de la infección, mientras que uno de cada diez lo hará tras doce semanas o incluso más. La prevalencia de los síntomas más comunes era: fatiga (47%; IC95% 31-63%), disnea (32%; IC95%: 18-47%), mialgias (25%; IC95%: 13-37%), dolor articular (20%; IC95%: 13-27%), cefalea (18%; IC95%: 9-27%), tos (18%; IC95%: 12-25%), dolor torácico (15%; IC95%: 9-20%), alteración del olfato (14%; IC95%: 11-18%), alteración del gusto (7%; IC95%: 4-10%) y diarrea (6%; IC95%: 4-9%). Otros síntomas frecuentes incluían deterioro cognitivo, amnesia, alteraciones del sueño, palpitaciones y odinofagia; menos prevalentes eran los estornudos, la ronquera o la otalgia.

Las personas infectadas pueden estar desde asintomáticas hasta fallecer por fracaso respiratorio[44].

1.1.7. Tratamiento de la infección por COVID-19 grave

La enfermedad COVID-19 grave suele definirse como la presente en un paciente que presenta una saturación periférica de oxígeno (SpO_2) ≤ 94% respirando aire ambiente, incluyendo a todos los pacientes que requieren terapia suplementaria de O_2.

Desde el inicio de la pandemia el tratamiento de la enfermedad COVID-19 se ha modificado en múltiples ocasiones debido al progresivo y mejor

conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad así como de la aparición incesante de múltiples ensayos controlados y aleatorizados realizados en estos pacientes, lo cual ha ido aportando, progresivamente, evidencia para su correcto manejo. En junio de 2020 se publicó una revisión narrativa sobre el tratamiento farmacológico de la COVID-19 de los *Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis* (GTEIS) y del *Grupo de Trabajo de Transfusiones y Hemoderivados* (GTTH)[87], cuyo objetivo consistía en ofrecer una actualización de la terapia que se estaba aplicando y una ayuda en la asistencia diaria, sin pretender sustituir los protocolos adoptados en cada centro, debido a la ausencia de un tratamiento con evidencia científica. Esto ha dado lugar al empleo de diferentes pautas terapéuticas, en muchas ocasiones con modificaciones rápidas, continuas y sucesivas de los protocolos.

Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria, donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia. Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento.

1.1.7.1. Tratamiento farmacológico

El manejo de la enfermedad COVID-19 grave presenta tres opciones de tratamiento farmacológico: fármacos antivirales, agentes inmunológicos y terapia anticoagulante.

a) Fármacos antivirales: Remdesivir

Es un profármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas. Presenta amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus respiratorio sincitial), entre otros.

Se han publicado varios estudios sobre su uso en COVID-19. Grein et al[88] evalúan el uso compasivo de Remdesivir en pacientes con esta patología. De los 53 pacientes analizados, el 57% recibió ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 8% ECMO. La mortalidad global fue del 13% (18% entre pacientes en VMI, 5% entre los no ventilados). Los autores concluyeron que, en su muestra, se observó una mejoría clínica en 36 de los 53 pacientes tratados con Remdesivir (68%), sin hallar diferencias con respecto a la mortalidad.

Cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados han evaluado la efectividad de Remdesivir en pacientes con COVID-19 grave, con resultados variables. Wang et al[89] informaron sobre un ensayo con Remdesivir en 237 pacientes. En este estudio, habia un subgrupo de pacientes que habían recibido este antiviral dentro de los diez días desde el inicio de los síntomas. Este subgrupo mostró una mejora clínica más rápida que el resto de los pacientes. El ensayo DisCoVeRy[90] y el ensayo SOLIDARITY[91] revelaron resultados negativos para el Remdesivir en casos graves. En contraste, el ensayo ACTT-1[92], que incluyó al 85% de pacientes con enfermedad grave, mostró resultados positivos. El resultado principal fue el tiempo de recuperación; los pacientes con Remdesivir presentaron una media de 10 días hasta la recuperación, en comparación con 15 días en el grupo placebo; hazar ratio (HR) para la recuperación: 1,29; IC95%: 1,12-1,49 ($p < 0,001$), basado en una prueba de log-rank. La diferencia en los resultados podría deberse a la diferencia en la condición de los pacientes, la demanda de O_2 y los métodos de evaluación de los resultados. Sin embargo, varios estudios han demostrado que este fármaco presenta una tendencia hacia la prevención del desarrollo de enfermedades graves. En el ensayo ACTT-1, entre los 573 pacientes sin necesidad de VNI, OAF, VMI o ECMO al inicio, la incidencia de un nuevo uso de VNI u OAF fue menor en el grupo de Remdesivir que en el grupo placebo (17% frente a 24%)[92]. En el ensayo DisCoVeRy[90], entre los pacientes sin VM o ECMO en la aleatorización, Remdesivir retrasó significativamente la necesidad de nueva VM, ECMO o muerte (HR: 0,66; IC95%: 0,47-0,91; $p = 0,01$). Además, en el estudio SIMPLE- 2[93], los pacientes con COVID-19 moderado tratados con Remdesivir mostraron un mejor estado clínico el día once en comparación con el grupo placebo.

En resumen, Remdesivir puede prevenir la enfermedad grave en pacientes con COVID-19 que requieren O_2 siendo clave iniciar el tratamiento en etapas tempranas. Además, el Instituto Nacional de Salud Británico recomienda el tratamiento con Remdesivir en pacientes hospitalizados que requieren O_2, pero no recomienda su uso en pacientes que requieren VM[94].

Se han evaluado otros fármacos que no han demostrado eficacia en el paciente grave o crítico. Un ejemplo es el **Lopinavir-Ritonavir** que, en base a su actividad ante otros coronavirus, se postuló que podría ser efectivo frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, Cao et al[95] realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con 199 pacientes (30 paciente recibieron VNI u OAF y 2 VMI), en el que su uso no mostraba mejoría.

Otro tratamiento ampliamente utilizado y evaluado ha sido la **Hidroxicloroquina**, como tratamiento único o combinado con **Azitromicina**, hasta que un estudio multicéntrico y retrospectivo analizó el uso de estos fármacos en una muestra de 1.438 pacientes hospitalizados (tratados con Hidroxicloroquina, con Azitromicina, combinando ambos o no recibiendo ninguno de ellos)[96]. El tratamiento con Hidroxicloroquina, Azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria.

b) Tratamiento inmunomodulador

- **Corticoides:**

La respuesta inmunitaria del paciente parece desempeñar un importante papel en la fisiopatología tanto del daño pulmonar agudo como del SDRA. Los pacientes con COVID-19, particularmente aquellos con neumonía y SDRA, tienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y otros biomarcadores inflamatorios. Este es el motivo por el que algunos autores postularon el empleo de esteroides en este grupo de pacientes.

Los corticosteroides se cree que modulan la respuesta inmunitaria excesiva al COVID-19 y han sido ampliamente utilizados como parte de su tratamiento, sin embargo, su uso sigue siendo controvertido[97]. El ensayo RECOVERY[98] reveló el efecto de la Dexametasona en adición al tratamiento estándar. El

resultado principal fue la mortalidad a los 28 días; el 22,9% de los pacientes del grupo de Dexametasona y el 25,7% del grupo control murieron en los primeros 28 días (RR ajustado por edad: 0,83; IC95%: 0,75-0,93; p < 0,001). En el subgrupo de pacientes con VMI y pacientes con oxigenoterapia, la incidencia de mortalidad fue menor en el grupo de Dexametasona que en el grupo control. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el subgrupo que no precisaba oxigenoterapia. Posteriormente, siete ensayos clínicos revelaron la eficacia de los corticosteroides en pacientes graves o en estado crítico[99].

Por otro lado, la duración y dosis de los corticosteroides son controvertidas. Con respecto a la duración, el uso prolongado de esta terapia puede ser un factor de riesgo para una infección por COVID-19 prolongada[97]. Con respecto a la dosis, algunos estudios discutieron la terapia que incluye uno o más pulsos con Prednisolona en pacientes con COVID-19, obteniendo resultados controvertidos entre ellos. Salvarani et al[100] informaron que no se observó una diferencia significativa en el tiempo de alta entre el grupo que recibió pulsos y el grupo de atención estándar, aunque cabe destacar que tampoco se documentaron más efectos secundarios en dicho grupo; por lo tanto, concluyeron que el pulso de Prednisolona puede ser beneficioso en algunos casos graves. Un ensayo clínico que comparó el uso de Metilprednisolona a largo plazo con una terapia con corticoides corta[101], no mostró ningún beneficio del uso de los corticoides a largo plazo.

- **Inhibidores de Interleucina-6: Tocilizumab**

La Interleucina-6 (IL-6) es una de las citoquinas que causan inflamación aguda, promoviendo la tormenta citoquínica que sufren los pacientes con COVID-19. El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al receptor de membrana de la IL-6, bloqueando su activación[102]. Se han publicado diez ensayos clínicos que analizan la efectividad de este fármaco en la enfermedad COVID-19[103–112], de los cuales tres de ellos lo hicieron como *end point* primario: EMPACTA, REMAP-CAP y RECOVERY. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido muy variables entre ellos debido, principalmente, a dos razones. La primera es que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en estado crítico, con una mortalidad de los casos control que oscilaba entre el

5% y el 30%. Tanto REMAP-CAP[109] como RECOVERY[110] concluyeron que, en los pacientes graves, el Tocilizumab era más efectivo que en los pacientes con enfermedad moderada o leve. La segunda de las razones fue que los corticoesteroides se utilizaron de manera simultánea en todos los estudios, oscilando su uso entre el 4% y el 88%. En el ensayo RECOVERY, la mortalidad a los 28 días sólo se publicó en el subgrupo que recibió terapia corticoidea.

Por otro lado, el grupo de trabajo de la OMS-REACT mostró, en un metaanálisis, que el uso de corticoides asociados a Tocilizumab eran un factor protector para la mortalidad a los 28 días (OR: 0,77; IC95%: 0,68- 0,87), mientras que los pacientes que no recibían corticoides asociados presentaban una mortalidad mayor (OR: 1,06; IC95%: 0,85-1,33)[113]. Basándose en estos estudios, la OMS recomendó combinar el uso de ambos tratamientos en los pacientes con COVID-19 grave[114].

- **Inhibidores de Janus kinasa (JAK): Baricitinib**

El SASR-CoV-2 induce el *síndrome de liberación de citoquinas* y, muchas de ellas, emplean las vías de señalización intracelular mediadas por JAK; por lo tanto, sus inhibidores modulan la respuesta inmune[115]. Además, el Baricitinib podría interrumpir la entrada del virus en la célula. Se han publicado varios ensayos sobre este fármaco en los últimos años[116–123]. El ensayo ACTT-2 analiza los efectos del Baricitinib y del Remdesivir en 1.033 pacientes[116]. Su objetivo primario es la recuperación; los enfermos que reciben ambos tratamientos cuentan con un tiempo de recuperación de 7 días comparado con los 8 días que presentan los que reciben Remdesivir y placebo (OR: 1,16; IC95%: 1,01-1,32; p = 0,03). En el análisis por subgrupos, los pacientes con VNI y/u OAF son los que más se benefician.

El ensayo COV-BARRIER[117] comparó su uso con la terapia estándar, reuniendo un total de 1.525 casos. Excluyó pacientes conectados a VMI y pacientes sin oxigenoterapia. Su objetivo primario era el porcentaje de pacientes que presentaban progresión de la enfermedad, definido como un aumento en la demanda de O_2. No se hallaron diferencias en el objetivo primario pero el grupo que recibió Baricitinib presentó una menor mortalidad a los 8 días.

Otro de los ensayos fue el RECOVERY[118], con un tamaño de 8.152 pacientes. A los 28 días del inicio del tratamiento, la mortalidad del grupo con Baricitinib era del 12% frente al 14% en el grupo control (OR: 0,87; IC95%: 0,77-0,99; p = 0,028).

En el ACTT-4 se evaluó la combinación de Baricitinib más Remdesivir versus Dexametasona más Remdesivir para prevenir la progresión a VM o la muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19[119]. El estudio concluyó que, en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requerían O_2 suplementario de bajo flujo, OAF o VNI, ambas combinaciones de fármacos resultaron en una supervivencia libre de VM similar al día 29, pero la Dexametasona se asoció significativamente con más eventos adversos, algunos de ellos graves o potencialmente mortales.

Como conclusión, la OMS sugiere el uso de este fármaco junto con corticoesteroides y Tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave, especialmente aquellos que reciben VNI u OAF[114].

- **Plasma convaleciente**

Este tratamiento es un tipo de inmunoterapia pasiva que se basa en el uso de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 extraídos del plasma de pacientes que ya han superado dicha infección[124].

Jorda A et al[125] publicaron un metaanálisis en el que investigaron el uso del plasma y su asociación con la supervivencia y el pronóstico de la enfermedad. De los 8.874 documentos iniciales, seleccionaron 27 artículos, que suponían un total de 16.317 pacientes. No hallaron diferencias con respecto a la mortalidad global ni con respecto a ningún otro resultado clínico entre el tratamiento con plasma y el control. El fracaso de los ensayos clínicos a la hora de mostrar un beneficio significativo de este tratamiento en la supervivencia podría deberse a varias razones. Por un lado, a diferencia de otros tratamientos farmacológicos, el plasma no se produce artificialmente, sino que se extrae de pacientes que se recuperaron de esta infección, por lo que su recolección y uso es inherentemente variable, lo que puede confundir la evidencia de sus potenciales beneficios.

Además, la mayoría de pacientes fueron incluidos más de siete días tras el inicio de los fármacos. Debido a esto, no está claro si diferentes productos plasmáticos administrados en diversas etapas de la progresión de la enfermedad pueden aportar beneficios terapéuticos.

Se han observado ventajas terapéuticas del plasma en pacientes inmunocomprometidos[126,127], pero la falta de ensayos clínicos prospectivos impide hacer recomendaciones claras para este grupo en particular. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo más amplio, aunque sólo de naturaleza observacional, que investiga la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes inmunodeprimidos (NCT04884477). Las directrices actuales del Instituto Nacional de Salud ya desaconsejan su uso en pacientes sin inmunidad deteriorada, pero reconocen que no hay evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra en pacientes inmunocomprometidos[128].

Iannizzi et al[129] publicaron un metaanálisis en el que se seleccionaron 33 ECAs y 24.861 pacientes. Según este grupo de expertos, para la combinación del plasma convaleciente versus placebo o la atención habitual sola, existe evidencia de certeza alta de que el plasma para personas con enfermedad moderada a grave no reduce la mortalidad y tiene poco o ningún efecto en la evolución clínica; para las personas con enfermedad leve existe evidencia de certeza baja para los desenlaces principales.

Sin embargo, recientemente se ha publicado un ensayo clínico sobre su uso en pacientes COVID-19 positivos con SDRA que han precisado conexión a VMI, analizando 475 pacientes en total[130]. La mortalidad a los 28 días fue del 35,4% en pacientes tratados con plasma convaleciente frente al 45% en los pacientes con tratamiento estándar ($p = 0,03$). Este efecto se objetivó principalmente en aquellos que fueron aleatorizados antes de las 48 horas de VMI. Por ello, concluyeron que la administración de plasma extraído de donantes con título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:160 a pacientes con SDRA secundario a COVID-19 dentro de los cinco días posteriores al inicio de la VMI redujo significativamente la mortalidad en el día 28.

c) Profilaxis antitrombótica y anticoagulación

Un elevado porcentaje de pacientes graves o críticos con COVID-19 desarrollan coagulopatía, un estado de coagulación intravascular diseminada (CID) o una hipercoagulabilidad distinta[131–136]. Este estado, unido a la tormenta de citoquinas que se traduce en cascada inflamatoria, y sumado a la hipoxia, aumenta el riesgo trombótico, lo que se traduce en, como algunos expertos denominan, isquemia silente secundaria a la trombosis microvascular. La isquemia miocárdica, según un estudio retrospectivo realizado en 304 pacientes ingresados por COVID-19, se asocia a una mayor gravedad clínica, considerando la isquemia y la elevación de marcadores de daño miocárdico factores de riesgo independientes relacionados con mortalidad en este tipo de pacientes[137].

La incidencia de complicaciones trombóticas en el paciente crítico oscila entre el 25-100%[43,138,139]. La mortalidad es mayor en aquellos pacientes en los que se documentan eventos trombóticos (HR: 5,4; IC95%: 2,4-12), actuando la anticoagulación profiláctica como factor protector (HR 0,29; IC95% 0,09-0,92)[140].

La relación entre la infección COVID-19 y la patología tromboembólica ha sido ampliamente estudiada[79,80,141–144]. Según algunos estudios observacionales[82,145], el tratamiento anticoagulante mejora la tasa de supervivencia y disminuye la de hospitalización en este tipo de pacientes, aunque la dosis y la elección del tipo de anticoagulante continúan siendo controvertidas[81]. El ensayo INSPIRATION[83] utilizó Enoxaparina a dosis de 1 miligramo por kilo de peso sin hallar diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad ni los sangrados al compararlo con la dosis de Enoxaparina profiláctica (40 miligramos diarios). El ensayo RAPID[84] se llevó a cabo comparando dosis profiláctica frente a dosis terapéutica de Heparina, objetivando que la segunda opción disminuía la mortalidad. Sin embargo, un estudio de mayor tamaño publicado poco después contradijo este hallazgo[146]. El ensayo HEP-COVID comparaba el uso de Heparina a dosis terapéuticas frente a dosis estándar de Heparina profilácitca o dosis intermedias en pacientes con niveles muy elevados de Dímero D[147], y su conclusión fue que la Enoxaparina

reducía significativamente la mortalidad y los eventos tromboembólicos mayores. Sin embargo, este beneficio no se observó en los pacientes en UCI.

Por otro lado, el ensayo ACTION analizó los anticoagulantes orales en pacientes hospitalizados, sin obtener ningún resultado positivo[148].

Por tanto, es difícil determinar la dosis de Heparina o Enoxaparina que se debe utilizar en estos pacientes, pero sí se recomienda su uso durante la hospitalización.

1.1.7.2. Soporte respiratorio en la IRA por COVID-19

El manejo de la IRA y del SDRA desarrollado por los pacientes con COVID-19 grave ha ido evolucionando en el tiempo. Al inicio de la pandemia, las Guías de Práctica Clínica recomendaban la intubación precoz[149–151].

La mortalidad del paciente COVID-19 con VMI era muy elevada. A mediados del año 2020, en China describían entre un 67 y un 97% de mortalidad[132] y en Nueva York de hasta el 88%[152]. En Italia mostraban una mortalidad del 24,5% al 28%, aunque se cree que se debía a la falta de diagnóstico. De hecho, existían otras publicaciones, como la de Grasselli et al[153] que describió una mortalidad de entre el 48,8% y el 53,4% en un hospital del norte de Lombardía.

En una serie de casos extraída de una UCI china, la mortalidad a los 28 días de ingreso en UCI fue del 39%, pero esta ascendía al 97% en los pacientes conectados a VM[48]. También publicaron series de datos de regiones del norte de Estados Unidos (EE.UU.), como Washington y Seattle, que hablaban de una tasa de mortalidad del 71%[154] y del 75%[155], respectivamente, entre los pacientes intubados.

En abril de 2021 se publicaba una revisión sistemática sobre la tasa de mortalidad por COVID-19 en pacientes que requirieron VMI[156]. Incluyeron sesenta y nueve estudios que albergaban 57.420 adultos. La tasa de mortalidad fue del 45% (IC95%: 39-52%).

Docherty et al[157] analizaron los cambios en la mortalidad intrahospitalaria durante la primera ola de COVID-19, definida como el período de tiempo comprendido entre el 9 de marzo y el 2 de agosto de 2020, mediante un estudio multicéntrico observacional retrospectivo, con un total de 80.713 pacientes. Concluyeron que la reducción de la mortalidad hospitalaria durante esta primera ola fue, en parte, por los cambios en la casuística y la gravedad de la enfermedad así como por las diferencias en el soporte respiratorio (aumento paulatino del uso de soporte no invasivo) y el uso de las UCIs.

Dada la elevada mortalidad de este tipo de pacientes empezaron a surgir opiniones en contra de la intubación orotraqueal (IOT) precoz. Un grupo de expertos de origen francés realizó un análisis observacional multicéntrico y prospectivo en el que comparaba la mortalidad a los 60 días entre pacientes intubados de manera precoz y los conectados a VMI de forma tardía[158]; definían como precoz la IOT en los primeros dos días de ingreso en UCI. Incluyeron 245 pacientes, siendo la mortalidad del 42,7% en el grupo precoz y de 21,9% en el tardío (HR: 1,74; IC95%: 1,07-2,83; p = 0,03). En contraposición, González et al[159] publicaron un estudio observacional prospectivo con 205 pacientes cuyo análisis de supervivencia mostraba un aumento significativo del riesgo de mortalidad en los pacientes con IOT tardía con respecto a IOT precoz (HR: 2,45; IC95%: 1,29-4,65; p = 0,006). Incluso hubo estudios que no consideraron que el momento de IOT, precoz o tardío, tuviera efectos sobre los resultados en los pacientes con neumonía por COVID-19[160].

Ante la ocupación de las UCIs y la elevada mortalidad descrita en los pacientes conectados a VMI, se empezó a utilizar el soporte no invasivo como terapia alternativa a la IOT. Además, se realizaron estudios que analizaban el riesgo de contagio según la dispersión de los aerosoles como resultado de la VNI. Almeida et al[161] evaluaron la seguridad ocupacional y ambiental de los sistemas de aislamiento desarrollados para infecciones transmitidas por aerosoles mediante simulaciones experimentales preclínicas. Los marcadores en aerosol fueron contenidos con éxito en todas las simulaciones, ofreciendo protección ocupacional y ambiental contra la diseminación de micropartículas en condiciones de terapia con CPAP u OAF. Una revisión sistemática que incluía

artículos publicados hasta agosto del 2021[162] establecía que la VNI era segura siguiendo las siguientes recomendaciones: 1) el *helmet* es una interfaz segura, 2) debe utilizarse un circuito con doble tubuladura y filtro antimicrobiano en la rama espiratoria, 3) el paciente debe permanecer en una habitación con presión negativa, 4) el equipo sanitario ha de estar correctamente protegido.

Se publicaron estudios que comparaban la primera con la segunda ola, de los cuales la mayoría concluían que no existían diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características sociodemográficas o a las comorbilidades de los pacientes, pero sí existía una menor tasa de IOT y una menor mortalidad en estos pacientes[163–165].

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se produjo una enorme controversia sobre el mejor modo de tratamiento de los pacientes con IRA hipoxémica. De hecho, una de las primeras recomendaciones que se estableció en los pacientes graves fue el uso de VMI con IOT precoz, mientras que el uso de dispositivos respiratorios no invasivos fue estigmatizado por la comunidad médica[166]. Estas recomendaciones se hicieron en base a tres circunstancias:

- La ausencia de una evidencia fuerte para el tratamiento con dispositivos no invasivos del fracaso respiratorio “de novo”.

- La posible diseminación excesiva de aerosoles contaminados con el virus SARS-CoV-2 al ambiente, con posibilidad de contagio del personal sanitario no debidamente protegido.

- La posibilidad de producir un efecto deletéreo en el paciente debido al posible retraso de la IOT en pacientes tratados con dispositivos no invasivos.

Por esta razón, la mayoría de las Guías de Práctica Clínica desaconsejaban, inicialmente, su uso[167]. Sin embargo, la impresión general se fue modificando de manera paulatina debido a las publicaciones que fueron surgiendo en base a la experiencia en el uso de soporte respiratorio no invasivo en unidades que continuaron utilizándolo (a pesar de haber sido desaconsejado) y a la elevada tasa de mortalidad que presentaban los pacientes intubados. Con el paso de los

meses, la OMS pasó a defender el uso de la CPAP o de la VNI como la primera línea de tratamiento en estos pacientes, siendo innecesaria la IOT inmediata siempre que el personal sanitario se encontrase debidamente protegido[168].

Este es el motivo por el cual el uso de la VNI en esta patología fue tan variable entre los distintos centros hospitalarios, hallando algunos que no utilizaron prácticamente nunca la VNI mientras que en otros el uso fue muy frecuente, sobre todo en planta, por el colapso de las UCIs ante el número creciente de pacientes. A partir de la segunda ola pandémica, el uso de dispositivos no invasivos (VNI y OAF) como soporte respiratorio fue aumentando de forma significativa en detrimento de la IOT precoz [169].

De esta forma, se fueron realizando diferentes ensayos clínicos para analizar el mejor modo de soporte respiratorio y los datos disponibles se fueron acumulando y sintetizando en diferentes revisiones sistemáticas. Además, se han publicado múltiples revisiones narrativas que abordan, desde múltiples puntos de vista, el uso de los diferentes dispositivos respiratorios en esta patología[170–174].

1.2. SÍNDROME POST-CUIDADOS INTENSIVOS O SÍNDROME POST-UCI (PICS)

1.2.1. Definición de PICS en pacientes (PICS-P)

Una UCI es una organización de profesionales sanitarios que presta una atención multidisciplinar en un área del hospital, con una serie de características funcionales, estructurales y organizativas adecuadas para atender a pacientes en estado crítico. El objetivo principal de UCI es proporcionar soporte vital, vigilancia estrecha y cuidados de enfermería intensivos durante las 24 horas del día, de manera ininterrumpida, a pacientes críticamente enfermos (neurocríticos, politraumatizados, sépticos, post-operados graves, post-trasplantados, hemato-oncológicos o pacientes con enfermedades coronarias graves) susceptibles de recuperación[175].

En las últimas décadas, a medida que mejoran los cuidados críticos debido al gran desarrollo a nivel científico y tecnológico de estas unidades[176–178], las tasas de mortalidad en UCI han disminuido de forma significativa lo que ha resultado en un número cada vez mayor de pacientes que sobreviven[179–182]. Por otro lado, este aumento de la supervivencia puede provocar déficits duraderos y contribuir a deteriorar la calidad de vida de los pacientes, dependiendo de las secuelas de la enfermedad crítica o de factores como la capacidad de adaptación de los pacientes o los cuidados proporcionados por el entorno[183] pues, el ingreso en UCI, supone un evento traumático y estresante, tanto para los pacientes como para sus familiares o cuidadores, que provoca angustia y preocupación, mayores que las de un ingreso en cualquier otra unidad. Al mismo tiempo, los pacientes sufren incomodidades y sufrimiento derivados de su enfermedad, así como de la arquitectura u organización de las UCIs. El ruido continuo, la luz excesiva, las conversaciones entre profesionales sanitarios, el dolor, el miedo, el insomnio, la restricción de visitas que les aleja de sus familias, y otros, son factores estresantes para estos pacientes[184]. La supervivencia a una enfermedad crítica va más allá de superar una estancia en UCI[185].

En el año 2010, la Sociedad Americana de Cuidados Críticos (*Society of Critical Care Medicine,* SCCM) objetivó que, del gran porcentaje de pacientes ingresados en UCI que sobrevivían, casi un 60% requerían cuidados al año, con

el gran coste que esto suponía [186]. Así, entre los años 2010 y 2012 se definió lo que se conoce como **Síndrome Post-Cuidados Intensivos** (*Post-Intensive Care Syndrome*, PICS), que engloba la aparición o empeoramiento de problemas físicos, cognitivos o de salud mental que surgen tras el ingreso en UCI por una enfermedad crítica y que persisten más allá del alta hospitalaria [187–189]. En este sentido, es crucial identificar la presencia y gravedad de enfermedades preexistentes dentro de los tres dominios, ya que los síntomas sin cambios no respaldan el diagnóstico de PICS. La participación de familiares cercanos es beneficiosa para identificar la presencia y naturaleza de las comorbilidades preexistentes, sobre todo en aquellos pacientes con afectación de la capacidad cognitiva. Además, los registros clínicos de diagnósticos, investigaciones, pruebas cognitivas y evaluaciones funcionales o sesiones de fisioterapia previas, son valiosos para confirmar los cambios agudos después de la estancia en UCI en comparación con la situación basal[190].

Las alteraciones que caracterizan a este síndrome son múltiples. La pérdida de masa muscular, la debilidad adquirida en UCI (DA-UCI) o las polineuropatías por enfermedad crítica dificultan la recuperación física. El déficit cognitivo que afecta la memoria también puede ser un problema significativo para la recuperación de estos pacientes[191]. Finalmente, los problemas psicológicos como la ansiedad, la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) son comunes y además tienen un impacto negativo en la capacidad de los pacientes para participar en la rehabilitación después del alta de UCI. La fatiga, el dolor crónico o los trastornos del sueño también se incluyen en este síndrome[192].

En la última década ha habido un reconocimiento creciente del impacto del PICS en los pacientes, las familias, los sanitarios y la sociedad en general[176,193,194]y, el interés por el pronóstico a medio-largo plazo del paciente ingresado en UCI, se ha ido poniendo de manifiesto con la publicación de numerosos estudios sobre la calidad de vida del paciente crítico tras el alta de UCI y el alta hospitalaria, así como el reingreso en UCI, ya que genera un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, además de consumir una cantidad considerable de recursos sanitarios[176,177,187,195,196].

La prevalencia exacta del PICS entre los supervivientes de enfermedades críticas sigue siendo incierta, las estimaciones sugieren que afecta

aproximadamente a un 50% de los pacientes supervivientes de UCI (PICS-P) así como a sus familiares o cuidadores principales (PICS-F)[193]. Las variaciones en las tasas de incidencia podrían deberse a diferencias en las características de los pacientes, las herramientas de evaluación utilizadas para la identificación del PICS y la duración del seguimiento[188].

En la mayoría de los casos, va a estar relacionado con resultados negativos para los supervivientes, incluyendo reingresos hospitalarios, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad[196,197], debido a la dificultad de recuperación del estado de salud previo una vez que el paciente es dado de alta del hospital[198]. Se ha observado que incluso un año después del alta, aproximadamente el 94,8% de los supervivientes de UCI siguen precisando seguimiento médico[199]. Además, aproximadamente el 25% necesitan asistencia en actividades básicas diarias (ABVD), mientras que casi el 50% no puede regresar a sus puestos de trabajo previos, lo que resulta en una pérdida de ingresos[200].

El PICS más que un diagnóstico médico propiamente dicho, es un proceso que describe las alteraciones físicas, mentales y cognitivas que presenta un paciente después de un ingreso en UCI y su estudio permite implementar nuevos protocolos en UCI, fomentar medidas educativas y crear conciencia al respecto[186,192,201]. Actualmente no existe una guía que ofrezca una definición integral, características clínicas, criterios diagnósticos y recomendaciones de tratamiento para este síndrome, por lo que es necesario revisar las investigaciones realizadas sobre el PICS en los últimos años para establecer una base de referencia para futuros estudios y trabajos clínicos en este campo[202].

La importancia de los hallazgos que se relacionan con el PICS puede verse resumida en las experiencias relatadas por los enfermos. En un testimonio de un paciente recogido en el Critical Illness, Brain Dysfunction and Survivorship Center relataba:

"Tuve un shock séptico hace 4 años a causa de una infección urinaria y tengo 50 años. Escribo porque nunca me he sentido yo mismo otra vez. No puedo pensar con claridad, mi memoria ha empeorado y siento una fatiga como nunca antes había experimentado. Antes de la infección era activo, hacía senderismo y otros deportes y ahora tengo una vida sedentaria, sin deseo sexual... He visitado médico tras médico y me tratan como si estuviera

imaginando cosas. Lo atribuyen a la depresión y me recetan medicamentos, culpan a la menopausia (que ya pasé) o sugieren que es fatiga crónica..."[203]

1.2.2. Factores de riesgo y fisiopatología del PICS

La presencia de factores de riesgo para el PICS puede identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de desarrollarlo y que, por tanto, se beneficiarían de un seguimiento más específico y cercano después de un ingreso en UCI[204].

Se han sugerido numerosos factores de riesgo para PICS que podrían dividirse en factores *modificables* y *no modificables* según la posibilidad de intervención o cambio de los mismos.

a) *Factores modificables*:

A su vez, se pueden clasificar en condiciones propias de la enfermedad y factores médicos[202].

Entre las condiciones propias de la enfermedad del paciente que pueden constituir factores de riesgo cruciales que fomenten la aparición del PICS, se encuentran el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el SDRA, las infecciones graves, el síndrome de respuesta inflamatoria persistente, la sepsis grave, el shock o el fracaso multiorgánico, ya que pueden causar hipoperfusión e hipoxia, lo que resulta en daños en la función cerebral, nerviosa, vascular y muscular[205]. Estas alteraciones conducen a las anomalías físicas, cognitivas y psicológicas experimentadas por los pacientes con PICS. Además, el nivel de gravedad de la enfermedad es un aspecto crucial para determinar los factores de riesgo del PICS, pues las personas con enfermedades graves son más propensas a experimentar dificultades físicas, cognitivas y de salud conductual tras ser dadas de alta del hospital[201]. Otros factores de riesgo asociados con la debilidad relacionada con la enfermedad crítica incluyen la VM prolongada, nutrición parenteral, hiperglucemia, sexo femenino y estancia prolongada en UCI[206].

Entre los factores médicos, se encuentran ciertos tratamientos y el entorno de la UCI. La evidencia científica sugiere que ciertos medicamentos, como opioides, benzodiazepinas, anestésicos, fármacos vasoactivos y

glucocorticoides, promueven el deterioro cognitivo en los pacientes con PICS[207]. Asimismo, los bloqueantes neuromusculares y los fármacos antimicrobianos neurotóxicos pueden inducir disfunción fisiológica a través de alteraciones neuromusculares[208]. Varios estudios han encontrado que la administración de sedantes (por prácticas inadecuadas o períodos prolongados de sedación profunda) y analgésicos puede aumentar la probabilidad de deterioro cognitivo y problemas de salud mental, como el delirio[179,209,210]. El delirio es la principal causa asociada con el deterioro cognitivo en pacientes con PICS, según múltiples estudios que analizan las variables de riesgo. Ahmad et al.[190] identificaron el delirio como un factor de riesgo independiente que contribuye al deterioro cognitivo a los 6 y 12 meses del alta hospitalaria. Yao et al[207] asociaron la aparición de deterioro cognitivo en pacientes con PICS con la frecuencia, duración y gravedad del delirio durante su estancia en UCI. En una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el impacto de los anestésicos inhalados en la función cognitiva en personas críticamente enfermas se puso de manifiesto la importancia de tener en cuenta los métodos de sedación para reducir la pérdida cognitiva asociada con el PICS[211].

En cuanto al entorno de UCI, las experiencias negativas de los pacientes en UCI debidas a la hostilidad del entorno, experiencias aterradoras, flashbacks de momentos vividos durante el ingreso, restricciones físicas o bajo nivel de satisfacción con la atención y los cuidados recibidos, contribuyen significativamente al desarrollo de alteraciones en la salud mental como ansiedad, depresión o TEPT[157,179,212–214]. Otros factores que influyen en el desarrollo del PICS pueden ser el uso de terapias invasivas, como la VM, la inmovilización, la terapia de reemplazo renal, un entorno cerrado, ruidoso y con luz excesiva[215,216], la necesidad de traqueostomía o la duración de catéteres invasivos[217,218]. Se ha demostrado que la VM prolongada durante más de siete días es un factor de riesgo significativo para el PICS[179,219]. Esto es especialmente evidente cuando conduce a discapacidad física y debilidad adquirida en UCI (DA-UCI)[220], que afecta a más del 25% de los supervivientes de UCI[210]. Las consecuencias de esta debilidad incluyen movilidad limitada, caídas recurrentes y tetraparesia o cuadriparesia. Además, los supervivientes que recibieron VM en edades avanzadas tienen hasta un 30% más de probabilidad de experimentar dificultades en las ABVD[179,209,210].

Por otro lado, aunque estancias más prolongadas en UCI se han asociado con el PICS y las morbilidades posteriores al alta[221], ha habido casos en los que pacientes ingresados en UCI durante períodos cortos, uno o dos días, también experimentaron síntomas relacionados con el PICS tras el alta[222].

Por tanto, estos factores de riesgo asociados con el PICS que se relacionan con la UCI y su entorno, dada su potencial modificabilidad, requerirán una mayor atención por parte del personal sanitario para el implante de medidas preventivas específicas que mejoren la percepción de los pacientes y la estancia en UCI, disminuyendo así el riesgo de desarrollar este síndrome. Es importante que el personal clínico evalúe de manera oportuna y precisa las condiciones de los pacientes, establezca de forma adecuada las indicaciones de los fármacos, logre efectos terapéuticos con las dosis más bajas posibles, minimice las terapias invasivas sin comprometer la recuperación del paciente y mejore el entorno de UCI[217,218].

b) Factores no modificables:

La aparición del PICS también puede estar influida por factores demográficos y sociológicos, como la edad, el sexo femenino, la personalidad, los ingresos económicos, la profesión, ser el principal proveedor de ingresos para la familia y el nivel educativo[207,216]. En cuanto a la edad no hay evidencia sólida que sugiera que los adultos mayores tengan un mayor riesgo de PICS cognitivo que los adultos más jóvenes. Un estudio prospectivo de 821 pacientes de UCI mostró puntuaciones cognitivas y de función ejecutiva similares entre pacientes de 65 o más años y pacientes más jóvenes, a los 3 y 12 meses después del alta[178]. Ahmad et al.[190], a diferencia de otros estudios, tampoco pudieron establecer una relación significativa entre los pacientes de mayor edad y una mayor vulnerabilidad al PICS cognitivo en comparación con los más jóvenes[206].

Los pacientes con un mayor nivel de educación, un indicador de reserva cognitiva, tuvieron un menor riesgo de esta complicación a los 3 y 12 meses[193]. También se ha observado que personas con experiencias previas de ingreso en UCI, consumo de alcohol, antecedentes de enfermedades mentales o enfermedades crónicas (como diabetes o HTA), o una baja reserva cognitiva,

tienen una mayor probabilidad de desarrollar debilidad muscular asociada a enfermedades críticas y PICS, en comparación con la población general[190,219].

En una revisión sistemática realizada por Lee et al[221] se identificaron 60 factores de riesgo para presentar PICS, de los cuales, aproximadamente la mitad estaban relacionados con el paciente: el sexo femenino (OR: 3.37; IC 95%: 1.12–10.17), antecedentes de problemas de salud mental (OR: 9.45; IC 95%: 2.08–42.90) o la edad avanzada (OR: 2.19; IC 95%: 1.11–4.33). La otra mitad estaban relacionados con UCI, entre ellos: alguna experiencia negativa en UCI (OR: 2.59; IC 95%: 2.04–3.28), el delirio (OR: 2.85; IC 95%: 1.10–7.38) o la gravedad de la enfermedad (OR: 2.54; IC 95%: 1.76–3.66).

En el paciente COVID-19, al igual que en otros enfermos críticos, se han identificado múltiples factores de riesgo relacionados con el PICS, la mayoría de ellos descritos en los diferentes estudios realizados acerca del PICS por otras causas[223–225].

- Fernández-Gonzalo et al[204] realizaron un estudio de cohortes prospectivo en adultos supervivientes de infección por SARS-CoV-2 en estado crítico. Los autores mostraron que una menor edad, el sexo femenino, la VMI, la estancia más larga en UCI y un mayor nivel de comorbilidades, eran factores de riesgo para desarrollar secuelas relacionadas con el PICS, mientras que la reserva cognitiva tuvo un papel protector. Concluyeron que la presencia de factores de riesgo para el PICS puede identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollarlo y podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho y específico después del ingreso en UCI.
- Martillo et al[223] publicaron que las personas con COVID-19 grave, particularmente aquellas que requirieron bloqueo neuromuscular, podrían ser más propensas a desarrollar al menos algún deterioro físico relacionado con el PICS.
- Nanwani-Nanwani et al[226,227] concluyeron en su estudio que la VMI prolongada era un factor de riesgo para las alteraciones físicas a largo plazo relacionadas con el PICS.
- En el estudio realizado por Giménez-Esparza et al[226] en pacientes supervivientes de UCI y sus familias entre los años 2018 y 2023 se

identificaron como factores de riesgo para presentar PICS la mayor comorbilidad, el delirio, la presencia de varios motivos de seguimiento en la consulta post-UCI, el tratamiento con Midazolam y haber ingresado en los primeros años del estudio.

En cuanto a la fisiopatología del PICS, la investigación actual está en continuo avance. La DA-UCI, uno de los síntomas más frecuentes descritos en pacientes con PICS, es una entidad caracterizada por debilidad muscular en las extremidades, que ocurre de manera simétrica y suele ir acompañada de polineuropatía[206,228]. También contribuye la atrofia muscular debida a la inmovilización prolongada, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y las células inmunitarias como los macrófagos y los neutrófilos, que juegan un papel importante en la destrucción del tejido muscular[229,230]. Recientemente, se ha descrito que la pérdida de una proteína llamada titina, presente en la orina y que interconecta los filamentos de actina y miosina, puede ser responsable de la debilidad muscular[231,232], y podría utilizarse para predecir el riesgo de PICS o para controlar el estado de los pacientes después del alta hospitalaria. Sin embargo, actualmente carecemos de evidencia definitiva con respecto a la etiología específica de la debilidad muscular, lo que obstaculiza el desarrollo de tratamientos basados en una evidencia científica sólida[231].

Algunas investigaciones recientes, utilizando datos del estudio ALTOS, han explorado la relación entre subfenotipos hiperinflamatorios e hipoinflamatorios que relacionan el ingreso en UCI con el deterioro físico, cognitivo y de salud mental durante un seguimiento de 12 meses[233]. El fenotipo hiperinflamatorio se asoció con una disminución de la supervivencia dentro de los 90 días, y en el fenotipo hipoinflamatorio, la supervivencia no difirió más allá de los 90 días. Los resultados físicos, cognitivos y mentales a los 6 y 12 meses de seguimiento fueron similares entre los dos subfenotipos. Brummel et al[234] demostraron que los marcadores de inflamación sistémica aguda y coagulación medidos al inicio de la enfermedad crítica no se asocian con la función cognitiva a los 3 y 12 meses de seguimiento. Por lo tanto, según estos dos estudios, la inflamación durante la enfermedad crítica puede que no sea un objetivo adecuado para futuras intervenciones y, para evaluar las asociaciones de la inflamación prolongada con los deterioros relacionados con el PICS, se

requerirían más investigaciones[235]. Por otro lado, la presencia de inflamación persistente después del tratamiento en UCI se atribuyó principalmente al daño tisular continuo, siendo la razón principal del agotamiento de las células B un aumento de la apoptosis y un aumento de las células T reguladoras, lo que conduce a una respuesta adaptativa inadecuada del sistema inmunitario a los antígenos y un mayor riesgo de infecciones nosocomiales[205,206].

Por tanto, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo del PICS siguen siendo poco conocidos y se requieren futuras investigaciones.

1.2.3. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del PICS se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1.2.3.1. Deterioro físico

El deterioro físico después de una enfermedad crítica es una parte reconocida del PICS, que afecta a aproximadamente un tercio de los supervivientes de UCI, pero los mecanismos fisiopatológicos subyacentes siguen siendo poco conocidos[236]. En el reciente estudio realizado por Gao et al[218] más del 60% de los pacientes experimentaron diferentes grados de PICS, siendo la deficiencia más severa la del dominio físico.

Las principales alteraciones físicas en pacientes con PICS incluyen: la DA-UCI, el trastorno de deglución adquirido en UCI, la debilidad muscular o el insomnio. Otras alteraciones pueden ser presentar fatiga, disminución de la masa ósea, fracturas por fragilidad, reducción de la capacidad para realizar actividades diarias, pérdida de apetito, alteraciones metabólicas endocrinas (diabetes de inicio reciente y cambios temporales en las hormonas de la hipófisis anterior, etc.) o dolor crónico persistente[192].

De todos ellos, la DA-UCI y el trastorno de deglución adquiridos en UCI, no sólo tienen una alta prevalencia[205,237], de hasta el 40% en algunas series[238], sino que también están asociados con resultados clínicos adversos, como VM prolongada, estancias hospitalarias más largas, mayor riesgo de re-intubación y

traqueotomía, peor pronóstico de la enfermedad y mayor riesgo de mortalidad[239,240].

La **DA-UCI** es un síndrome de debilidad muscular causado por disfunción neuromuscular que surge en pacientes críticos durante su estancia en UCI o después del alta, sin una etiología clara más allá de la propia enfermedad crítica[229]. Los síntomas pueden variar desde movilidad general deficiente y múltiples caídas hasta debilidad muscular generalizada, normalmente simétrica, sobre todo en las extremidades proximales y el diafragma, disminución del tono muscular, atrofia muscular, dificultades para moverse, reflejos normales o disminuidos y desde parálisis leve hasta tetraplejia. Según la Sociedad Americana de Tórax se puede clasificar en tres subtipos: polineuropatía por enfermedad crítica, miopatía por enfermedad crítica y mioneuropatía por enfermedad crítica[241], siendo la polineuropatía el tipo más frecuente, con una incidencia de alrededor del 50%[205]. La debilidad en la miopatía tiende a ser más proximal que distal con preservación sensorial y atrofia dependiendo de la duración de la enfermedad, mientras que la neuropatía es más distal que proximal, con atrofia limitada. La polineuropatía es una combinación de debilidades proximales y distales, con pérdida sensorial distal y atrofia variable. Para los tres tipos, los reflejos tienden a preservarse inicialmente, pero desaparecen gradualmente a medida que progresa la debilidad[242].

Entre los pacientes con COVID-19, según Van Aerde et al[243], la DA-UCI, se observó en el 72%, 52% y 27% al recuperar consciencia tras el cese de la sedación, al alta de UCI y al alta hospitalaria, respectivamente, por lo tanto, la rehabilitación precoz juega un papel importante en estos casos. En el estudio de Fernández-Gonzalo et al[204] donde se realizó seguimiento en los 12 meses siguientes al alta de UCI de pacientes ingresados por COVID-19, las secuelas al principio del alta de UCI incluyeron disnea, dolor y función muscular deteriorada. Durante el seguimiento de 12 meses, la funcionalidad y la disnea mejoraron progresivamente, mientras que el dolor se mantuvo estable.

Aproximadamente el 50% de los supervivientes de UCI de edad avanzada muestran una recuperación funcional después de una enfermedad crítica, con un tiempo medio de recuperación de 3 meses[244]. Los supervivientes de sepsis grave de mayor edad desarrollaron 1,5 nuevas limitaciones en las actividades de la vida diaria, en comparación con 0,5 en pacientes de similares características

no ingresados en UCI[245]. Los supervivientes mayores que fueron ventilados mecánicamente también tenían un 30% más de probabilidades de tener una discapacidad en las actividades de la vida diaria[246]. Por tanto, las deficiencias físicas resultan en una necesidad de mayor apoyo después del alta hospitalaria y la discapacidad funcional preexistente, el deterioro cognitivo o la fragilidad están fuertemente asociados con el PICS físico. La VM prolongada (> 7 días), la inmovilidad, el síndrome de respuesta inflamatoria persistente por sepsis y la disfunción multiorgánica también se asocian con el desarrollo de DA-UCI[247].

El estudio BRAIN-ICU encontró que la discapacidad física contribuyó significativamente a las alteraciones de la salud mental y la calidad de vida a los 3 y 12 meses después del alta[248]. Sin embargo, la naturaleza de esta interacción entre la discapacidad física, la salud mental y la calidad de vida en los supervivientes de UCI requiere una mayor evaluación.

Otra de las alteraciones físicas descritas en el paciente crítico es el **trastorno por deglución adquirido en UCI** e incluye los trastornos de deglución de pacientes durante su estancia en UCI, generalmente causados por IOT, traqueostomía, daño del sistema nervioso central, alteraciones sensoriales y disfunción neuromuscular[249]. El mecanismo subyacente de la disfunción de la deglución será el principal determinante de la duración de la disfunción. Por ejemplo, anormalidades sensoriales laríngeas leves causadas por edema local pueden resolverse con bastante rapidez. Sin embargo, la disfunción neuromuscular laríngea, o un daño más significativo de los tejidos laríngeos, puede persistir durante un período de tiempo más prolongado[250].

La forma más frecuente es la disfagia post-extubación[251]. Se estima que aproximadamente el 20% de todos los pacientes extubados por IRA sufren alguna alteración en la función de la deglución[252].

La decisión de cuándo permitir que un paciente recién extubado comience a comer y beber es complicada ya que los criterios de diagnóstico, las características pronósticas y las opciones de tratamiento para estos trastornos no están definidos y, cada vez es más frecuente que esta decisión la tomen los logopedas[253] y, en la mayoría de los casos, requerirá una consulta previa del médico intensivista para involucrarse en el cuidado de estos pacientes. Algunas de las pruebas diagnósticas más utilizadas son el *Método de Exploración Clínica*

Volumen-Viscosidad (MECVV) y pruebas instrumentales como el *Estudio Endoscópico de la Deglución (FEES) y el Estudio Videofluoroscópico de la Deglución (VFSS)*[254].

En un estudio de supervivientes con extubación reciente, la presencia de disfunción de la deglución en una evaluación a pie de cama se asoció independientemente con peores resultados, incluyendo neumonía, re-intubación y mortalidad intrahospitalaria[255]. Para mejorar la atención de la disfunción de la deglución en pacientes que se recuperan de enfermedades críticas, es necesario desarrollar un algoritmo estandarizado para el diagnóstico de esta entidad[249].

Los tratamientos actuales para pacientes con disfunción de la deglución de cualquier etiología implican la modificación de la textura de la dieta, cambios posturales, maniobras compensatorias, ejercicios terapéuticos y estimulación nerviosa. Un equipo multidisciplinar formado por los profesionales de cuidados críticos junto con logopedas, gastroenterólogos, otorrinolaringólogos y neurólogos podría ser útil para determinar una terapia individualizada apropiada para cada paciente[256].

Se necesita una mayor investigación acerca de los mecanismos responsables de la disfunción de la deglución para desarrollar estrategias terapéuticas eficaces que prevengan y traten esta patología y, en última instancia, mejoren las complicaciones relacionadas con la aspiración[249].

1.2.3.2. Deterioro cognitivo

Las principales funciones cognitivas afectadas incluyen la desorientación, falta de atención o concentración, la velocidad de procesamiento mental, aparición de delirio o empeoramiento de uno previo, confusión, dificultades en el lenguaje, pérdida de memoria a largo plazo, y dificultad en la toma de decisiones y habilidades ejecutivas, necesarias para participar en comportamientos intencionales y dirigidos a objetos. En casos graves, incluso, puede aparecer demencia en distintos grados[190]. La pérdida de estas funciones cognitivas tiende a deteriorar la participación en la rehabilitación, lo que resulta en peores resultados funcionales.

Fernández-Gonzalo et al[257] clasificaron el deterioro cognitivo en el PICS en tres fenotipos: K1, K2 y K3. El fenotipo K1 se caracteriza por una disminución significativa en la velocidad de procesamiento y las habilidades ejecutivas. El K2

muestra déficits de moderados a graves en el aprendizaje y la memoria, junto con problemas de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. El K3 presenta una cognición normal.

Este deterioro cognitivo puede persistir hasta dos años tras el alta de UCI[258] y, además, se asocia con un mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada y mortalidad al año[259,260]. Algunos estudios muestran que el deterioro cognitivo puede mejorar con el tiempo, pero sólo una minoría recupera niveles normales de función cognitiva después de un año o más tras el alta[261,262]. Este deterioro afecta la recuperación, reduce la independencia, aumenta la carga financiera familiar y eleva las tasas de mortalidad a largo plazo[263,264].

1.2.3.3. Deterioro de la salud mental

Los pacientes que desarrollan enfermedades críticas tienen mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas (de cuatro a seis veces más) que los pacientes que no requieren hospitalización en UCI y la población general[265]. La depresión, la ansiedad y el TEPT son las tres manifestaciones más comunes del PICS psiquiátrico[265,266]. Estos suelen presentarse de forma conjunta debido a su alta comorbilidad[267]. La ansiedad incluye irritabilidad, preocupación y miedo; la depresión se caracteriza por apatía emocional, pesimismo y tristeza; mientras que el TEPT se manifiesta como la re-vivencia de traumas, con alucinaciones, ilusiones o delirios relacionados con la experiencia en UCI.

Un estudio británico observacional, que analizó a 4.943 supervivientes de UCI hasta dos años después del alta y evaluó sus síntomas psicológicos a los 3 y 12 meses, reveló que el 40% presentaba depresión, el 46% ansiedad y el 22% TEPT[268]. En el artículo publicado por Ferrante et al[244] la frecuencia registrada para cada uno de los síndromes fue del 19-37%, 32-40% y 19-22% de los pacientes, respectivamente.

Los datos clínicos para identificar la **depresión** comprenden comúnmente emociones duraderas de tristeza, melancolía, desesperanza o disminución del interés en actividades que resultaban placenteras anteriormente, alteraciones en los hábitos alimenticios o de sueño, agotamiento y dificultades de concentración. Estos síntomas se deben experimentar de forma regular durante todo el día, y al menos durante dos semanas[269]. Las personas diagnosticadas de PICS pueden experimentar grados elevados de depresión como resultado de la intensa tensión

causada por su condición médica y las dificultades asociadas con la recuperación, por lo que la identificación e intervención oportunas son esenciales para mejorar los resultados de estos pacientes, promover el bienestar general y anticipar las complicaciones psicológicas[270].

En el trastorno por **ansiedad** se incluyen síntomas como preocupación o nerviosismo persistente, inquietud, agotamiento, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones en los patrones de sueño. El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se caracteriza por sentimientos persistentes de aprensión o ansiedad durante períodos prolongados, meses o incluso años, que pueden interferir con las actividades diarias[271]. Goldstein-Piekarski et al[272] realizaron una revisión que examinó la influencia de varios criterios de exclusión en los diferentes estudios analizados para el diagnóstico de los trastornos por ansiedad, objetivando que el 60% de las personas con trastorno por ansiedad tenían uno o más diagnósticos adicionales de ansiedad o depresión por lo que, debido a que los criterios de exclusión comúnmente aplicados se centran en un solo diagnóstico y no consideran un perfil de comorbilidad múltiple, hasta el 92% de las personas que buscan tratamiento para trastornos de ansiedad podrían ser excluidas. La revisión destacó la necesidad de comprender a fondo la coexistencia de los trastornos de ansiedad para mejorar la precisión del diagnóstico y los resultados del tratamiento en pacientes con PICS.

En el estudio de Fernández-Gonzalo et al[204], con un seguimiento a los 12 meses de pacientes ingresados en UCI afectos de COVID-19, se observaron fluctuaciones leves en los síntomas de ansiedad y déficit cognitivo, mientras que el TEPT y los síntomas depresivos mejoraron, con un leve repunte al final del seguimiento.

El **TEPT** ocurre con frecuencia como secuela psicológica de la enfermedad crítica y el tiempo de ingreso en UCI. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), ofrece criterios precisos para el diagnóstico de TEPT[273,274], que consisten en experimentar un incidente traumático y presentar síntomas en cuatro categorías: síntomas intrusivos, conductas de evitación, cambios negativos en el estado de ánimo y el pensamiento y modificaciones en la capacidad de respuesta y la excitación. Los pacientes deben experimentar los síntomas especificados durante un mínimo de

un mes, estos síntomas deben provocar una angustia grave o un deterioro en su funcionamiento diario, y deben presentar al menos un síntoma de evitación. Las personas que han experimentado enfermedades graves y han recibido tratamiento en UCI tienen más probabilidades de desarrollar TEPT como resultado de la naturaleza traumática de su enfermedad y la experiencia del tratamiento[275].

La detección de signos de TEPT en los supervivientes de UCI es crucial para identificar a las personas que podrían beneficiarse de terapias como la *terapia cognitivo-conductual* (TCC)[276]. Por lo tanto, al aplicar intervenciones que se adhieren a las recomendaciones del DSM-5 para el diagnóstico de TEPT, los profesionales de la salud pueden reconocer y tratar eficazmente los síntomas en pacientes con PICS[277]. Estos síntomas pueden persistir durante largos períodos de tiempo, lo que resulta en una discapacidad a largo plazo[278], retrasando la recuperación, disminuyendo la calidad de vida e impidiendo que los pacientes se reincorporen a su trabajo[268,279,280].

1.2.3.4. Otras alteraciones relacionadas con el PICS

El fracaso en la reintegración social es un problema que enfrentan los supervivientes de UCI debido a diversas razones, como inestabilidad familiar, alteración en la identidad personal, deterioro de las relaciones interpersonales y desempleo[281]. Muchos pacientes reducen su independencia debido a los efectos del deterioro físico, cognitivo y mental, lo que agrava los problemas sociales existentes o genera nuevos[282].

En un estudio japonés multicéntrico realizado por Unoki et al[283] en el que se analizaron a 328 pacientes dados de alta de UCI, el 24% de los supervivientes continuaba desempleado un año después del alta, lo que complica la situación económica de estos pacientes y sus familias. Una revisión reciente realizada por Su et al[284] examina las causas y consecuencias financieras a las que a menudo se enfrentan los supervivientes de enfermedades críticas debido, en su mayoría, a la posible incapacidad para trabajar y mantener la estabilidad económica.

Por lo tanto, es fundamental priorizar la atención a los problemas físicos, cognitivos, psicológicos y sociales de los pacientes con PICS, proporcionando intervenciones y medidas de apoyo oportunas y adecuadas para mejorar su recuperación y pronóstico.

1.2.4. Diagnóstico del PICS

El PICS es un síndrome clínico complejo que, hasta la fecha, no cuenta con estándares claros para su diagnóstico y tratamiento debido a la falta de reconocimiento temprano y de herramientas de detección[202]. Por esta razón, es fundamental realizar evaluaciones regulares y constantes para determinar el riesgo y la gravedad del mismo[285]. Sin embargo, debido a la complejidad del síndrome, no existe consenso en cuanto al momento ideal, la frecuencia ni las herramientas de evaluación a utilizar. La SCCM recomienda realizar una evaluación inicial del PICS entre las dos y las cuatro semanas posteriores a que los pacientes hayan sido dados de alta de UCI, especialmente cuando se observe un cambio en su estado de salud o calidad de vida[202,286]. Por otro lado, muchos estudios establecen períodos de evaluación a los tres meses, seis meses y un año después de ser dados de alta de UCI[193,287,288], pero esto variará según las instituciones. Una guía reciente sobre la rehabilitación de pacientes con PICS sugiere que las evaluaciones deben adaptarse a la etapa de la enfermedad, los síntomas y factores de riesgo del paciente, el contexto en el que se encuentra y la disponibilidad de herramientas diagnósticas adicionales[289].

En definitiva, el diagnóstico de PICS se basa principalmente en una evaluación integral de los signos y síntomas clínicos, el historial del paciente y el uso de instrumentos que evalúan el estado de salud física, cognitiva, mental y de la calidad de vida[197,290].

1.2.4.1. Herramientas integrales de evaluación

Las herramientas de detección y las escalas de evaluación desempeñan un papel vital en la identificación y cuantificación del alcance de las deficiencias relacionadas con el PICS, lo que permite a los profesionales de la salud adaptar las intervenciones en consecuencia. Estas herramientas ayudan a evaluar sistemáticamente diversos dominios afectados por el PICS, incluidas la función física, la función cognitiva, la salud mental y la calidad de vida[206]. En la actualidad, existen pocas herramientas diseñadas específicamente para los pacientes de UCI antes de ser dados de alta para detectar posibles complicaciones futuras de salud y poder evaluar de forma integral el riesgo de PICS. Algunos métodos de detección empleados al alta han evaluado con

precisión la condición del paciente, ayudando a identificar y prevenir el PICS[190], entre ellos: el Cuestionario de Salud SF-12 (*12-Item Short Form Health Survey*), el Cuestionario de Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICSQ), el Monitor Cerebral para el Envejecimiento Saludable (*Healthy Aging Brain Care Monitor*, HABC-M)[291], el conjunto de Instrumentos de Medición de Resultados (OMI), el Cuestionario Provisional para la Calidad de Vida Relacionada con la Salud a Largo Plazo y la Carga de Enfermedad después de UCI (*Recovery After Intensive Care*, RAIN).

- El ***SF-12*** (Anexo 1)[292,293], caracterizado por ser una versión abreviada del cuestionario original SF-36, tiene como objetivo evaluar el grado de bienestar y capacidad funcional de las personas mayores de 14 años. Está compuesto por doce ítems que miden ocho dominios de salud asociados con la salud física y mental. Los dominios relacionados con la salud física incluyen la salud general, las actividades físicas, las actividades de rol habituales y el dolor corporal. Las escalas relacionadas con la salud mental incluyen la vitalidad, las actividades sociales, la emoción influida por las limitaciones en las actividades de rol y la salud mental general. El instrumento puede ser administrado por el facultativo o realizado por el propio paciente en la consulta, con un tiempo de aplicación de dos minutos aproximadamente, obteniéndose dos puntuaciones en relación con la salud física y mental. Una puntuación inferior a 50 indica una mala calidad de vida relacionada con la salud en relación con la población de referencia, mientras que una puntuación superior a 50 indica una buena calidad de vida relacionada con la salud.

- El ***PICSQ*** es un cuestionario de autoevaluación desarrollado en 2019 por el investigador coreano Jeong y cols., basado en el marco conceptual del PICS[294]. Este instrumento consta de 18 preguntas divididas equitativamente en tres áreas: física, cognitiva y mental. La sección física incluye preguntas relacionadas con enfermedades funcionales, dificultades para realizar tareas diarias y consecuencias de posibles síntomas. La sección cognitiva aborda problemas de memoria, atención, función ejecutiva y percepción visoespacial. La sección mental evalúa la depresión, la ansiedad y el TEPT. Cada pregunta se califica en una escala de 0 a 3, obteniendo una puntuación total que varía entre 0 y 54; una puntuación más alta indica síntomas más graves. El PICSQ es

ampliamente recomendado para la práctica clínica y la investigación debido a su alta confiabilidad y validez[295].

- El ***HABC-M*** fue creado inicialmente para evaluar la salud física, cognitiva y mental en adultos mayores en entornos de atención primaria[296]. Con el tiempo, se desarrollaron tres versiones: una versión de "autoinforme", una basada en el informe del cuidador y una versión híbrida. Todas han sido validadas para evaluar el PICS[297]. De estas, la versión de autoinforme ha ganado popularidad en varios países debido a su alta consistencia interna y confiabilidad[298]. Esta versión consta de 27 preguntas diseñadas para evaluar las tres dimensiones del PICS (física, cognitiva y mental)[296]. La dimensión física incluye 11 preguntas que evalúan la capacidad para realizar actividades cotidianas y la calidad de vida. La dimensión cognitiva tiene 6 preguntas enfocadas a la memoria, juicio y toma de decisiones. La dimensión mental incluye 10 preguntas que miden niveles de ansiedad, depresión y TEPT. Cada pregunta se califica en una escala de 0 (nunca) a 3 (casi todos los días), con una puntuación total que varía entre 0 y 81. Al igual que el PICSQ, las puntuaciones más altas reflejan síntomas más graves.

1.2.4.2. Herramientas de evaluación por dimensión

A) Escalas para evaluar la función física

Las personas con PICS pueden tener limitaciones sustanciales en sus capacidades físicas después de su tiempo en UCI. Los indicadores cuantificables como la fuerza muscular, la resistencia, la movilidad y la capacidad para realizar tareas cotidianas pueden ofrecer información vital sobre el progreso de recuperación física del paciente. Sin embargo, el diagnóstico de PICS físico puede resultar difícil debido a la superposición de las afecciones y la limitación del examen clínico para pacientes sedados o intubados. Por ejemplo, diferenciar entre la neuropatía por enfermedad crítica de la neuropatía periférica diabética preexistente antes del ingreso en UCI puede resultar complicado, lo que requeriría, en este caso, pruebas electrofisiológicas para el diagnóstico[190].

La evaluación de las alteraciones fisiológicas en pacientes con PICS se basa principalmente en indicadores como la DA-UCI, la capacidad para realizar actividades diarias, la calidad de vida, la fatiga y la calidad del sueño. Entre las escalas más comunes utilizadas en estudios relacionados con el PICS se encuentran el Índice de Barthel (*Barthel Index*, BI), el *Medical Research Council*

(MRC), la Escala de Calidad de Vida Europea de 5 dimensiones (*European Quality of Life 5-Dimensions*, EQ-5D) o el *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)* para la evaluación del estado nutricional.

- **Índice de Barthel** (Anexo 2): esta escala es una herramienta para medir la capacidad funcional de una persona para realizar actividades y tareas básicas de la vida diaria[299]. Incluye 10 actividades, como comer, bañarse, vestirse y caminar en terreno nivelado. Cada actividad se puntúa según criterios específicos, y el rango total varía de 0 (incapacidad total) a 100 (independencia completa). Una puntuación baja refleja mayor discapacidad y necesidad de asistencia.
- **MRC**: originalmente diseñado para evaluar la fuerza muscular en pacientes con lesiones nerviosas periféricas[300], el MRC se utiliza ampliamente en el diagnóstico de la DA-UCI debido a su bajo costo, facilidad de uso y carácter no invasivo[301]. Para el diagnóstico, se evalúan los grupos musculares articulares de las extremidades superiores e inferiores. Cada grupo muscular se califica de 0 a 5, y la puntuación total varía de 0 a 60. Una puntuación inferior a 48 o un promedio menor de 4 indica DA-UCI[229].
- **EQ-5D**: herramienta ampliamente usada para evaluar la calidad de vida en supervivientes de UCI[288]. Consta de un sistema descriptivo y una escala analógica visual. El sistema descriptivo incluye cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor o malestar, y ansiedad o depresión, cada una con tres niveles de dificultad. La escala visual permite a los pacientes calificar su salud general de 0 (peor estado) a 100 (mejor estado)[302].
- **MUST** (Anexo 3): instrumento universal para el cribado de la malnutrición diseñado para identificar a adultos malnutridos, con riesgo de malnutrición (desnutrición) u obesos[303]. Analiza tres parámetros clínicos: índice de masa corporal (IMC), pérdida de peso y enfermedad aguda y su relación con la ingesta en los próximos cinco días (IMC > 20 kg/m2 = 0; 18,5-20 kg/m2 = 1; < 18,5 kg/m2 = 2; pérdida de peso < 5% = 0; 5-10% = 1; > 10% = 2; enfermedad aguda y su relación con la ingesta en los próximos cinco días, ausencia = 0;

presencia = 2). Tras la cumplimentación, el riesgo de desnutrición se establece como bajo riesgo = 0 puntos; riesgo medio = 1 punto; y riesgo alto ≥ 2 puntos. Consta de 5 pasos e incluye unas directrices de tratamiento que pueden emplearse para desarrollar un plan de cuidados.

Otras pruebas utilizadas para medir los cambios en la fuerza y los resultados funcionales en UCI son:

- **Test de función física en UCI** *(Physical Function ICU Test,* PFIT): esta herramienta se desarrolló inicialmente para medir la resistencia, la fuerza, la capacidad cardiovascular y el nivel funcional entre pacientes traqueostomizados con VM que podían ponerse de pie, repitiendo la prueba después del destete de la ventilación[304]. Aglawe et al[305] realizaron un estudio que investigó la función física de pacientes críticamente enfermos durante su estancia en UCI y el hospital. Uno de los procedimientos examinados en este estudio fue el PFIT. Las pruebas incluyeron evaluaciones de fuerza para la flexión del hombro y la extensión de la rodilla en una escala de 0 a 5, nivel de ayuda requerido durante la actividad de sentarse y levantarse, y número de pasos por minuto. Los pacientes pueden utilizar equipos de asistencia según sea necesario durante el examen. La prueba concluye si el paciente no puede levantar los pies del suelo durante seis pasos consecutivos o si deja de caminar durante más de dos segundos. Los pacientes que pueden andar durante más de tres minutos obtienen una puntuación de 3. El PFIT ha demostrado alta confiabilidad entre evaluadores y sensibilidad en pacientes de UCI[306].
- **Prueba de caminata de 6 minutos** (6MWT) y **Prueba Timed Up and Go** (TUG): en el entorno de UCI pueden no ser prácticas, ya que requieren espacio y consideración de cómo manejar sueros, drenajes y sistemas de suministro de O_2 cuando el paciente está caminando o girando. Sin embargo, se debería realizar una 6MWT en pacientes de UCI extubados y con adecuada movilidad[307].

Un ECA de pacientes ingresados en UCI durante 5 días o más que comparó los resultados de la 6MWT, TUG y PFIT al ingreso, al alta y en el seguimiento describió que la 6MWT pudo demostrar la tasa de cambio a lo largo del tiempo y las diferencias entre el grupo de intervención (ejercicios intensivos en UCI, plantas y pacientes ambulatorios) y el grupo control (atención estándar)[308]. Por lo tanto, para los pacientes de UCI, aunque el PFIT puede usarse para la evaluación inicial, la 6MWT debe usarse para el seguimiento una vez que el paciente esté extubado y pueda comenzar a movilizarse.

Por tanto, sería importante obtener la participación temprana de fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales para la evaluación y el manejo de pacientes críticamente enfermos con PICS y así mejorar los resultados funcionales, preferiblemente mientras el paciente aún está en UCI[242,278,301].

B) Escalas para evaluar la función cognitiva

No existen herramientas de detección cognitiva validadas para el PICS. Si bien el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)[309], el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)[310], el *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS)[311] y el *Mini-Cog*[312] se utilizan ampliamente para su evaluación, se consideran predictores deficientes de deterioro cognitivo a largo plazo[313]. Dado que la disfunción ejecutiva es el principal dominio cognitivo afectado en el PICS, la SCCM recomienda usar el MoCA, ya que tiene en cuenta la función ejecutiva y es sensible para detectar deterioro cognitivo leve[286,314].

Desafortunadamente, el estado cognitivo antes del ingreso en UCI no suele estar disponible. Una revisión sistemática también encontró que la mayoría de las publicaciones sobre PICS carecían de información sobre el estado cognitivo basal; por lo tanto, no fue posible determinar si los déficits cognitivos observados surgieron de novo o representaron un empeoramiento de los déficits cognitivos preexistentes[315].

- **MoCA** (Anexo 4): diseñado por el Centro de Investigación Neurológica del Hospital Charles LeMoyne en Canadá, está basado en la escala MMSE desarrollada por Folstein et al[309] y se utiliza para la detección de trastorno neurocognitivo leve y estadíos tempranos de demencia. Evalúa los siguientes dominios cognitivos: atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales,

razonamiento conceptual, cálculo y orientación. Tiene varias versiones alternas con la intención de disminuir los posibles efectos de aprendizaje cuando se utiliza de manera repetida en la misma persona. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. La puntuación máxima es de 30; una puntuación igual o superior a 26 se considera normal. El deterioro cognitivo leve se definió como una puntuación de 18-25, moderado de 10-17, y grave inferior a 10. Es más sensible que el MMSE para detectar deterioro cognitivo leve además de presentar una buena consistencia interna, fiabilidad y factibilidad [316–319].

- **MMSE**: es una herramienta muy utilizada para el cribado de trastornos cognitivos[320]; incluye seis dominios principales: orientación, discriminación, memoria, repetición y lenguaje, atención y cálculo. Su puntaje total es de 30, y una puntuación inferior a 24 indica deterioro cognitivo.
- **RBANS**: herramienta sensible para evaluar la función cognitiva. Evalúa cinco dimensiones principales: memoria inmediata, función verbal, atención, amplitud visual y memoria diferida. Cada dimensión incluye de dos a cuatro ítems, sumando un total de 12. Una puntuación más baja indica mayor deterioro cognitivo[321].
- **Mini-Cog:** test cognitivo muy breve de uso extendido que incluye una tarea de memoria de 3 ítems y una evaluación simplificada del dibujo del Test del Reloj (TdR). Puede ser utilizada de manera efectiva tras un entrenamiento breve, y su tiempo de aplicación es de unos 3 minutos. Se asignará 1 punto por cada palabra recordada sin proporcionar pistas, para una puntuación de 0, 1, 2 o 3. Se asignarán 2 puntos para un reloj “normal”, o 0 puntos para un reloj no normal. Una puntuación global de 3, 4 o 5 indica poca probabilidad de demencia, aunque no descarta la existencia de algún grado de deterioro cognitivo[312].

C) Escalas para evaluar alteraciones del estado mental

En el diagnóstico del PICS, se debe evaluar la presencia de trastornos del estado de ánimo: ansiedad, depresión y TEPT[267]. Nuevamente, no existen

cuestionarios adecuadamente validados para supervivientes de enfermedades críticas. Las herramientas comúnmente utilizadas incluyen la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), la Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del TEPT según el DSM-5, la Escala Revisada de Impacto del Evento (*Impact of Event Scale-Revised,* IES-R), la Escala de Impacto del Evento de seis ítems (*Impact of Event Scale-Revised*-6, IES-6), el *PTSD Checklist-Civilian* (PCL-C), el Inventario de Síntomas de Estrés Postraumático de 10 preguntas (*Post-Traumatic Stress Symptom 10-Questions Inventory*, PTSS-10) o la escala de Trauma de Davidson (*Davidson Trauma Scale*, DTS)[291].

Si se identifica un trastorno del estado de ánimo, se debe preguntar a los pacientes sobre problemas de salud sexual e higiene del sueño, ya que ambos pueden ocurrir simultáneamente y empeorar el PICS psiquiátrico[190].

- **HADS** (Anexo 5): es la escala principal para evaluar la función mental en investigaciones sobre PICS al determinar los niveles de ansiedad y depresión que una persona está experimentando[322,323]; no evalúa el TEPT. La referencia temporal del instrumento es la semana anterior. Está dividida en dos secciones, ansiedad y depresión, cada una con siete ítems puntuados de 0 a 3. La puntuación total varía de 0 a 42; un total superior a 8 indica un resultado positivo, reflejando niveles más altos de ansiedad y depresión a mayor puntuación.
- **EGS-R** (Anexo 6)**:** es una escala validada en la población española como instrumento de medición de los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés[324]. Consta de tres dimensiones y 17 ítems distribuidos entre ellas, con una puntuación de 0 a 3 según la frecuencia e intensidad de los síntomas: cinco se refieren a síntomas de reexperimentación (rango de 0 a 15 puntos), siete a síntomas de evitación (rango de 0 a 21 puntos) y cinco a síntomas de activación aumentada (rango de 0 a 15 puntos). Se considera un síntoma cuando se puntúa con al menos 2 puntos. Se requiere la presencia de al menos un síntoma en la dimensión A (reexperimentación), tres en la dimensión B (evitación) y dos en la dimensión C (aumento de la activación) para considerar el diagnóstico de TEPT.

- **IES-R:** es otra de las escalas utilizadas para evaluar síntomas de TEPT en pacientes con PICS[325]. Consta de tres dimensiones: evitación, agresividad y alta excitación, y 22 ítems puntuados en una escala de 0 (sin efecto) a 4 (efecto severo). Una puntuación superior a 26 indica la presencia de síntomas de TEPT.

1.2.5. Tratamiento y prevención del PICS

El objetivo principal es la detección temprana del PICS en los supervivientes de UCI[286]. Para ello, se ha desarrollado información básica para este propósito y también se encuentran disponibles cuestionarios cortos de detección para uso clínico[326–328]. Varias iniciativas proporcionan amplios recursos, estándares y guías para el registro de enfermedades a largo plazo y medidas de resultados proporcionadas por los pacientes, como el proyecto "Improve LTO"[329] o la iniciativa "Core Outcome Measures in Effectiveness Trials" (COMET) que, por ejemplo, proporciona medidas para la fisioterapia en la rehabilitación de supervivientes de enfermedades críticas después del alta hospitalaria[330]. Los equipos multidisciplinares que involucran a médicos de cuidados críticos, especialistas en rehabilitación, profesionales de la salud mental y redes de apoyo social son fundamentales para abordar los déficits relacionados con el PICS[278].

En un ECA multicéntrico se desarrolló un protocolo de actuación que tenía como objetivo evaluar los efectos de un seguimiento multidisciplinar sobre la calidad de vida después de un ingreso en UCI [331]. Este estudio destaca el creciente reconocimiento de la importancia de las intervenciones integrales de atención durante el ingreso y tras el alta de UCI para abordar los diversos desafíos asociados con el PICS, incluyendo prevención y tratamiento de los mismos.

1.2.5.1. Intervenciones en UCI

A) Paquete ABCDEFGH

Propuesto en la Segunda Conferencia Internacional sobre PICS en 2012, el Paquete ABCDEFGH *(ABCDEFGH Bundle)* es una estrategia integral y

centrada en el paciente, que involucra un manejo interprofesional destinado a optimizar la recuperación del paciente[179,332]. Su objetivo es prevenir el deterioro cognitivo a largo plazo, el delirio y el declive físico, intentando mitigar las complicaciones frecuentes observadas en pacientes después de un ingreso en UCI[333].

El paquete ABCDEFGH consta de los siguientes componentes[208,334]:

- **A:** Evaluar, prevenir y tratar el dolor. Se recomienda el uso de herramientas que pueden ser utilizadas en cada paciente todos los días como la *Escala Visual Analógica* (EVA), la *Escala Verbal Numérica* (EVN), en la que el paciente expresa su percepción del dolor desde el 0 ("no dolor") al 10 (el "peor dolor imaginable") en el paciente consciente, o la *Escala de Campbell* para pacientes con incapacidad para comunicarse.
- **B:** Pruebas de despertar y de respiración espontánea. Proporcionar sedoanalgesia cuando sea necesaria, pero detenerlas en cuanto sea preciso para evitar sobredosis y efectos secundarios no deseados.
- **C:** Elegir sedación y analgesia. La evidencia publicada ayuda a decidir cuál es la mejor opción según las circunstancias específicas de cada paciente.

  En 2018 se publicaron las "Guías de Práctica Clínica para la Prevención y el Manejo del Dolor, la Agitación/Sedación, el Delirio, la Inmovilidad y la Alteración del Sueño (PADS)". Estas guías recomiendan la utilización de las escalas de evaluación del dolor, así como el uso de la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) para la evaluación de la sedación, con el fin de ajustar las dosis de los medicamentos[335].
- **D:** Evaluar, prevenir y tratar el delirio. Se recomienda el uso de herramientas validadas que pueden ser utilizadas en cada paciente todos los días. Las dos principales herramientas empleadas en UCI son el método para la valoración del estado confusional en UCI (*Confusion Assessment Method ICU,* CAM-ICU) y el listado para la detección del delirio en UCI (*Intensive Care Delirium Screening,* IC-DSC).
- **E:** Ejercicio y movilización precoz. Optimizar la movilidad y el ejercicio para cada paciente en función de su capacidad (a través de la ayuda de cualquier miembro del equipo asignado) para restaurar su movilidad.

- **F:** Participación de la familia, compromiso y empoderamiento. La buena comunicación con la familia es fundamental en cada paso del curso clínico de un paciente, y empoderar a la familia a ser parte del equipo para asegurar la mejor atención mejorará muchos aspectos de la experiencia del paciente. Nos recuerda que el centro de la atención es la unidad paciente-familia.
- **G:** Necesidad de buenas prácticas de comunicación, particularmente para prevenir y mejorar el PICS-F, o en el momento del traslado del paciente a otra unidad.
- **H:** Material informativo sobre PICS y PICS-F que se puede proporcionar a los cuidadores y las familias.

Diferentes estudios han evaluado si la aplicación de este paquete de medidas influye en el pronóstico de los pacientes críticos. Se llevó a cabo una investigación en Michigan para determinar las variables y características organizativas que influyeron en la implementación y ejecución de este paquete de medidas en setenta y dos UCIs[336]. El estudio determinó que una cultura de seguridad sólida y un entorno de trabajo colaborativo que utiliza listas de verificación para facilitar la comunicación del equipo están fuertemente asociados con la implementación y rendimiento del paquete ABCDEFGH.

Nakanishi et al[225] demostraron que el empleo del ABCDEFGH puede disminuir la incidencia de delirio (OR: 0,60, IC 95%: 0,49–0,72), el uso de restricciones físicas (OR: 0,37, IC 95%: 0,30–0,46), la tasa de reingreso en UCI (OR: 0,54, IC 95%: 0,37–0,79) y el alta a un centro que no sea el domicilio (OR: 0,64, IC 95%: 0,51–0,80). Diferentes estudios como el de Morandi et al demostraron que el enfoque del paquete ABCDEF reduce la probabilidad de muerte en los primeros 7 días, el tiempo de VM, el coma, el delirio y el uso de restricciones físicas[334,337].

Pun et al[334] realizaron un estudio prospectivo con más de 1.500 pacientes adultos en UCI, mostrando que adoptar intervenciones basadas en el paquete ABCDEFGH durante la fase inicial del tratamiento aumenta la tasa de supervivencia de los pacientes críticos y reduce el riesgo de complicaciones post-UCI, disminuyendo el reingreso en UCI (OR: 0,54; IC: 95% 0,37-0,79) o el alta a un centro que no fuera el domicilio (OR: 0,64; IC,95% 0,51-0,80).

Además, un estudio retrospectivo demostró que esta estrategia reduce el riesgo de PICS al optimizar el manejo del dolor, evitar la sedación profunda, reducir la incidencia de delirio, acortar la duración de la VM y facilitar la participación de los pacientes críticos y sus familias[338].

El tratamiento farmacológico del PICS implica una compleja combinación de sedación, analgesia y tratamiento de los trastornos mentales adecuados[339].

Entre los fármacos sedantes, el Propofol y las benzodiazepinas son los medicamentos más utilizados[340]. El objetivo es proporcionar una sedación leve empleando métodos multimodales, así como asegurar un alivio suficiente del dolor y facilitar un sueño adecuado[192]. El Propofol ha demostrado eficacia en numerosas investigaciones debido a su rápido inicio y a sus propiedades farmacocinéticas, pudiendo emplearse en casos de insuficiencia renal y hepática, siendo de elección frente a las benzodiacepinas[339]. Entre las benzodiazepinas, el Midazolam presenta un tiempo de inicio rápido, pero tiene tendencia a acumularse en personas obesas o con insuficiencia renal; el Lorazepam tiene un inicio de acción más lento, pero tiene menos interacciones y es más fácil de modificar y controlar; y el Diazepam tiene un inicio rápido y pueden administrarse dosis repetidas. En algunos estudios, los pacientes que recibieron benzodiazepinas tenían más probabilidades de desarrollar delirio[339]. Otras alternativas podrían ser la Clonidina, Ketamina o Dexmedetomidina, pero aún hay controversia en cuanto a su empleo para una adecuada sedación en estos pacientes[340,341]. La Dexmedetomidina es eficaz para inducir un patrón de sueño regular[278,342] y la Ketamina ha sido considerada como un fármaco antipsicótico y sedante alternativo, especialmente en pacientes con asma e hipotensión[342].

Los pacientes que desarrollan SDRA secundario a infección por COVID-19 y necesitan VM, requieren sedación en muchos casos en dosis mayores de los habitual, por varias razones: períodos de IOT más prolongados, limitación del volumen tidal, posición en decúbito prono, aislamiento y falta de comunicación, miedo a la extubación no planificada, encefalopatía o delirio inducidos por COVID-19[343–345]. Balakrishna et al[346] analizaron una cohorte de pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente y describieron que se utilizó de forma excesiva la sedación con Propofol en el 48%, con Dexmedetomidina en el 29% y con Midazolam en el 7,7%. Además, la pandemia ha requerido un uso de

sedantes sin precedentes que ha obligado a usar fármacos alternativos menos comunes en UCI dando lugar a interacciones farmacológicas con fármacos antivirales (como, por ejemplo, la prolongación del QT por Hidroxicloroquina y Haloperidol)[347].

Un manejo eficaz del dolor es crucial y puede llevar a una disminución de la dosis requerida de sedantes cuando se administra de forma adecuada[340]. Los opioides intravenosos, los AINEs y los anticonvulsionantes se utilizan comúnmente para el manejo del dolor. Se recomienda el uso de opioides en combinación con Gabapentina, Carbamazepina o Pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, es esencial controlar el uso de opioides debido a sus posibles efectos secundarios, incluyendo disminución de la presión arterial, depresión respiratoria o alteración del hábito intestinal, entre otros[339].

Por otro lado, el delirio es un trastorno que se produce con frecuencia, por lo que es importante la detección precoz mediante el uso de escalas validadas y la aplicación de medidas no farmacológicas para intentar disminuir su incidencia. Entre estas medidas se encuentran: la promoción del sueño o estrategias para facilitarlo, control del ruido y disminución de la luz nocturna, control de temperatura ambiente, medidas de orientación témporo-espacial (permitir uso de gafas, audífonos, prótesis dentales, televisores y relojes en los boxes), posibilidad de proporcionar música (en directo si es posible), evitar contenciones mecánicas, retirada precoz de catéteres y sondas, protocolizar salidas de UCI en forma de salidas terapéuticas (para aquellos pacientes cuyas condiciones lo permitan) o protocolizar el uso de sedantes y neurolépticos[348]. Girard et al[349] describieron que la duración del delirio se relacionaba de forma independiente con las alteraciones cognitivas (basadas en diferentes test neuropsicológicos) a los 3 y 12 meses del alta en pacientes ingresados en UCI con VM. Si se precisa tratamiento farmacológico, el haloperidol podría utilizarse para controlar el comportamiento hiperactivo y los síntomas asociados[350]. Es importante tener en cuenta que el deterioro mental en individuos gravemente enfermos puede ser resultado directo de los efectos iatrogénicos de los opioides y las benzodiazepinas[275], por lo tanto, es crucial utilizarlos de forma apropiada. En estos pacientes, es importante la prevención y el manejo del dolor, la

agitación/sedación, el delirio, la inmovilidad o las alteraciones del sueño siguiendo las guías de práctica clínica[335], incluidos en el paquete ABCDEF.

Asimismo, las guías actuales abogan firmemente por la movilización temprana durante la estancia en UCI, ya que la investigación ha demostrado su impacto beneficioso en múltiples facetas de la recuperación de estos pacientes, como la minimización del tiempo dedicado a la ventilación, la reducción del tiempo de hospitalización o de la aparición de delirio y la mejora de la fuerza muscular al alta[180,289]. Además, su implementación ha mostrado ventajas sustanciales en relación con la calidad de vida relacionada con la salud y la función física, evitando déficits funcionales a largo plazo relacionados con el PICS. Por lo tanto, comenzar la rehabilitación para pacientes gravemente enfermos dentro de las 72 horas posteriores a su ingreso en UCI puede mejorar sus capacidades físicas y cognitivas y mitigar el riesgo de desarrollar PICS[210]. Sin embargo, la efectividad de una terapia de ejercicio específica después del alta hospitalaria no ha demostrado tantos resultados favorables como la movilización temprana. No obstante, todavía no se ha logrado un consenso sobre el programa de rehabilitación más efectivo para estos pacientes en el entorno de UCI. Inoue et al[197] concluyeron que intensificar los esfuerzos de rehabilitación en UCI no produjo una mejora significativa en la supervivencia de pacientes ingresados en UCI con VM ni en los días de estancia hospitalaria en comparación con el nivel estándar de rehabilitación diaria en UCI. La efectividad de la rehabilitación fue mayor en los ensayos cuando el grupo de control se sometió a un régimen de rehabilitación física de baja dosis (menos de cinco días a la semana).

Se ha investigado la eficacia de algunos fármacos como la Oxandrolona o los esteroides anabolizantes, como la Testosterona, para mejorar el crecimiento muscular, acelerar la recuperación y facilitar el aumento de peso, aunque no hay resultados concluyentes[351]. Sin embargo, una investigación realizada en 48 pacientes que sufrieron lesiones térmicas y a los que se administraron Oxandrolona y esteroides anabolizantes demostró un crecimiento de peso acelerado y mejores tasas de curación[352]. Además, nuevos enfoques dirigidos a la medicina personalizada implican el diseño de planes de rehabilitación personalizados apropiados que combinan ejercicio aeróbico y de carga de trabajo con estimulación muscular eléctrica[353,354].

Por otro lado, la elevada prevalencia de la DA-UCI entre los pacientes afectados por neumonía grave COVID-19[243], hace que la rehabilitación sea una terapia esencial para ellos. Esta rehabilitación incluye entrenamiento de la respiración en distintas posiciones, movilización de las extremidades, sentarse y ponerse de pie o incluso caminar, en la medida de lo posible, para evitar la disfunción física[355]. La movilización en pacientes con dispositivos como la VM o el ECMO es mucho más difícil[355] aunque, en las primeras etapas de la infección, la limitación de la movilización puede evitar la lesión pulmonar inducida por el ejercicio[356]. Si la inmovilidad se prolonga, la terapia de estimulación eléctrica neuromuscular durante 50 minutos tres veces al día podría ser una opción para contrarrestar la DA-UCI[357], aunque el uso de esta terapia en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI es escaso[358].

La SCCM aboga por la inclusión de los miembros de la familia en el cuidado de los pacientes en UCI. También sugiere el desarrollo de “UCIs abiertas", que permiten a las familias observar los esfuerzos del equipo médico y participar activamente en el cuidado del paciente. Las “UCIs abiertas" se caracterizan por las visitas y horarios flexibles, sin restricciones en el número o la edad de los visitantes, permitiendo un contacto diario con las familias. Diferentes estudios han demostrado que la incorporación de miembros de la familia en el cuidado de los pacientes ingresados en UCI reduce la depresión y el riesgo de TEPT a los 3 y 12 meses después del alta [190,210,359]. Renner et al[289] también concluyeron que la participación familiar podía mejorar el bienestar psicológico de los pacientes[289].

La participación familiar en UCI durante la pandemia de COVID-19 estuvo a menudo restringida debido a la naturaleza altamente transmisible de este virus, a pesar de que la interacción entre la familia y los pacientes era tremendamente importante para ambos. La restricción de las visitas familiares triplicó la incidencia de delirio en los pacientes[360]. Según el estudio multicéntrico de Kandori et al[358] no se proporcionó suficiente apoyo familiar para una implementación adecuada del paquete ABCDEFGH, teniendo el elemento “F” la frecuencia de cumplimiento más baja (16%) en el paquete de medidas. En esta situación, el contacto entre la familia y el paciente en ocasiones se pudo mantener mediante visitas virtuales reduciendo así la angustia del paciente

(78%), mejorando el estado de ánimo (68%) y disminuyendo el delirio (47%)[361], además de generar sentimientos positivos en la familia[362].

Diferentes estudios reflejan que el paquete ABCDEF no se llevó a cabo suficientemente durante la pandemia de COVID-19, con un desempeño del paquete en A del 45%; B del 28%; C del 52%; D del 35%; E del 47%; y F del 16%. Estas implementaciones fueron más bajas en UCI, donde se asignaron más camas para las infecciones por COVID-19. Este resultado indica que el COVID-19 fue un obstáculo para la implementación del paquete ABCDEF[363].

B) Intervenciones de apoyo

1. **Apoyo mental temprano:** Este apoyo es fundamental en el contexto de los pacientes críticamente enfermos ingresados en UCI. Los pacientes a menudo experimentan alteraciones mentales como agitación, irritabilidad y depresión, atribuibles a la falta de familiaridad con el entorno de UCI y el miedo asociado[364]. La evaluación adecuada del estado mental de los pacientes, combinada con tratamientos psicológicos como psicoeducación, escuchar música ambiental y acceso a dispositivos electrónicos (teléfonos, portátiles), puede prevenir y reducir el malestar psicológico, como ansiedad, depresión, culpa o aislamiento social[365].

   Los pacientes con síntomas psiquiátricos pueden beneficiarse del tratamiento con una combinación de farmacoterapia y medidas no farmacológicas, como terapias psicológicas y conductuales[366].

   Dada la obvia correlación entre una mala gestión y tasas de mortalidad más elevadas, es crucial fomentar la utilización apropiada de los medicamentos disponibles[340]. Algunos antipsicóticos atípicos, como la Quetiapina y la Risperidona, se prescriben comúnmente para tratar el TEPT[342] pero no existe un fármaco específico que haya demostrado ser beneficioso en los síntomas psiquiátricos relacionados con el PICS, y no está claro si estos difieren fisiopatológicamente de la depresión, la ansiedad y el TEPT no relacionados con el PICS. Una investigación reciente realizada en un modelo animal sugirió que el sistema GABAérgico y, en particular, la disfunción de las interneuronas relacionadas con la parvalbúmina en el hipocampo puede desempeñar un

papel importante en la fisiopatología del PICS y, que el tratamiento temprano con Fluoxetina, un agente antidepresivo, puede aliviar esta patología[367].

Con respecto a las terapias psicológicas son ventajosas para los pacientes críticamente enfermos con dificultades de adaptación, como ansiedad y tristeza. Para mejorar los resultados, es fundamental administrar estas terapias durante la estancia del paciente en UCI y las etapas tempranas de rehabilitación [289]. La TCC*,* centrada en el trauma, se considera el tratamiento no farmacológico de primera línea para la mayoría de los problemas psicológicos del PICS y el PICS-F[236,368]. Los programas de TCC tienen la ventaja de poder aplicarse a través de teléfonos inteligentes y aplicaciones informáticas y, por lo tanto, pudieron administrarse bajo las condiciones de la pandemia[369].

No obstante, a pesar de recibir terapia, las evaluaciones a largo plazo de las personas que han sobrevivido a su estancia en UCI revelan una incidencia persistente y significativa de consecuencias psicológicas un año después de la enfermedad crítica[370].

2. **Soporte nutricional:** La desnutrición es común en pacientes críticos debido al alto catabolismo y la disminución de la síntesis de proteínas, además de que muchos pacientes experimentan una ingesta y absorción nutricional inadecuadas. La participación del dietista-nutricionista para la evaluación e intervención nutricional es importante para garantizar que se cumplan los requisitos nutricionales durante la fase de recuperación[190]**.** Las directrices actuales recomiendan el soporte nutricional temprano para todos los pacientes al ingreso, lo que mejora los resultados clínicos y reduce la incidencia de PICS[371].

   Nuevas técnicas prometedoras se dirigen a la recuperación del PICS mediante la combinación de evaluaciones objetivas de masa magra corporal y metabólicas, así como nuevas intervenciones nutricionales y de ejercicio, que podrían aplicarse en un futuro[353,372,373]. Por ejemplo, se ha demostrado que las reservas de glucógeno muscular se agotan temprano durante la enfermedad crítica[353]. Esto es importante ya que la proteína muscular debe entonces ser degradada por el organismo para obtener energía una vez que se agotan las reservas de glucógeno. Se han

desarrollado nuevas tecnologías de ultrasonido que miden el contenido de glucógeno muscular y, cuando se combinan con intervenciones nutricionales apropiadas, pueden ayudar a restaurar la capacidad anabólica y reducir o revertir la pérdida muscular[374].

La desnutrición en los pacientes COVID-19 es frecuente. Rives-Lange et al[375] observaron desnutrición en pacientes con infecciones graves por COVID-19 con una frecuencia del 18% al ingreso en UCI, el 79% al alta de UCI y el 53% a los 3 meses después del alta de UCI. El Moheb et al[376] analizaron las complicaciones gastrointestinales en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 con una frecuencia del 74%, en comparación con el 37% en pacientes con SDRA no COVID-19.

Hasta ahora, no se ha determinado si la terapia nutricional influye directamente en los resultados del PICS en pacientes afectos de COVID-19. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la intervención nutricional combinada con ejercicio mejoró el estado nutricional y funcional a corto plazo[377]. Dado que la movilización a menudo está restringida en los pacientes COVID-19[378], puede ser necesario tener en cuenta las actividades físicas para evitar la sobrealimentación, pero proporcionando una cantidad adecuada de proteínas (> 1,0-1,2 gramos por kilo de peso) para prevenir la pérdida muscular en estos pacientes[379].

Suganuma et al[380] investigaron la asociación de la terapia nutricional en la fase aguda del COVID-19 grave con los resultados a largo plazo del PICS mediante un cuestionario enviado al año del alta de UCI. Se calculó la ingesta total de energía y proteínas durante la primera semana después del ingreso en UCI y se relacionó con la disminución en la calidad de vida según la escala EQ5D5L. La mala nutrición durante la primera semana se asoció con una disminución de la calidad de vida un año después, así como con un mayor riesgo de desarrollar PICS y otras afecciones posteriores (malestar, artralgias, mialgias, palpitaciones, alteraciones del sueño o debilidad muscular), que pueden contribuir a disminuir la calidad de vida.

3. **Mejorar el entorno de UCI:** El ruido elevado y la luz constante pueden causar insomnio, irritabilidad y delirio, aumentando las complicaciones post-UCI como el PICS. Medidas como la reducción del ruido, control de

la temperatura ambiente, optimización de la iluminación nocturna y aumento de la luz natural durante el día han demostrado ser efectivas[381].

4. **Otras intervenciones de apoyo:** Tecnologías como realidad virtual o la terapia narrativa también han demostrado beneficios psicológicos disminuyendo la depresión, ansiedad y TEPT en pacientes con PICS[382–386].

C) Diarios de UCI

Los pacientes de UCI con deterioro de la memoria pueden experimentar recuerdos dolorosos, alucinaciones recurrentes y delirios. El uso de diarios de UCI para documentar los eventos y el estado del paciente cronológicamente, las entradas de personal y miembros de la familia, sucesos de la vida del paciente o fotografías, ha sido validado en la mayoría de estudios realizados al respecto[190,387]. Los diarios de UCI son escritos por el personal médico, de enfermería, familiares o incluso el propio paciente. El médico o enfermero responsable determina si es adecuado realizar dichos diarios según el tipo de paciente; si se considera que el diario es útil, se explica el concepto al paciente y/o a su familia, y se iniciará después de obtener su consentimiento. El diario se entrega al paciente al alta de UCI.

Estos diarios ayudan a reconstruir los recuerdos de los pacientes, mejoran el bienestar y reducen síntomas como ansiedad o depresión[388–390] relacionados con el PICS y pueden funcionar como un instrumento completo para brindar apoyo y atención tanto al paciente como a su familia[210]. Sin embargo, su efectividad en reducir síntomas de TEPT es limitada, probablemente debido a diferencias en los tiempos de seguimiento y herramientas de evaluación[391].

Incluso durante la pandemia de COVID-19, los diarios de UCI mostraron tener efectos positivos al describir diariamente la condición del paciente y proporcionar mensajes de esperanza para la recuperación y los cuidados de enfermería[392]. Sin embargo, Liu et al[393] describieron que el diario de UCI sólo se utilizó en el 25% de los pacientes infectados con COVID-19, probablemente debido a las mayores cargas de trabajo[394].

También se dispone de páginas web como *icu-diary.org* para ofrecer la posibilidad de llevar a cabo un diario de UCI[395].

1.2.5.2. Intervenciones durante la transición de UCI a planta de hospitalización

En 2005, Chaboyer et al[396] propusieron el "Modelo de Atención Transicional de UCI" para abordar los desafíos a los que se enfrentan los pacientes al pasar de la UCI a la planta de hospitalización. Este modelo incluye atención continua antes, durante y después de la transferencia, liderada por "enfermeros de enlace" de UCI. Algunos estudios han demostrado que este modelo reduce el tiempo de estancia en UCI, los reingresos y la incidencia de PICS[397].

1.2.5.3. Intervenciones después de UCI

A) Clínicas de PICS:

Algunos países disponen de clínicas específicas para el seguimiento del PICS. Estas clínicas son centros especializados en el seguimiento y apoyo profesional de los supervivientes de UCI y sus familias[398]. Las clínicas post-UCI pueden ser útiles al ofrecer una educación adecuada sobre rehabilitación, buen estado nutricional o higiene del sueño[399]. Suelen estar lideradas por médicos o enfermeros y respaldadas por equipos multidisciplinares, y se enfocan en identificar y tratar los síntomas físicos, mentales y emocionales que afectan a los pacientes con PICS[400]. También aseguran una atención continua mediante evaluaciones regulares e intervenciones rápidas, ayudando a prevenir reingresos hospitalarios o en UCI.

Numerosos estudios muestran que estas clínicas han tenido éxito en varios países al abordar los problemas derivados de un ingreso en UCI[398,401,402]. No obstante, algunos estudios indican que su impacto en la salud mental y la calidad de vida de los supervivientes de UCI no siempre es significativo[403–405], surgiendo dudas con respecto al beneficio de este tipo de seguimiento. Algunos de los factores que podrían influir en estos hallazgos son la falta de organización, de recursos adecuados, de personal apropiado, así como de evidencia de alta calidad para establecer definiciones, métodos y herramientas de evaluación claros que estandaricen el diagnóstico y confirmen su efectividad, lo que destaca la necesidad de poner el foco de atención en la prevención y el reconocimiento temprano[406,407].

El reciente ensayo clínico PRaCTICaL, realizado en tres instituciones del Reino Unido, examinó la utilidad de las clínicas de seguimiento de UCI dirigidas por enfermeros en relación a la atención estándar (sin seguimiento). El programa no mostró eficacia ni rentabilidad de estos programas de seguimiento en los pacientes en el año posterior al alta de UCI, sin observar mejoras en su calidad de vida y resultando, además, muy costosos[408]. Sin embargo, presentó limitaciones, pues se incluyeron a todos los pacientes que requirieron ingreso en UCI y, el programa de seguimiento podría ser más efectivo para pacientes más gravemente enfermos o estancias más prolongadas. Además, la inclusión de este tipo de pacientes hace que los resultados no puedan generalizarse a otras poblaciones de pacientes no críticos. Por otro lado, el tamaño de muestra fue demasiado pequeño como para detectar cambios significativos en algunos resultados físicos y psicológicos.

En 2015, Jensen et al[409] realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para examinar los efectos del seguimiento tras un ingreso en UCI centrados en el paciente, es decir, la calidad de vida, la ansiedad, la depresión, el TEPT, la función física y cognitiva y la reincorporación laboral. Los resultados indicaron que las consultas de seguimiento sólo parecían reducir los síntomas del TEPT después del ingreso en UCI.

De la misma manera, después de la infección por COVID-19, se planteó que los pacientes necesitaban un seguimiento multidisciplinar para valorar el curso a largo plazo del PICS, identificar y abordar las necesidades clínicas de los supervivientes de COVID-19[410]. Pero, para poder llevarlo a cabo, se necesitan superar varias barreras, pues más de la mitad de los pacientes (y sus familias) no pueden ser evaluados debido a la dificultad para asistir a la consulta por su estado de salud o por dificultades técnicas[411], incluyendo la falta de financiación, la falta de espacio o los problemas para la identificación de pacientes apropiados[399].

B) Apoyo entre iguales

El apoyo entre iguales consiste en que los pacientes y supervivientes de UCI compartan experiencias, comprensión y apoyo emocional entre ellos[412]. Como una estrategia innovadora para tratar el PICS, este enfoque ayuda a reducir la ansiedad, mejora la calidad de vida y fortalece la confianza de los

pacientes en su recuperación[413,414]. Actualmente existen seis modelos principales de apoyo entre iguales[415]:

1. Clínicas de seguimiento de UCI.
2. Grupos basados en la comunidad: Involucra a grupos organizados donde las personas pueden compartir sus experiencias, ofrecer apoyo mutuo y aprender estrategias de afrontamiento. Este modelo de apoyo está integrado dentro de una comunidad definida, que podría ser geográfica (vecindario, ciudad, etc.) o basada en una identidad compartida (grupo de edad, personas con una afectación específica, etc.). Se aprovechan los recursos comunitarios existentes, como centros comunitarios, bibliotecas o negocios locales, para realizar las actividades de apoyo.
3. Grupos liderados por psicólogos: Son una herramienta valiosa para aquellas personas que buscan apoyo emocional, comprensión y estrategias para afrontar diversas situaciones difíciles derivadas del ingreso en UCI. Estos grupos ofrecen un espacio seguro y confidencial donde los participantes pueden compartir sus experiencias, sentimientos y preocupaciones con otras personas que están pasando por situaciones similares. La presencia de un psicólogo como líder del grupo asegura que las dinámicas sean saludables, se fomente el respeto y se ofrezca información y herramientas útiles que promuevan el bienestar emocional.
4. Programas de apoyo en línea: Estos programas ofrecen una alternativa a los grupos de apoyo presenciales, ya que se puede acceder desde cualquier lugar con conexión a internet y en el momento que sea más conveniente para cada persona. Los participantes pueden comunicarse a través de foros, chats o videoconferencias.
5. Grupos de apoyo dentro de UCI: Son un recurso emergente y valioso que busca brindar apoyo emocional y psicológico tanto a pacientes como a sus familiares. Aunque no son tan comunes como los grupos de apoyo externos, su importancia radica en la oportunidad de ofrecer consuelo y comprensión en un momento crítico y de alta vulnerabilidad. El personal médico y de enfermería de UCI proporcionará a pacientes y familiares la disponibilidad de participar en los grupos de apoyo dentro del hospital.
6. Modelos de mentoría entre iguales: Personas que han vivido la experiencia de ingreso en UCI brindan orientación, apoyo y esperanza a

otras que se enfrentan a circunstancias similares, ofreciendo una mejor comprensión y empatía ante la nueva situación. La relación suele ser mutuamente beneficiosa, ya que los mentores obtienen un sentido de propósito y satisfacción al ayudar a otros.

1.2.5.4. Manejo integral y multidisciplinar

El PICS afecta diferentes áreas de la vida de los pacientes, como la función física, la salud mental, la cognición y la nutrición. Por ello, su manejo requiere un enfoque integral que combine los esfuerzos de diversos profesionales, como médicos especialistas, enfermeros, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionales y trabajadores sociales. Este enfoque debe mantenerse en todas las etapas del cuidado, desde la recuperación hospitalaria hasta la atención en domicilio[416–418]. A largo plazo, se debe establecer el acceso a programas especializados y se debe involucrar a los médicos de Atención Primaria[419,420].

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico por parte de Jawa et al[185] que compara un paquete de cuidados de seguimiento específicos como: diarios para registrar las experiencias del paciente, folletos informativos sobre expectativas tras el alta y atención de seguimiento especializada a 1 y 3 meses después del alta frente a la atención estándar en UCI, y seguimiento de pacientes de UCI y sus cuidadores por su médico de Atención Primaria. La idea del proyecto es sentar las bases para realizar un ensayo pragmático multicéntrico, con un tamaño muestral grande, con supervivientes de enfermedades críticas y sus cuidadores, abriendo el camino hacia una mejor atención sanitaria a largo plazo.

Por tanto, se necesitan futuros estudios bien diseñados para comprender mejor los mecanismos subyacentes y las posibles intervenciones que puedan mejorar el PICS[179].

1.2.6. Síndrome Post-Cuidados Intensivos Familiar (PICS-F)

Cada año, más de 5 millones de pacientes son ingresados en UCI[421]. Durante la hospitalización, sus familiares a menudo experimentan síntomas psicológicos debido a que tienen que enfrentarse al ingreso de un familiar que

está gravemente enfermo y, en muchos casos, deben tomar decisiones médicas urgentes. Tras el alta, los familiares de los supervivientes de UCI soportan una carga significativa como cuidadores y personal de ayuda para las ABVD (comida, aseo y vestido), gestionando además otras actividades complejas (como la economía o el transporte) y coordinando la atención médica y otros servicios para múltiples comorbilidades médicas y psiquiátricas derivadas del ingreso en UCI.

Además, los familiares de los pacientes fallecidos en UCI pueden experimentar síntomas persistentes de duelo después de su pérdida. Estos factores pueden provocar en los familiares síntomas de ansiedad, depresión, TEPT, privación del sueño o duelo prolongado. Estos síntomas se conocen colectivamente como PICS-F[198,422,423]. Los síntomas psiquiátricos pueden clasificarse en depresivos, de ansiedad y relacionados con el estrés. Las personas que cumplen con todos los criterios del DSM-5 para algún trastorno pueden recibir un diagnóstico definitivo, mientras que si no cumplen todos los criterios o no se han presentado en la duración requerida deben ser seguidos cuidadosamente para determinar si estos síntomas remiten o progresan a un trastorno englobado en el DSM-5[424].

Recientemente, Kang et al[425] describieron un concepto integral de PICS-F: *"estar devastado por el trayecto de la enfermedad crítica en la familia".*

En resumen, el PICS-F puede describirse como un cambio muy importante en la vida familiar, que abarca cargas psicológicas, físicas y socioeconómicas que comienzan con el impacto emocional experimentado por la familia cuando el paciente ingresa en UCI.

1.2.6.1. Síntomas del PICS-F

La evaluación del PICS-F, en la mayoría de los estudios, se realiza a los 3 o 6 meses del alta del paciente de UCI, aunque el inicio de la evaluación, al igual que en el PICS-P, puede variar[426].

Los síntomas depresivos incluyen estado de ánimo triste, pérdida de interés (anhedonia), pérdida de apetito o de peso, cambios en el sueño, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, dificultad para concentrarse, lentitud o inquietud psicomotora y pensamientos suicidas. Los criterios para el trastorno depresivo requieren al menos dos semanas de estado de ánimo triste

o anhedonia y cuatro o más de los otros síntomas[424]. Los síntomas de ansiedad observados en el PICS-F incluyen preocupación excesiva, inquietud, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, sensación de tensión y alteraciones del sueño presentando, al menos, tres de los seis síntomas durante al menos 6 meses[424].

Los trastornos relacionados con el estrés se pueden subdividir en trastorno de estrés agudo, TEPT y trastorno de duelo prolongado. El trastorno de estrés agudo y el TEPT se distinguen por la duración de los síntomas después de la exposición a un evento traumático. Estos síntomas se dividen en tres grupos: intrusión (recuerdos recurrentes, sueños angustiantes relacionados con el trauma, disociación o flashbacks); evitación (de recuerdos internos y externos); cognición y estado de ánimo negativos (amnesia de la exposición, pensamientos negativos, culpa inapropiada, sentimientos negativos, anhedonia o desapego); e hiperactivación (irritabilidad, imprudencia, hipervigilancia, mayor respuesta de sobresalto, problemas de concentración o dificultad para dormir). En el trastorno de estrés agudo, los síntomas estarán presentes menos de un mes y en el TEPT más de un mes[426].

Durante la pandemia, Nosaka et al[427] destacaron la importancia de ofrecer apoyo a largo plazo a los familiares después del alta de UCI, dada la prevalencia de síntomas relacionados con el TEPT entre los familiares y cuidadores de pacientes graves de COVID-19.

Por otro lado, las familias de los pacientes fallecidos en UCI tienen mayor riesgo de experimentar un trastorno de duelo prolongado (también denominado duelo complicado o duelo complejo). En una revisión sistemática se identificó que factores asociados con un menor riesgo de duelo complicado eran la edad, el rechazo del tratamiento por parte del paciente y la participación en la toma de decisiones. Los factores asociados con un mayor riesgo eran vivir solo, ser pareja del paciente, fallecer intubado, una comunicación dificultosa y no haber tenido la oportunidad de despedirse[428]. Si bien los sentimientos de tristeza pueden estar presentes tanto en el duelo complicado como en la depresión, una característica diferencial entre ambos es que, en la depresión, los síntomas y los pensamientos negativos tienden a centrarse en el individuo, mientras que, en el duelo prolongado, el enfoque principal es la pérdida del ser querido[424,429].

La falta de sueño es frecuente en los familiares y cuidadores de pacientes de UCI[430,431]. Esta alteración en el sueño puede ser un síntoma aislado del PICS-F o estar en relación con otros síntomas psiquiátricos del PICS-F. Los criterios para el diagnóstico de insomnio son insatisfacción con la calidad o cantidad del sueño (dificultad para mantener el sueño, dificultad para iniciar el sueño o despertar temprano) al menos tres noches a la semana durante tres meses[424]. Esto puede deberse, entre otros factores, a la "inseguridad" económica derivada de un ingreso prolongado en UCI[432,433].

1.2.6.2. Prevalencia del PICS-F

El PICS-F afecta a entre el 20% y el 40% de los familiares de pacientes ingresados en UCI[426], aunque la prevalencia difiere entre el período peri-UCI (durante la hospitalización en UCI y hasta dos meses después del alta de UCI) y el período post-UCI (de dos a doce meses tras el alta de UCI). Durante el período peri-UCI, los síntomas de ansiedad y depresión son los más prevalentes, mientras que el TEPT y el duelo prolongado son más frecuentes en los meses siguientes al alta[432,434–438].

Los síntomas depresivos afectan a entre el 10% y el 35% de los familiares en el entorno peri-UCI y persisten en el 4% al 35% de los familiares de 3 a 12 meses después de la hospitalización en UCI[432,434–439]. La ansiedad es el síntoma más común durante el período peri-UCI, y afecta del 40% al 70% de los familiares[434,436,437], disminuyendo al 10% al 50% de 3 a 12 meses después del alta de UCI[432,434–436,438,439]. Si bien el trastorno de estrés agudo no se notifica con tanta frecuencia en los estudios de familiares de pacientes adultos de UCI, los datos limitados disponibles en la actualidad sugieren que afecta del 29% al 89%[440,441]. La prevalencia del TEPT en familiares de supervivientes o fallecidos en UCI oscila entre el 30% y el 55%[432,434–436,439]. El duelo prolongado afecta del 5% al 45% de los familiares de fallecidos en UCI [434,438].

La mala calidad del sueño aparece en aproximadamente del 50% al 65% de los familiares, tanto en entornos peri-UCI como post-UCI, lo que resulta en un deterioro cognitivo adicional que afecta al funcionamiento diario de estas personas[430,431]. La prevalencia del insomnio debido al PICS-F no está bien documentada en la literatura, quizás debido a la multitud de afecciones

(depresión, ansiedad, trastorno de estrés agudo y TEPT) que también pueden presentarse con alteraciones del sueño[431,442].

1.2.6.3. Factores de riesgo del PICS-F

Los factores de riesgo para el PICS-F se pueden dividir en tres categorías: relacionados con el paciente, relacionados con la familia y relacionados con el ingreso hospitalario[443]. Asimismo, pueden variar según el período en que se realiza la evaluación del PICS-F (durante la estancia en UCI, después del alta de UCI y después del alta hospitalaria)[426].

Los factores relacionados con el paciente juegan sólo un pequeño papel en el desarrollo de PICS-F, según los hallazgos del estudio RECOVER[444]. Entre los que se asocian con un mayor riesgo de PICS-F se incluyen afecciones de salud física o mental preexistentes, gravedad de la enfermedad durante la hospitalización y deterioros físicos y cognitivos a largo plazo después de la hospitalización en UCI[443,445]. No se ha encontrado, sin embargo, que ser familiar de un fallecido sea un factor de riesgo para el desarrollo de PICS-F[443]. Una posible explicación podría ser el alivio de la carga del cuidador, factor de riesgo independiente para el PICS-F[443,444].

Del mismo modo, la relación entre la edad y el desarrollo del PICS-F es controvertida. Los familiares de personas más jóvenes hospitalizadas en UCI tienen un mayor riesgo de PICS-F[443,446]. La razón de esto no está clara; una posible explicación es que tienen mayores dificultades para sobrellevar la enfermedad crítica de un paciente joven[443]. Sin embargo, también tienen un mayor riesgo de PICS-F familiares de supervivientes mayores[443,447], debido a una mayor carga del cuidador, pues las personas mayores tienen más probabilidades de necesitar más ayuda en las ABVD tras el alta[443,447].

Los factores de riesgo relacionados con los familiares incluyen el sexo femenino, la edad más joven y la presencia de enfermedades mentales antes de la hospitalización del paciente en UCI[434,443,448]. Los factores que aumentan el riesgo de la carga del cuidador también elevan el riesgo de PICS-F[449], como residir con el paciente, tener una relación familiar cercana (cónyuge, pareja, padres), ofrecer apoyo importante con las ABVD al paciente, tener un apoyo social limitado y un nivel socioeconómico más bajo[443,450]. También se identificó que los familiares en los que se objetivó altos niveles de estrés antes de la

hospitalización tenían un mayor riesgo de desarrollar PICS-F[450]. Curiosamente, se observó que tanto los niveles de educación altos como bajos eran factores de riesgo[443]. La razón de esto se desconoce; sin embargo, se puede considerar que aquellos con niveles más bajos de educación a menudo tienen menos recursos financieros y sociales, lo que podría aumentar el riesgo. A su vez, una interrupción de la rutina y el estilo de vida después del alta se ha identificado por separado como un factor de riesgo[451], al que pueden enfrentarse aquellos con niveles de educación más altos. Finalmente, la ausencia de esperanza de mejora en el resultado del paciente y no haber experimentado previamente un ingreso en UCI también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar PICS-F[443].

Los factores relacionados con el hospital incluyen la calidad percibida de la comunicación del personal con la familia, así como de la atención al paciente. Las percepciones de una comunicación poco clara e inconsistente con el personal sobre el plan de tratamiento, la imposibilidad de hacer preguntas y el déficit en la calidad de la atención aumentan el riesgo de PICS-F y pueden llevar a los familiares a sentir que no son un miembro activo en el cuidado del paciente[443,452].

Algunos de los factores relacionados con el sistema de atención médica son potencialmente modificables, como las horas de visita limitadas en UCI, la percepción recibida por el paciente de tener una muerte cercana o las habilidades de comunicación de los médicos de UCI[443,452].

Debido a la reciente pandemia, ha habido un interés significativo en la relación entre la enfermedad por COVID-19 y el PICS-F. Si bien los estudios actuales y futuros continuarán examinando esta relación, los hallazgos preliminares sugieren que la enfermedad COVID-19 también es un factor de riesgo para el desarrollo del PICS-F[443,453] debido al distanciamiento de los seres queridos o la dificultad de acompañamiento en caso de duelo[454], pero los efectos a largo plazo (más allá de los 12 meses) siguen estando poco estudiados[427].

1.2.6.4. Prevención y manejo del PICS-F en UCI

Los enfoques para prevenir y manejar el PICS-F[455–457] continúan siendo motivo de estudio y, en términos generales, se pueden dividir en atención intra-UCI y post-UCI.

En un reciente ECA realizado en una UCI de un hospital universitario de Noruega [458], se evaluaron una serie de medias resumidas en 4 pasos creando un modelo de seguimiento denominado "El Camino del Cuidador" que incluye: 1) identificación de las necesidades y preocupaciones de los familiares mediante una herramienta de evaluación y una conversación con un enfermero de UCI en los primeros días de estancia, 2) tarjeta de identificación al salir de UCI, 3) llamada telefónica tras el alta del paciente, y 4) una conversación de seguimiento en los tres meses siguientes al alta. En los pacientes aleatorizados a esta intervención se objetivó una reducción de síntomas relacionados con el PICS.

Una revisión de expertos realizada en 2017 examinó 450 estudios sobre atención centrada en la familia y desarrolló las Guías para la Atención de Familias en UCI neonatal, pediátrica y de adultos de la SCCM[455]. Hubo 4 recomendaciones para el manejo y la prevención del PICS-F: UCIs abiertas, inclusión de familiares en la “cultura” de UCI, diarios de UCI y participación de los familiares en el cuidado del paciente.

Las **UCIs abiertas** aumentan la presencia de familiares al ofrecer horarios de visita más flexibles, permitir la entrada de más familiares, facilitar reuniones diarias, permitir que los familiares estén presentes mientras se realizan las tareas habituales y crear espacios en UCI que satisfagan mejor las necesidades de sueño y confort. Varios estudios demostraron que los horarios de visita flexibles disminuyeron la depresión y ansiedad de los familiares y mejoraron la satisfacción con la atención recibida[459]. Esta mejora en los resultados probablemente se debe a una mejor comunicación entre el equipo y los familiares, una mayor proximidad al paciente y un mayor apoyo percibido por el cuidador[459].

Presenciar procedimientos realizados por el personal de UCI puede ayudar a los familiares a sentirse más incluidos en la **“cultura” de UCI**. Jabre et al[359] demostraron que familiares que presenciaron la reanimación cardiopulmonar (RCP) del paciente tuvieron menos síntomas de TEPT y depresivos a los tres y doce meses. Una posible explicación es que permitir que los familiares estén cerca de su ser querido facilita el proceso de duelo y previene el duelo patológico[359]. Otros ejemplos de cómo involucrar a los familiares en el cuidado del paciente incluyen rondas centradas en la familia, participación en el cuidado al final de la vida, un entorno seguro para que las familias expresen sus

preocupaciones, acceso de los familiares a la información médica y participación en el cuidado de su familiar a pie de cama[460–463]. Una revisión sistemática mostró que las UCIs que fomentaban la participación activa de los familiares tenían menos probabilidades de desarrollar depresión, ansiedad y TEPT[464].

También se ha demostrado que realizar **diarios de UCI** disminuye los síntomas de ansiedad, depresión y TEPT en los familiares[465,466]. En los últimos años se ha examinado la eficacia de los diarios de UCI, no sólo para los pacientes, sino también para sus familias[436,465,467–469] y, algunos de ellos, mostraron una disminución significativa del TEPT en los cuidadores[436,468,469], pues al escribir los eventos y experiencias diarias, pueden mantener relatos más objetivos de lo que ocurrió, dándoles una sensación de control. Sin embargo, estudios como el de Barreto et al[470] no mostraron diferencias en la incidencia del TEPT en las familias.

Por otro lado, los miembros del personal sanitario también pueden leer los diarios, mejorando aún más la comunicación al tener acceso a la información para futuras reuniones familiares[465].

Como ya se ha mencionado, las familias necesitan recibir y comprender información precisa sobre el diagnóstico, la atención planificada y el pronóstico del paciente. Un ECA investigó si proporcionar un **folleto de información familiar** disminuía la ansiedad y la depresión de las familias durante la estancia en UCI[471,472] y concluyó que mejoraba significativamente la comprensión de las familias sobre el diagnóstico y el tratamiento, además de la satisfacción familiar.

Otros recursos que han demostrado ayudar a manejar el PICS-F intra-UCI son la **TCC** y el **entrenamiento en el manejo del estrés**[473,474]. Un estudio reciente evaluó el entrenamiento de conciencia de las sensaciones durante tres días en UCI observando que mejoraba la conciencia de las sensaciones corporales y podría disminuir la respuesta simpática al estrés, lo que resulta en mayor relajación[473]. Además de disminuir el estrés, este entrenamiento pareció reducir los síntomas depresivos del PICS-F después del alta de UCI[473]. Otro estudio valoró la TCC administrada a través de una aplicación de salud mental. En comparación con el grupo de control, los familiares que usaron la aplicación tuvieron una disminución significativa en la gravedad de los síntomas de ansiedad, depresión y relacionados con el TEPT[474]. Estos estudios muestran el

potencial de los tratamientos psicológicos para los familiares mientras su ser querido está en UCI.

Por otro lado, en muchos hospitales existe la figura de los "**facilitadores de comunicación"**, enfermeras y trabajadores sociales capacitados para mejorar la comunicación entre el equipo de UCI y la familia, que participan en las reuniones informativas y sirven como puente para la comunicación entre los familiares y el médico. Además, se puede proporcionar un seguimiento de 24 horas a las familias después del alta del paciente de UCI[475]. Curtis et al[476] realizaron un ECA en EE.UU. que examinó la utilidad de los facilitadores de comunicación en UCI y descubrieron que podrían estar asociados con una disminución de los síntomas depresivos familiares a los seis meses después del alta de UCI. Otros estudios[477,478], aunque no evidenciaron disminución de ansiedad, depresión o TEPT, mostraron que la participación de una enfermera en las reuniones con familiares y la evaluación de los síntomas psicológicos de las familias tras el alta de UCI fue considerada positiva por las familias.

1.2.6.5. Prevención y manejo del PICS-F post-UCI

Existe poca evidencia que respalde intervenciones post-UCI específicas, ya sea en el manejo o la prevención del PICS-F[407,457], lo que destaca la necesidad de más investigaciones al respecto. Asegurar que los familiares tengan acceso al apoyo y los recursos que necesitan, como los servicios de atención médica domiciliaria, es esencial, especialmente para los familiares de los pacientes que han desarrollado deterioros cognitivos, psicológicos o funcionales[457].

La detección precoz de ansiedad, depresión y síntomas relacionados con el trauma es un componente clave para prevenir y manejar el PICS-F. Actualmente, no se han creado pautas sobre la detección de síntomas relacionados con el PICS-F en cuidadores ni herramientas específicas para evaluarlo. Sin embargo, se recomienda el uso de métodos de detección estandarizados y ampliamente aceptados para la depresión (Inventario de Depresión de Beck; Cuestionario de Salud del Paciente-9)[479,480], la ansiedad (Escala de Ansiedad Generalizada)[481], el TEPT (la Prueba de TEPT de Atención Primaria)[482] y la privación del sueño (Escala de Somnolencia de Epworth)[483], así

como posibles factores psicosociales que podrían empeorar los síntomas del PICS-F[444,457].

La **Escala de Zarit** o el Índice de Sobrecarga del Cuidador de Zarit[484] es un instrumento muy utilizado en nuestro medio para medir la sobrecarga del cuidador al atender al paciente (Anexo 7). Consta de 22 ítems con una puntuación de 0 a 4. El rango de puntuación total se sitúa entre 0 y 88 y, cuanto más alto sea el total de puntos obtenido por el cuidador, mayor es el nivel de afección que presenta. Una puntuación menor de 46 puntos indica ausencia de sobrecarga, de 47-55 puntos indica sobrecarga leve y más de 55 puntos, sobrecarga intensa. Por tanto, si se identifican factores de riesgo o se objetiva algún síntoma, se debe proporcionar psicoeducación y remitir al especialista para valoración[457].

Por otro lado, la SCCM ha desarrollado **recursos on line** para cuidadores y pacientes[485]. Describe cinco áreas a abordar en el entorno post-UCI: medicamentos y errores comunes, citas de seguimiento, pruebas de seguimiento, material necesario e información sobre qué hacer si tienen dificultades en casa[486]. En *Healthtalk.org* hay un espacio donde se comparten historias y experiencias personales relacionadas con el cuidado de personas con una enfermedad crítica[487].

Además, algunos estudios recientes sugieren que las **entrevistas de seguimiento** dirigidas por enfermeras con pacientes y familiares después del alta pueden ser útiles. Uno de estos estudios se centró en el funcionamiento y el bienestar familiar en ambientes con un familiar gravemente enfermo[488]. El grupo que tuvo seguimiento demostró una mejora significativa en el funcionamiento familiar y la calidad de vida relacionada con la salud[488]. Las clínicas de supervivientes de UCI también pueden ser otro recurso para los familiares[489,490].

También se ha descrito el apoyo a la atención al duelo mediante las **cartas de condolencia** o "folletos de duelo" para familiares de pacientes fallecidos en UCI[491,492]. Kentish et al[491] demostraron que las cartas de condolencia escritas a mano enviadas por médicos y enfermeras quince días después de la muerte del paciente podrían provocar un aumento de los síntomas de depresión y TEPT en las familias, pero no se evaluó el estado psicológico de los familiares en el momento en que recibieron la carta. Lautrette et al[492] demostraron que el uso de un folleto sobre el duelo en la conferencia sobre el final de la vida en UCI podría

ser útil para reducir los síntomas de ansiedad, depresión y TEPT en las familias. Aunque otros estudios concluyen que la evidencia descrita al respecto es muy limitada y se necesitan más estudios sobre la atención del duelo para sacar conclusiones relevantes[493]. Nancy et al[494] demostraron que la estrategia de apoyo de "*tres pasos"* para las familias, incluida una reunión para preparar a los familiares para la muerte inminente, una visita a UCI para brindar apoyo presencial y una reunión después de la muerte del paciente para ofrecer condolencias podría ser útil para reducir los síntomas de duelo prolongado en las familias.

Muchas de estas intervenciones que se consideran útiles en la prevención de PICS-F mejoran la comprensión y la satisfacción de las familias y crean una buena comunicación entre los sanitarios y las familias. Sin embargo, es posible que no funcionen para todas las familias, ya que podrían desencadenar recuerdos dolorosos. Asimismo, es importante destacar que la eficacia de una sola intervención es limitada y que el proceso de recuperación del paciente también juega un papel en el estado psicológico de la familia[495].

Por lo tanto, la prevención del PICS-F requiere un conjunto continuo de intervenciones multifacéticas y/o multidisciplinarias para el paciente y sus familias desde su estancia en UCI hasta después del alta[496]. Las recomendaciones publicadas por la SCCM en 2007 y 2017 ayudan a mejorar el estado psicológico de las familias[455,460] aunque se necesita más investigación al respecto para establecer recomendaciones firmes para la prevención y el tratamiento de PICS-F.

1.2.6.6. Poblaciones especiales de PICS-F

Las características relacionadas con el paciente o ciertos subtipos de enfermedades de los pacientes pueden aumentar el riesgo de PICS-F o afectar en su presentación clínica. Algunos ejemplos son familiares de supervivientes de COVID-19, pacientes pediátricos y pacientes jóvenes con enfermedad mental grave preexistente. Es importante reconocer estas poblaciones únicas y sus distintas experiencias.

A) Infección por COVID-19:

En el pico de la pandemia, hasta 30.000 personas[490] requirieron cuidados de UCI en EE.UU., experimentando una hospitalización prolongada secundaria

a la infección por COVID-19. Estas hospitalizaciones en UCI se complicaron con frecuencia por los procedimientos requeridos, incluido el soporte ventilatorio, el ECMO o la necesidad de traqueostomía[426]. Durante la pandemia, los familiares tuvieron que tomar decisiones sobre la actitud a seguir, lo que resultó en un importante estrés psicológico[225]. Al igual que otros supervivientes de UCI, los supervivientes por COVID-19 también experimentan síntomas a largo plazo, que pueden incluir alteraciones cognitivas, psiquiátricas y físicas[497], pero con una prevalencia mayor (por encima del 50%). Los problemas de memoria afectan hasta el 50% al 70% de las personas con COVID-19 grave[498–500], y los datos preliminares sugieren que la prevalencia del PICS-F es de aproximadamente del 20 al 33%[406,426]. Debido a las exigentes medidas de seguridad y las visitas restringidas durante la pandemia, los familiares se enfrentaron a diferentes situaciones, incluidas las visitas limitadas, la incapacidad para participar en el cuidado de sus familiares debido a las precauciones de aislamiento, la información médica vía telefónica en lugar de cara a cara o la imposibilidad de despedirse de los seres queridos que fallecían. En un estudio reciente, más del 60% de los familiares de pacientes en UCI con COVID-19 manifestaron que los protocolos de distanciamiento físico impactaron negativamente en su bienestar[501]. Debido al distanciamiento social, muchas personas tuvieron acceso limitado a los programas de ayuda, lo que contribuyó aún más a la angustia del cuidador[370].

Por tanto, los desafíos propios de la pandemia aumentaron el estrés psicológico, complicaron el proceso de duelo y limitaron el apoyo social.

B) Trastornos psiquiátricos previos:

Se ha identificado que los trastornos psiquiátricos preexistentes en los pacientes son un factor de riesgo para el PICS-F[443]. Los pacientes con enfermedades mentales graves, particularmente trastornos psicóticos, pueden experimentar desigualdades en la atención recibida, lo que puede poner a sus familias en mayor riesgo de PICS-F[502]. Los pacientes con trastornos psiquiátricos preexistentes también tienen un mayor riesgo de delirio, lo que puede resultar en un comportamiento desorganizado y mayor ansiedad o agitación. Presenciar estos síntomas y el manejo de los mismos puede ser difícil para los familiares[502].

Cuando estos pacientes requieren cuidados de UCI, el tratamiento domiciliario crónico, incluidos antidepresivos y antipsicóticos, con frecuencia se reducen o se suspenden debido a la presencia o el riesgo de alteración del estado mental, potenciales interacciones farmacológicas o la incapacidad del paciente para tomar medicamentos por vía oral[503,504]. Esto puede dar lugar a exacerbaciones o desequilibrios de sus trastornos psiquiátricos, pudiendo resultar estresante para los familiares que lo presencien. Por tanto, se recomienda una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios en estos casos, una valoración temprana por Psiquiatría y el reinicio de los medicamentos cuando sea apropiado.

1.3. LA CONSULTA POST-UCI

1.3.1. Definición

La consulta post-UCI es una forma de ayudar a repasar el curso clínico e identificar las complicaciones comunes de la enfermedad crítica tanto para los pacientes como para los cuidadores. Un cuidador de un paciente ingresado en UCI describía así lo importante que fue para su familiar la visita a la consulta tras el alta hospitalaria:

"Ella (la sobreviviente de la UCI) se reunió con su médico de cuidados críticos hace unas dos o tres semanas. Fue increíble que él (el intensivista) hiciera esto. Pasó aproximadamente dos o tres horas con ella, revisó su expediente médico, la llevó a recorrer la UCI, le presentó a las enfermeras que la cuidaron, le mostró su habitación y la ayudó a entender por qué pudo haber tenido algunas de esas alucinaciones... Sí, me sorprendió que su médico de UCI le dedicara este tiempo. ¿Y sabes qué? ¿Por qué debería sorprenderme? Esto debería ser parte del proceso. Debería ser una visita obligatoria"[505–507].

La enfermedad crítica puede modificar la trayectoria vital de pacientes ingresados en la UCI y resultar en una experiencia traumática para ellos y para su familia[226,508]. Por ello, uno de los retos actuales de la Medicina Intensiva es promover una atención continua a largo plazo, que traspase los límites de la UCI y del hospital, mediante un seguimiento en las clínicas o consultas post-UCI, según la capacidad y los recursos de cada unidad[509]. Con una adecuada prevención, detección y seguimiento, podemos minimizar la aparición de síntomas y signos relacionados con el PICS, tanto en pacientes como en familiares o cuidadores principales[225,510].

A medida que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes críticamente enfermos ha disminuido en los últimos treinta años de forma significativa, el interés se ha desplazado hacia la morbilidad a largo plazo y los resultados tras el alta hospitalaria[511]. El aumento de la supervivencia en la UCI ha llevado a un aumento de la población, incluidos los familiares de los pacientes, que sufren las consecuencias a largo plazo de una enfermedad crítica[248,490]. Así, más de la mitad de los supervivientes de la UCI presentarán PICS al menos tres meses después de la hospitalización[193,287].

La consulta post-UCI es una estrategia de seguimiento diseñada para evaluar y gestionar las secuelas del PICS. Su objetivo principal es proporcionar un enfoque integral para la atención de los pacientes después del alta de la UCI, promoviendo la rehabilitación física, el bienestar psicológico y la recuperación cognitiva. Este modelo de atención se ha mostrado eficaz en la reducción de complicaciones a largo plazo y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes[505,512].

Durante la consulta, se realiza una evaluación integral que abarca aspectos médicos, psicológicos y sociales. Se realiza una revisión de la hospitalización, del tratamiento crónico del paciente, de los antecedentes personales y la situación basal previa, se analiza la calidad de vida tras el alta hospitalaria, las constantes vitales del paciente en el momento de la consulta, se realiza una exploración física básica, incluyendo peso y talla, y se intentan detectar mediante cuestionarios y test validados, posibles deficiencias cognitivas, físicas o de salud mental. Además, se abordan temas como la nutrición, la reincorporación laboral o la calidad del sueño. Este enfoque multidisciplinar es fundamental para ofrecer una atención completa[509] estableciéndose, en base a los resultados obtenidos, los criterios de derivación a otros especialistas, como Rehabilitación, Neumología, Salud Mental o Endocrinología, entre otros. El objetivo será la reincorporación del paciente a su vida previa lo más precozmente posible[513].

La SCCM y la Organización de Recuperación Aguda Crítica (CAIRO) han publicado declaraciones de consenso que proporcionan orientación sobre la predicción e identificación de deterioros a largo plazo después de una enfermedad crítica[198,286,514]. No existe una forma de actuar estándar en la atención post-UCI y actualmente no hay pautas establecidas que guíen cómo deben estructurarse las clínicas post-UCI en términos de profesionales, tipo de pacientes, momento y duración del seguimiento o criterios para la derivación a especialistas[192], por lo que existe una gran variabilidad entre ellas. Las guías actuales recomiendan que el seguimiento comience de cuatro a ocho semanas después del alta, o desde el diagnóstico de la enfermedad para aquellos pacientes que no fueron hospitalizados, y continúe a intervalos de tres meses según sea necesario[515,516], aunque esto variará en función de los recursos disponibles de cada centro. Pero, a pesar de la falta de pautas estandarizadas

sobre el mejor modelo de prestación de atención a través del cual realizar estas evaluaciones, continúan realizándose esfuerzos para colaborar y aprender de las clínicas existentes, establecer mejores prácticas y realizar investigaciones en esta área[517].

Una reciente revisión Cochrane sobre los servicios de seguimiento de la UCI no encontró evidencia suficiente para determinar si alguno de ellos es efectivo para abordar las necesidades de salud de los supervivientes de la UCI[407]. Sin embargo, esta revisión se basó sólo en cinco estudios, con gran variación en los modelos de prestación de salud y, además, fue anterior a una etapa de intensa expansión de los servicios clínicos post-UCI debido a la pandemia de COVID-19. El resultado medido más comúnmente entre estos cinco estudios fue la mortalidad por todas las causas, con sólo una certeza moderada de que un servicio de seguimiento no afecta significativamente a la mortalidad. Para todos los demás resultados medidos (calidad de vida relacionada con la salud, depresión y ansiedad, TEPT, función física, función cognitiva, capacidad para regresar al trabajo o la educación) no hubo evidencia suficiente para sacar ninguna conclusión con respecto a la eficacia clínica de dicho seguimiento (certeza baja o muy baja).

Por otro lado, la implementación de las consultas o clínicas post-UCI varía ampliamente entre países. El Reino Unido fue uno de los primeros países en desarrollar servicios post-UCI, y el “principio de atención de recuperación y rehabilitación post-hospitalaria” está integrado en las pautas de atención nacionales, considerándose un estándar de calidad de UCI incluido en el plan de formación de los residentes [515]; alrededor del 50% de las UCI tienen clínicas o consultas post-UCI[518].

En otros países, la atención post-UCI está más centrada en la Atención Primaria, existiendo una estrecha colaboración entre el hospital y los médicos de familia [405] o en clínicas o consultas hospitalarias de seguimiento post-UCI específicas[403], como ocurre en EE.UU., Canadá, España, Austria, Australia, India, Argentina y otros, pero en ninguno de ellos el seguimiento post-UCI está estandarizado como parte de la atención tras el alta hospitalaria. El modelo elegido dependerá de los recursos disponibles y de la infraestructura del sistema de salud.

En España, en la mayoría de las UCIs, sobre todo pediátricas, se ha puesto en marcha en los últimos años una consulta dedicada a la detección y seguimiento del PICS. Esta iniciativa se enmarca dentro del *Programa de Humanización en los Cuidados Intensivos* y cuenta con un equipo multidisciplinar coordinado por la UCI para tratar a estos pacientes y sus familiares y su estructura dependerá de las características y posibilidades de cada área sanitaria[226]. Además, la financiación y apoyo para el seguimiento de estos pacientes tampoco están definidos y, en ocasiones, podrá verse limitado[505].

1.3.2. La consulta post-COVID-19

Antes de la pandemia de COVID-19, diferentes estudios habían descrito las secuelas tras el ingreso por SDRA, notificando una proporción significativa de pacientes supervivientes con secuelas físicas, psicológicas y mentales en los primeros meses de recuperación[519]. Décadas de investigación sobre las necesidades y los modelos de atención para pacientes con PICS proporcionan un marco para el desarrollo de consultas o clínicas post-UCI que aborden las necesidades de los supervivientes de COVID-19. Adaptar el marco actual de los modelos de clínicas post-UCI a las necesidades únicas de la población de pacientes de la UCI post-COVID-19 es fundamental[520].

La llegada de la pandemia COVID-19 provocó un aumento del número de pacientes críticos que precisaron ingreso en UCI por neumonía grave lo que multiplicó las secuelas provocadas por una estancia prolongada en UCI, el SDRA, el empleo de terapias agresivas, como la pronación[521], y las propiamente derivadas del virus, describiéndose alteraciones psicológicas y neurocognitivas únicas en estos pacientes hasta dos años después de la infección por SARS-CoV-2[522]. Se ha descrito que casi el 20% de los pacientes no regresará a su estado de salud habitual dentro de las tres semanas posteriores a la infección[192]. En un estudio realizado en China, aproximadamente el 75% de los supervivientes que habían sido hospitalizados con COVID-19 tenían al menos un síntoma persistente seis meses después de la enfermedad aguda[523].

Estos pacientes pueden experimentar gran variedad de secuelas, relacionadas con su condición crítica (PICS) o con la infección por SARS-CoV-2 (síndrome de COVID prolongado), pudiendo haber en muchos casos una superposición de los síntomas[524]. Diferentes estudios sobre las secuelas post-

agudas de la infección por COVID-19 indican que la fatiga, la disnea, la tos, el dolor de cabeza, la pérdida del gusto o el olfato y los deterioros cognitivos o de salud mental se encuentran entre los síntomas más comunes[408,525]. En respuesta a la población de supervivientes de COVID-19 que experimentan una amplia gama de síntomas complejos y multifactoriales en la salud física, cognitiva y mental, la OMS ha abogado por un enfoque multidisciplinar para apoyar a estos pacientes en su recuperación[526], así como para la evaluación y el manejo de los síntomas descritos después de la infección por COVID-19[417].

Además, esta nueva realidad ha motivado que en algunos hospitales se hayan creado distintas herramientas para el seguimiento de estos pacientes tan complejos[527], habiéndose diseñado para ello circuitos específicos, así como la especial implicación del Grupo de Trabajo español "Ítaca" (Grupo de Colaboración y Trabajo para la Prevención, Diagnóstico, Seguimiento y Tratamiento de pacientes con PICS), lanzando el estudio CORONAPICS a nivel nacional para describir las características del PICS en supervivientes de la pandemia COVID-19, entre otros objetivos.

El seguimiento para abordar las secuelas pulmonares en estos pacientes no está claro en términos de pruebas diagnósticas, posibles terapias o cuál es el momento ideal para realizarlo. La Sociedad Europea de Aparato Respiratorio y la Sociedad Torácica Americana coordinaron un grupo de trabajo internacional que sugirió una evaluación de la función respiratoria, la capacidad de ejercicio y una evaluación psicológica a las 6-8 semanas desde el alta[528], sin embargo, otros estudios sugieren un tipo de seguimiento diferente[529,530]. Huang et al[523] sugirieron que la atención posterior al alta debe proporcionarse seis meses después del inicio de los síntomas, especialmente en los pacientes que requirieron soporte respiratorio (invasivo o no invasivo).

Las consecuencias a largo plazo de la infección grave por COVID-19 aún son en gran parte desconocidas, pero sí se han analizado la presencia de factores de riesgo conocidos para el PICS y las distintas circunstancias de la pandemia. Por ejemplo, el aislamiento social (debido a las restricciones de visitas), las limitaciones a los servicios de rehabilitación, la mayor necesidad de sedación y bloqueo neuromuscular, y las estancias y la inmovilidad más prolongadas, combinados con la hipoxemia y la coagulopatía, agravan el riesgo neuropsiquiátrico y el proceso de recuperación después de la

hospitalización[417,531]. Por tanto, estos hallazgos también podrían ayudar en futuras investigaciones sobre la historia natural de las secuelas de la infección por SARS-CoV-2 y los posibles beneficios de las intervenciones terapéuticas[532]

Por otro lado, la incapacidad para asistir físicamente a una consulta o clínica post-UCI en el período post-hospitalario se ha identificado durante mucho tiempo como una barrera para la atención post-UCI adecuada[399]. La pandemia de COVID-19 introdujo la implementación de la telemedicina para proporcionar atención médica post-hospitalaria. Los supervivientes de enfermedades críticas podían así beneficiarse de dicha atención, ya que a menudo la atención presencial se complicaba por la distancia desde el hogar hasta los hospitales, la debilidad física o la dependencia de otros[533–535]. Por tanto, la telemedicina brinda la oportunidad de llegar a los pacientes en un momento vulnerable y ofrecer el asesoramiento, la orientación, la identificación de problemas y la resolución de los mismos en una población de alto riesgo[513]. Actualmente, están en curso nuevas investigaciones sobre cómo se puede aprovechar la telemedicina para mejorar la atención post-UCI[536].

1.3.3. El equipo multidisciplinar

Los enfoques de un equipo multidisciplinar para evaluar y abordar los problemas después del alta hospitalaria se inspiran en la atención en equipo que los pacientes reciben todos los días en la UCI. El control de síntomas específicos, el manejo del tratamiento crónico, la coordinación de la atención, la educación de los pacientes y las familias y la transición del seguimiento a Atención Primaria son algunos elementos comunes de una consulta post-UCI[505].

En centros con recursos limitados, el médico puede llevar a cabo un modelo de "rueda y radios", examinando y derivando a los pacientes a los especialistas que sean necesarios. En modelos más integrales, con más recursos y con presencia de clínicas post-UCI, se intenta proporcionar tanta atención especializada como sea posible dentro de la propia clínica[490,537]. Así, según las posibilidades de cada centro hospitalario, cada UCI y cada área sanitaria, los equipos multidisciplinares que constituyen las consultas post-UCI están formados por diferentes especialistas[514], siendo el **médico intensivista** el coordinador principal de la consulta y el que realiza las derivaciones que considera necesarias. En algunos centros, las UCIs pueden ser responsabilidad

de anestesistas, especialidades quirúrgicas o médicas, por lo que estos especialistas serán los coordinadores de las consultas post-UCI.

El papel del personal de **enfermería** en los equipos de consultas post-UCI varía mucho según los centros. Puede incluir desde la atención directa del paciente en el entorno ambulatorio y una primera valoración de los problemas hasta evaluaciones propias de enfermería, como una breve historia clínica, revisión de problemas médicos, complicaciones médicas derivadas de la estancia en UCI, signos vitales y síntomas al inicio de la visita. Estas evaluaciones suelen durar aproximadamente 10-15 minutos y, al finalizar, el personal de enfermería puede proporcionar consejos o material específico para el paciente según sus necesidades, incluso derivar a especialistas médicos según los exámenes de detección estándar realizados [538].

Por otro lado, los **farmacéuticos clínicos** juegan un papel cada vez más importante en las UCIs, y también se han convertido en un integrante clave de la atención post-UCI. Los supervivientes de enfermedades críticas experimentan múltiples situaciones durante su enfermedad y su recuperación y tienen un alto riesgo de eventos adversos por fármacos. Algunos de los medicamentos iniciados en la UCI se han asociado con delirio, deterioro cognitivo y debilidad neuromuscular y, a menudo, se continúan después con indicaciones poco claras[539]. Los farmacéuticos pueden hacer una valoración integral del tratamiento, identificar aquellos fármacos que pueden no estar indicados, detectar interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas, controlar la dosificación según la función renal y hepática e identificar barreras para la adherencia a la medicación, proporcionando herramientas como horarios establecidos para las tomas o el uso de pastilleros. Además, pueden encontrar las opciones más rentables para medicamentos crónicos, reduciendo así los costes[540].

El servicio de **Endocrinología y Nutrición** también puede formar parte del equipo multidisciplinar para el manejo de la probable desnutrición tras el ingreso en UCI debido a diferentes factores, como una nutrición oral deficiente por falta de apetito, disfagia, cambios en el olfato y el gusto, debilidad física, barreras psicológicas e incluso la falta de reconocimiento del problema[541,542]. La detección de deficiencias nutricionales en la consulta post-UCI implicará la

derivación a un especialista en nutrición para identificar y abordar los problemas y establecer una adecuada nutrición en el período de recuperación post-UCI.

La rehabilitación física mediante **fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, terapeutas respiratorios y logopedas**, en aquellas unidades en las que haya disponibilidad de los mismos, es de vital importancia, tanto durante el ingreso en UCI como en el período de recuperación post-UCI. Las secuelas respiratorias son comunes en los supervivientes de enfermedades críticas, incluso en aquellos pacientes que no tuvieron un problema respiratorio primario durante su hospitalización[543]. Un terapeuta respiratorio puede estar presente en el seguimiento post-UCI realizando evaluaciones de la función pulmonar o aconsejando a los pacientes para un uso correcto de inhaladores, espirómetro incentivado, tos asistida y otras terapias respiratorias[544]. El fisioterapeuta o el terapeuta ocupacional pueden realizar evaluaciones iniciales y otras posteriores para determinar las necesidades de rehabilitación, documentar los deterioros físicos atribuidos a la enfermedad crítica (por ejemplo, debilidad, miopatía, neuropatía) y/o prescribir terapias para regímenes de rehabilitación en domicilio. Ejemplos de pruebas de función física pueden incluir la fuerza muscular, las pruebas de equilibrio/coordinación y las evaluaciones de fragilidad[545]. La prueba 6MWT es una herramienta para evaluar tolerancia al ejercicio en los supervivientes de UCI, y cuyos resultados se pueden utilizar para planificar fisioterapia adicional o evaluar la capacidad para la vuelta al trabajo en un puesto que requiera cierta actividad física[546,547]. También se pueden realizar evaluaciones del estado funcional, incluida la capacidad para conducir [535,548]. Además, los terapeutas ocupacionales están capacitados para detectar déficits cognitivos y emocionales y determinar así si un paciente requiere apoyo adicional en domicilio[549].

La logopedia abarca una variedad de subespecialidades y los especialistas en el lenguaje pueden llevar a cabo la evaluación de las deficiencias en el habla y la deglución, que pueden ser comunes en pacientes con enfermedades críticas, especialmente aquellos que requieren VM. Estas deficiencias persisten después del alta en muchos pacientes[550]. La disfagia puede dar lugar a problemas de broncoaspiración y complicaciones asociadas, como la neumonía recurrente. Los logopedas pueden proporcionar una evaluación integral de la función del habla y la deglución, determinar la

necesidad de pruebas adicionales, desarrollar una estrategia de tratamiento para disminuir el riesgo y asesorar a los pacientes y las familias.

En cuanto al papel de los especialistas en salud mental en la consulta post-UCI, como **psicólogos y psiquiatras**, puede ser crucial en la recuperación de esos pacientes, al proporcionar evaluaciones específicas para la ansiedad, depresión y TEPT, tan comunes después de una enfermedad crítica, y que predicen peores resultados[193]. Las evaluaciones para analizar la sensibilidad a la ansiedad[551], el TEPT[552] y la función cognitiva[553] son relevantes en la recuperación de estos pacientes. Sin embargo, no hay un método de detección estándar ni unos cuidados posteriores protocolizados para estos problemas en la mayoría de los países y, los pacientes y las familias, a menudo no son conscientes de que estos síntomas pueden estar relacionados con una enfermedad crítica y el ingreso en UCI.

Por último, los **trabajadores sociales** son los especialistas que están capacitados para identificar las fortalezas del paciente y empoderarlo para que sean participantes activos en el proceso de su recuperación. Contar con el apoyo de los trabajadores sociales se ha asociado con una mayor adherencia del paciente a las consultas[554]. También pueden proporcionar apoyo en algunos problemas de salud mental, aliviando la preocupación por las largas esperas en un sistema de salud sobrecargado y, en muchos países, supone además una inversión económica a la que muchos no pueden hacer frente[555,556]. En los casos que sea necesario también pueden proporcionar recomendaciones a los servicios de Atención Primaria para llevar a cabo la gestión de la documentación de discapacidad[557].

1.3.4. Nuevos enfoques en la consulta post-UCI

A medida que aumentan las preocupaciones sobre los resultados a largo plazo de los supervivientes de la UCI, los enfoques clínicos para evaluar y tratar el PICS han experimentado importantes avances[558]. Si bien se ha propuesto durante mucho tiempo que el cuidado de los supervivientes de la UCI sea multidisciplinar, los modelos clínicos han ido evolucionando a través de la colaboración entre los expertos interesados en mejorar la atención de los supervivientes de la UCI. En 2017, esta colaboración se organizó formalmente en un Grupo para Clínicas de Recuperación de la UCI bajo la iniciativa *THRIVE*

de la SCCM[559]. Dos focos principales, el apoyo entre pares y las clínicas de seguimiento post-UCI, se convirtieron posteriormente en el *CAIRO*, una colaboración independiente iniciada por clínicos dedicada a apoyar diferentes colaboraciones a nivel global que tienen como objetivo proporcionar recursos, educación y otras estrategias de apoyo a los supervivientes de la UCI y sus familias, así como a los clínicos que los atienden[514]. Estos grupos y otras organizaciones dirigidas por profesionales y por pacientes han abogado por la expansión de la atención post-hospitalaria para los pacientes más afectados. Además, pretenden estudiar y aprender unos de otros para mejorar la base de conocimientos en esta área de la medicina pues, hasta ahora, los estudios de seguimiento post-UCI se han centrado principalmente en los resultados de los supervivientes y sus cuidadores, pero conectar con los pacientes después de una enfermedad crítica es también relevante e importante para los clínicos[560].

Cuando las clínicas o consultas post-UCI están atendidas por clínicos implicados en la atención intra-UCI y post-UCI, esto les facilita información sobre las experiencias, necesidades y perspectivas de los supervivientes y sus familias, lo que les permite adaptar los procesos de atención intra-UCI a futuros pacientes[537]. Además, la detección de efectos adversos después de un ingreso en UCI sólo puede llevarse a cabo en un entorno donde los clínicos con experiencia en el cuidado de enfermos críticos siguen la trayectoria en la recuperación a largo plazo de esos pacientes. Por ejemplo, el decúbito prono para el SDRA se asocia con beneficios, pero también presenta riesgos, como la meralgia parestésica, una lesión por compresión del nervio femoral. Bellinghausen et al[561] describieron un aumento en la incidencia de meralgia parestésica en pacientes después de un ingreso en UCI por COVID-19, lo que llevó a la revisión de las prácticas de pronación en la UCI y a la mejora de la atención para futuros pacientes.

Por otro lado, los avances recientes en inteligencia artificial ofrecen soluciones prometedoras a algunos de los problemas que pueden surgir para poder llevar a cabo de forma eficaz el trabajo de la consulta post-UCI. Dificultades para iniciar la rehabilitación, la falta de coordinación entre servicios o tratamientos incompletos pueden disminuir la efectividad de las intervenciones, dificultando el proceso de recuperación al reducir la participación tanto del personal sanitario como de los pacientes[562]. Algunas investigaciones han

demostrado que algoritmos impulsados por inteligencia artificial, combinados con técnicas de regresión logística y sistemas robóticos integrados con escalas de evaluación cognitiva, pueden detectar eficazmente déficits cognitivos sutiles y evaluar la gravedad de los problemas cognitivos en los supervivientes de la UCI[558,563]. Además, las herramientas de procesamiento de lenguaje natural pueden analizar y organizar registros médicos de pacientes críticamente enfermos, proporcionando a los equipos multidisciplinares información precisa y detallada. Esto mejora la precisión diagnóstica y la calidad de la atención para las personas con PICS[564].

Por tanto, las mejores guías de actuación para que los equipos multidisciplinares identifiquen y traten los déficits adquiridos en la UCI siguen sin definirse. Diferentes ECAs están en curso para estudiar la eficacia de distintos modelos de atención analizando grandes cohortes que utilizan métodos presenciales y mediante telemedicina[536]. También hay ECAs que evalúan intervenciones específicas, como abordar las decisiones de conducir después de una enfermedad crítica[565] o examinar la rehabilitación con entrenamiento de alta intensidad para abordar la recuperación funcional supervisado de forma remota[566].

En definitiva, sigue siendo necesaria una investigación rigurosa para definir las prácticas más adecuadas para el seguimiento y cuidado de los supervivientes de la UCI, a medida que los equipos clínicos continúan trabajando para mejorar los resultados de los pacientes que se recuperan de una enfermedad crítica[505].

1.4. EL SÍNDROME POST-COVID O COVID POLONGADO

1.4.1. Definición

El PICS ocurre comúnmente después de una enfermedad crítica, y hasta la mitad de todos los supervivientes de la UCI experimentarán algún síntoma de PICS a largo plazo[208]. Hay pocos estudios que informen sobre la frecuencia del PICS de causa infecciosa o por IR. La pandemia por COVID-19 resultó en el mayor número de nuevos pacientes con IR desde la pandemia de influenza a principios del siglo XX. Los pacientes con IR por COVID-19 tenían un mayor riesgo de SDRA, que está asociado con altas tasas de PICS[567]. Además, las personas que sobreviven a la infección por COVID-19, incluidos aquellos que no requieren hospitalización, con frecuencia experimentan nuevos síntomas que surgen después de la recuperación inicial de la fase aguda o síntomas que persisten durante semanas o incluso meses, lo que se ha denominado *COVID prolongado[188].*

El testimonio de un maestro de 62 años ingresado por COVID-19 recoge su historia en la UCI, el hospital y la rehabilitación posterior[188]:

"Tuve los primeros síntomas, fiebre y pérdida de peso, a principios de 2021, y la prueba de COVID fue positiva. Una semana después, tuve una medición de SpO_2 baja y fui ingresado en el hospital. Tres días más tarde, mi respiración empeoró y fui trasladado a la UCI, donde permanecí intubado durante diez días. Al salir de la UCI, fui trasladado a planta. Todos intentaban animarme. Empecé a ver a mis familiares y a usar el teléfono. Era imposible cogerlo en peso. Me sentía débil. Perdí treinta kilos en un mes. La debilidad muscular fue seguida de afonía. Perdí la mayor parte del poco pelo que tenía. El fisioterapeuta empezó a venir para realizar los primeros ejercicios sencillos. Sentía dolor constante en todo mi cuerpo. Después de dos meses en el hospital, fui dado de alta a casa con un equipo especial, O_2 domiciliario, una cama articulada y una silla de ruedas. Mi esposa asumió el papel de coordinadora principal de mi rehabilitación. Hacía fisioterapia todos los días. Estuve un mes caminando con apoyo. El uso prolongado de corticoides me causó diabetes y osteoporosis, provocando fractura de vértebras que retrasaron mi movilización. Después de múltiples pruebas de imagen, me aseguraron que me recuperaría. Se estima que la recuperación total será a finales de año. Ahora tengo

emociones encontradas, pero estoy haciendo planes sobre cómo continuar mi vida".

Si bien *COVID prolongado* es el término más frecuentemente utilizado, también se emplean otros términos como “Long COVID”, "COVID de larga duración", "Síndrome post-COVID-19", "Afección post-COVID-19", "Secuelas post-agudas de COVID-19 (PASC)" o "Síndrome de COVID Crónico"[568]. Las diferentes definiciones varían entre países e instituciones, lo que lleva a discrepancias en cuándo comienza y cuánto tiempo deben persistir los síntomas, siendo la definición de la OMS la más aceptada: 1 o más síntomas persistentes que duran ≥ 3 meses después del diagnóstico de COVID-19, habiéndose excluido diagnósticos alternativos[568–571]. En la actualidad, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina en EE.UU. continúan trabajando por presentar una definición unificada para la investigación y la atención clínica del COVID prolongado.

Se trata de una enfermedad a menudo debilitante que ocurre en al menos el 10% de los casos de SDRA grave secundario a la infección por SARS-CoV-2. Se estima que al menos 65 millones de personas en todo el mundo tienen COVID prolongado, y los casos aumentan a diario[572]. Es probable que esta cifra sea mucho mayor debido a los muchos casos no documentados. La incidencia se estima en el 10-30% de los casos no hospitalizados, el 50-70% de los casos hospitalizados[573,574] y el 10-12% de los casos vacunados[575]. Se asocia con todas las edades y gravedades de la enfermedad en fase aguda, con mayor porcentaje de diagnósticos entre los 36 y los 50 años, en pacientes no hospitalizados y con una enfermedad aguda leve[576], pues esta población representa la mayoría de los casos de COVID-19.

1.4.2. Fisiopatología y síntomas principales

Casi la mitad de los pacientes que han tenido una infección aguda por SARS-CoV-2 han tenido síntomas de COVID prolongado, pero estimar su verdadera prevalencia es complicado debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas, los diseños retrospectivos y la falta de grupos de comparación con pacientes no infectados[577]. El COVID prolongado abarca múltiples síntomas de nueva aparición que incluyen enfermedades cardiovasculares, trombóticas y cerebrovasculares[578], diabetes tipo 2[579], Encefalomielitis Miálgica o Síndrome de

Fatiga Crónica (EM/SFC)[580] y disautonomía, como el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)[581]. Los síntomas pueden durar años[582], y los casos de EM/SFC o disautonomía de nueva aparición, incluso toda la vida[583].

Se han identificado más de doscientos síntomas asociados con el COVID prolongado con afectación de múltiples órganos[572]. Estos síntomas son diversos y pueden incluir fatiga, disnea, confusión o problemas de memoria, dolor torácico, pérdida del gusto y/o el olfato, palpitaciones, artralgias, mialgias, disautonomía, dolor de cabeza, trastornos del sueño, caída del cabello y erupciones cutáneas[584,585]. Otros síntomas descritos entre los supervivientes de la UCI por COVID-19, incluyeron eventos embólicos, dificultad para respirar, desnutrición, complicaciones neurológicas y ansiedad[586].

Muchos de los estudios sobre COVID prolongado se han centrado en la frecuencia de síntomas individuales, lo que también ha dado lugar a estimaciones de prevalencia muy variables. El estudio RECOVER desarrolló una puntuación de síntomas de COVID prolongado entre pacientes con y sin esta patología. Los investigadores del estudio observaron que hasta 37 síntomas diferentes ocurrieron con mayor frecuencia en los participantes en comparación con los controles, pero finalmente 12 síntomas fueron seleccionados para establecer la definición de COVID prolongado[571]. Por tanto, es importante tener en cuenta la heterogeneidad de este síndrome y la importancia de incluir grupos de síntomas menos frecuentes en las definiciones que están en desarrollo.

La presencia de todos estos síntomas ha demostrado tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. En una serie de casos que evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario validado SF-36 en pacientes con COVID prolongado, todos ellos presentaron deterioro a los tres meses[587].

En un reciente estudio publicado por Hodgson et al[588] , que compara las secuelas a los seis meses después del ingreso en UCI de pacientes ingresados por neumonía COVID-19 y pacientes sin COVID-19, concluye que los deterioros físicos, psicológicos y cognitivos observados en los supervivientes de la UCI post-COVID-19 fueron comparables a los observados en pacientes sin COVID-19, sin observarse diferencias importantes en la incidencia y la gravedad de la nueva discapacidad o en la calidad de vida relacionada con la salud.

Asimismo, los cambios en la frecuencia y las manifestaciones del COVID prolongado durante la pandemia de COVID-19 se han visto influenciados por las diferentes cepas del SARS-CoV-2, las nuevas estrategias de tratamiento y prevención y las infecciones recurrentes en muchas personas. Por otro lado, los efectos de la vacunación en el COVID prolongado no son concluyentes, aunque las revisiones sistemáticas recientes sugieren una discreta reducción en la frecuencia y la gravedad de secuelas post-COVID entre las personas vacunadas[589,590].

Se sabe que los mecanismos subyacentes descritos en la fisiopatología del COVID prolongado podrían contribuir a las manifestaciones multisistémicas de esta patología. Dada la heterogeneidad de los síntomas, la evidencia reciente sugiere que representa un grupo de fenotipos distintos, aunque la caracterización de cada uno de ellos es inconsistente y depende de los datos disponibles[571,591–593]. Una clasificación fenotípica precisa podría tener implicaciones importantes para comprender los procesos fisiopatológicos y diseñar ensayos clínicos.

1.4.2.1. Síntomas físicos

La condición más prevalente que surge de una enfermedad crítica es la DA-UCI, caracterizada por debilidad profunda, fatiga muscular y resistencia muscular reducida. De manera similar al PICS, la fatiga persistente y la capacidad física reducida son síntomas predominantes del COVID prolongado.

Según la bibliografía revisada, los factores que contribuyen a la fatiga posterior a la infección por COVID-19 incluyen una enfermedad crónica preexistente, múltiples comorbilidades, el uso previo de medicamentos, el sexo femenino, ciertos rasgos de personalidad como el neuroticismo o la falta de resiliencia, y factores sociales como niveles de educación más bajos y la falta de pareja[594,595]. Los estudios sugieren un origen de la fatiga complejo y multifactorial que involucra alteraciones en la función muscular periférica, ventilación ineficiente, formación de microcoágulos, alteraciones en el metabolismo energético celular, disfunción autonómica, daño mitocondrial y afectación del sistema nervioso central[596–599]. Además, la activación y disfunción endotelial, junto con la inflamación miocárdica persistente detectada en pacientes con

COVID-19, pueden contribuir a los síntomas físicos asociados al COVID prolongado[596,600–602].

Asimismo, la evidencia que va surgiendo destaca la superposición entre el COVID prolongado y otras enfermedades de fatiga postvirales, como la EM/SFC y la disautonomía. Así, muchos pacientes que presentan síntomas de COVID prolongado cumplen con los criterios diagnósticos para EM/SFC de otras causas, como el virus de Epstein-Barr, el virus influenza o la Enfermedad de Lyme.

Las mialgias, los dolores articulares, la inmovilidad articular, las parestesias o la cefalea descritos en el PICS también aparecen en el COVID prolongado, a menudo justificados por las posiciones adquiridas en la UCI durante períodos prolongados. Según el estudio de Ebbesen et al, los factores de riesgo para la presentación de estas secuelas incluyen la edad, el sexo femenino, el índice de masa corporal elevado y otras comorbilidades significativas[603]. Estos síntomas se han relacionado con mecanismos tromboinflamatorios que involucran lesiones tisulares y procesos autoinmunes, dando lugar a una inflamación generalizada y persistente que afecta la función de los órganos y el hipermetabolismo tisular[604–607]. Además, se ha propuesto la inflamación del nervio trigémino y otras raíces nerviosas tras la infección por COVID-19 como un factor que contribuye a la cefalea y el dolor generalizado en estos pacientes[608]. Por lo tanto, parece que, tanto en el PICS como en el COVID prolongado, una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado podría ser un mecanismo fisiopatológico subyacente al deterioro físico (Figura 1).

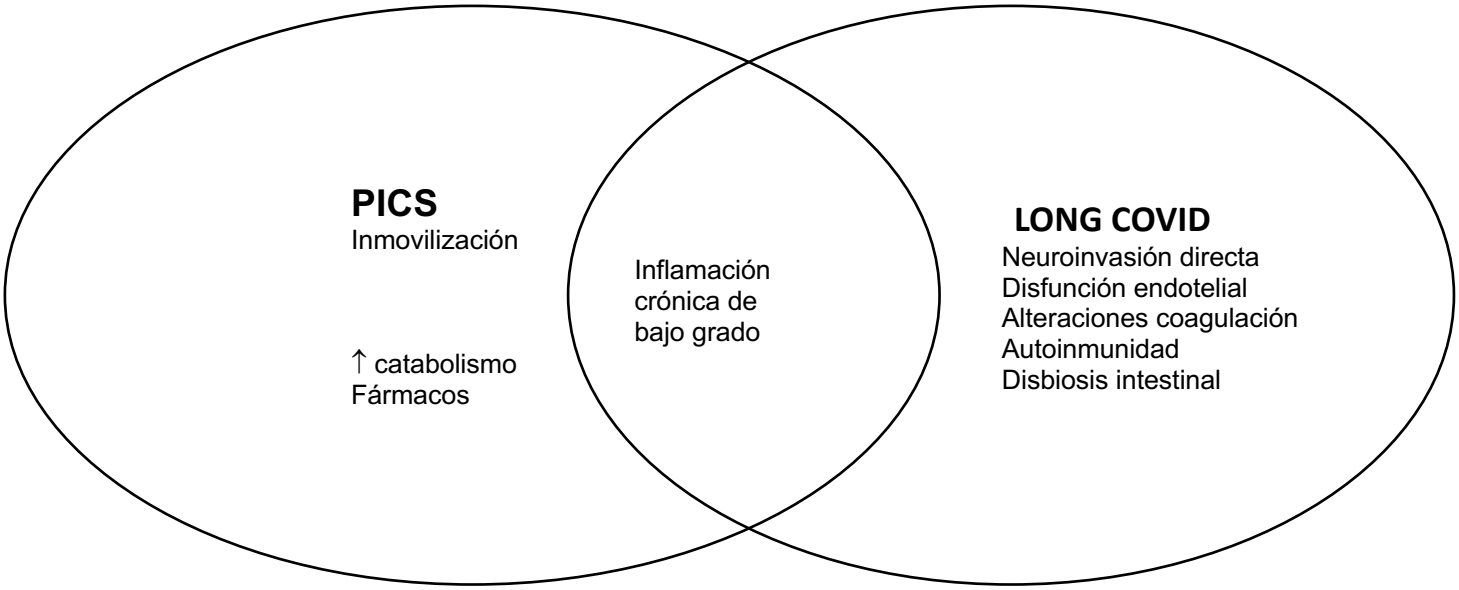


Figura 1. Principales mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al COVID prolongado y al PICS y la relación entre ellos.

1.4.2.2. Síntomas cognitivos

Tal y como ocurre en el PICS, el COVID prolongado también se ha asociado con alteraciones cognitivas comúnmente denominadas "niebla mental" (*brain fog*), caracterizada por dificultades en la memoria, la concentración, la toma de decisiones, la planificación y las funciones ejecutivas. Se han notificado síntomas neurológicos en el COVID prolongado en el 20% al 30% de los casos, y el sexo femenino y la edad avanzada están relacionados con su manifestación[609,610]. Los estudios sugieren que una presentación más grave de los síntomas neurológicos se correlaciona con una respuesta reducida de las células T $CD4^+$, mientras que la vacunación con ARNm contra la COVID-19 mejora la respuesta de las células T y reduce la gravedad de los síntomas neurológicos. Se han observado incluso déficits cognitivos equivalentes a una pérdida de tres puntos de coeficiente intelectual en personas que sufrieron infección por COVID-19 leve con síntomas resueltos, y los mayores déficits se asociaron con la cepa original del virus y la variante alfa temprana[609,610].

En contraste con el PICS, en el que la disfunción cognitiva está vinculada principalmente al delirio en la UCI, los deterioros cognitivos en el COVID

prolongado parecen ser más complejos. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen, la invasión cerebral directa por el virus, el aumento de los marcadores de disfunción neuronal, la neuroinflamación, la microtrombosis, las alteraciones en el flujo sanguíneo regional y el metabolismo tisular, el deterioro de los circuitos intracorticales GABAérgicos, la disbiosis intestinal, la respuesta disfuncional del eje hipotalámico-pituitario y la disfunción inducida por la serotonina en la señalización vagal[221,598,607,611–618].

1.4.2.3. Síntomas de salud mental

A pesar de los resultados negativos de las pruebas virológicas, alrededor del 30% al 50% de los pacientes con COVID-19 continúan experimentando depresión y ansiedad[619–621], junto con “niebla mental”, lo que se ha denominado "*neuro COVID*". De manera similar al PICS, el sexo femenino y los diagnósticos psiquiátricos previos se identifican como factores de riesgo para los síntomas mentales relacionados con el COVID prolongado[619]. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la “niebla mental” se superponen con los involucrados en los trastornos mentales del COVID prolongado. Sin embargo, es crucial reconocer los factores emocionales y sociales que rodean la pandemia y su impacto en la salud mental. La alarma social, el TEPT y el miedo a la incertidumbre con respecto al pronóstico también pueden contribuir al desarrollo del COVID prolongado[619]. Además, la alteración de determinadas funciones, el estrés económico o la pérdida de empleo relacionados con la gravedad de los síntomas del COVID prolongado contribuyen a la presencia de depresión y ansiedad.

Existen discrepancias en las tasas de síntomas y alteraciones psicológicas entre los estudios, y muchos tienen períodos de seguimiento relativamente cortos para establecer resultados relevantes. No obstante, se describe que los niveles de ansiedad y depresión disminuirán con el tiempo tras la infección, como se observó en un estudio que evaluó niveles de ansiedad y depresión dos años más tarde entre los pacientes con COVID-19[621].

1.4.3. Herramientas de diagnóstico y tratamiento

Si bien existen herramientas de diagnóstico para algunas alteraciones específicas del COVID prolongado (por ejemplo, pruebas de mesa basculante

para el POTS[622] o resonancia magnética para detectar alteraciones cardiovasculares[623]), la gran mayoría están en desarrollo, incluyendo pruebas de imagen para detectar microcoágulos[624], microscopía corneal para identificar neuropatía de pequeñas fibras[625], cambios en el complejo QRS en el electrocardiograma como indicativo de lesión cardíaca[626] o la resonancia magnética hiperpolarizada para detectar anomalías en el intercambio gaseoso[627]. Entre las pruebas realizadas que forman parte de la atención estándar, los resultados en pacientes con COVID prolongado suelen ser normales.

Las investigaciones sobre biomarcadores sugieren que los niveles de algunos marcadores inmunológicos que indican alta citotoxicidad podrían ser indicativos de COVID prolongado, entre otros[628]. La investigación de biomarcadores en EM/SFC también puede ser aplicable al COVID prolongado, incluyendo pruebas de sangre de impedancia eléctrica, pruebas de saliva, deformación de eritrocitos o perfiles de lípidos plasmáticos específicos del sexo, entre otros[629–632]. Estos biomarcadores no sólo serán útiles para establecer el diagnóstico, sino que también ayudarán a definir de forma objetiva la respuesta al tratamiento.

Aunque actualmente no existen tratamientos ampliamente efectivos para el COVID prolongado, las terapias aplicadas a ciertas afecciones, como el EM/SFC, han demostrado ser útiles en algunos pacientes con COVID prolongado.

Algunas de las estrategias **farmacológicas** empleadas han sido betabloqueantes para el POTS, Naltrexona a baja dosis para la neuroinflamación[633,634] o inmunoglobulinas intravenosas para las alteraciones autoinmunes[635]. Algunos antihistamínicos H1 y H2 también se utilizan para aliviar síntomas en relación al COVID prolongado[636].

La presencia de autoanticuerpos funcionales (GPCR-AAbs) que se dirigen a los receptores acoplados a proteínas G presentes en pacientes con COVID prolongado es la diana de actuación del fármaco BC 007, diseñado para unirse y neutralizar los GPCR-AAbs. En un estudio se demostró que la inactivación de los autoanticuerpos se acompañó de una mejora en algunos de los síntomas clave del COVID prolongado, como la alteración de la microcirculación, la pérdida del gusto o la fatiga crónica[637].

La terapia con anticoagulantes puede servir para tratar las alteraciones de la coagulación anormal[638]; en un estudio, se observó la resolución de los síntomas en los 24 pacientes que recibieron terapia anticoagulante[639].

Algunos estudios piloto e informes de casos han descrito otras opciones de tratamientos. El tratamiento con el antiviral Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) demostró la resolución de un caso de COVID prolongado[640], y otro estudio que investigaba el tratamiento en pacientes con COVID-19 con el mismo fármaco mostró una reducción del 25% en la incidencia de COVID prolongado. Un pequeño ensayo con el fármaco Sulodexida en personas con disfunción endotelial observó una reducción en la gravedad de los síntomas[641]. Estudios piloto con probióticos indicaron un potencial alivio de los síntomas gastrointestinales y algunos no gastrointestinales[642]. Un estudio reciente señaló que el Pycnogenol mejoró algunas mediciones fisiológicas (por ejemplo, la reducción del estrés oxidativo) y la calidad de vida[643]. Suplementos como la coenzima Q10 o la D-ribosa[644] han mostrado su efectividad tanto en el COVID prolongado como en el EM/SFC, pero se precisan más estudios al respecto para confirmar estos hallazgos.

Por otro lado, las medidas **no farmacológicas** incluyen el aumento de la ingesta de sal para el POTS, la regulación del ritmo para la disfunción cognitiva o las “dietas de eliminación” para los síntomas gastrointestinales[645].

La aféresis también ha demostrado ser una terapia prometedora para aliviar los síntomas del COVID prolongado al ayudar a eliminar los microcoágulos[646] y se ha demostrado que reduce los niveles de autoanticuerpos en el EM/SFC[647]. Sin embargo, son tratamientos muy costosos y sus beneficios son inciertos.

Dos pacientes con COVID prolongado experimentaron un alivio significativo de los síntomas de disautonomía tras el bloqueo del ganglio estrellado[648].

Cabe destacar que el ejercicio es perjudicial para los pacientes con COVID prolongado que tienen EM/SFC o malestar post-esfuerzo[649] y no debe utilizarse como tratamiento[650,651]. Un estudio de personas con COVID prolongado señaló que la actividad física empeoraba la condición del 75% de los pacientes, y menos del 1% experimentó mejoría[652].

En resumen, las opciones de tratamiento actuales para el COVID prolongado son limitadas y se basan principalmente en estudios a pequeña escala o en tratamientos utilizados para otras enfermedades. Se necesitan más ensayos clínicos para evaluar la eficacia de una amplia gama de potenciales tratamientos, incluyendo aquellos dirigidos a diversos mecanismos fisiopatológicos y aquellos que se centran en nuevas áreas como los anticoagulantes y los antivirales específicos para el SARS-CoV-2. Asimismo, la falta de financiación es un obstáculo importante para la investigación y el desarrollo de tratamientos eficaces para el COVID prolongado[653].

1.4.4. Repercusión en las familias

El aumento de ingresos en la UCI de pacientes con IR grave por la pandemia de COVID-19 supuso también un aumento en la incidencia de PICS-F[654]. La escasa investigación al respecto ha evaluado la prevalencia de PICS-F en esta población con estimaciones que oscilan entre el 24% y el 56% con tasas variables de ansiedad, depresión y TEPT[655–658].

Por ello, el impacto en las familias del COVID prolongado del paciente puede afectar a la salud física, el bienestar mental y emocional, la estabilidad económica y la dinámica social. Dichos efectos en los miembros de la familia estarán influenciados por factores como la resiliencia, las relaciones existentes y la situación socioeconómica. Pero, lamentablemente, la investigación es escasa sobre los efectos del COVID prolongado en las familias[659]. En la literatura existente, la necesidad continua del paciente de atención médica y la incapacidad para cumplir con los roles familiares típicos puede ser emocionalmente agotador tanto para el paciente como para los cuidadores, lo que genera una alteración emocional importante sobre los miembros de la familia. Los informes al respecto indican sentimientos de preocupación, frustración, ansiedad, depresión, tristeza y dificultad para sobrellevar la situación.

Asimismo, las dificultades económicas surgen de la incapacidad para trabajar y el aumento de los gastos asociados con el cuidado de un familiar con COVID prolongado. La naturaleza crónica e incierta de los síntomas de este síndrome contribuye aún más a la ansiedad, la depresión y el estrés dentro de la familia, a medida que los miembros luchan por adaptarse a esta nueva realidad[659].

Aunque los efectos psiquiátricos a largo plazo en familias de pacientes graves con COVID-19 no se han estudiado extensamente, la carga del cuidador durante un período prolongado puede aumentar la prevalencia de estos trastornos. Además, el COVID prolongado puede conducir al aislamiento social dentro de la familia, ya sea debido a las demandas de cuidado o al estigma y las ideas erróneas que rodean la enfermedad[659].

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El Síndrome Post-Cuidados Intensivos es una entidad frecuente en pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos que abarca un amplio grupo de problemas de salud que se mantienen tras la enfermedad crítica. De forma general, podemos dividir estas alteraciones de salud entre físicas y no físicas (alteraciones psiquiátricas y cognitivas).

Nuestra hipótesis de trabajo sería que los pacientes críticos con neumonía e IRA hipoxémica grave debidas a infección por COVID-19 presentan una tasa de complicaciones elevada, tanto respiratorias como musculares, neurocognitivas y de salud mental derivadas, no sólo de la enfermedad que motiva el ingreso en UCI, sino de la estancia prolongada y del manejo realizado durante su ingreso en la Unidad de críticos.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Conocer la prevalencia del Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICS) en los pacientes diagnosticados de neumonía grave COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Objetivos secundarios:

- Analizar el tipo y gravedad de las secuelas físicas, psicológicas y cognitivas en estos pacientes.
- Identificar los factores de riesgo que se implican en el desarrollo del PICS.
- Comparar la presencia de PICS entre las diferentes olas de la pandemia por COVID-19.
- Conocer la prevalencia del PICS en el familiar o cuidador principal de pacientes ingresados en UCI por COVID 19.
- Contrastar el estado psicológico del cuidador principal con la presencia de PICS en el paciente tras infección por COVID 19.
- Describir la evolución de los pacientes analizados en la consulta post-UCI durante un año de seguimiento.
- Explorar las correlaciones entre las diferentes pruebas realizadas en los pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. Tipo y ámbito del estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. Esta Unidad pertenece al Sistema Murciano de Salud y está formada por 18 camas en las que se atienden patologías de tipo coronario, traumatológico y médico-quirúrgico. Durante la pandemia, y dependiendo de las necesidades asistenciales, se amplió el número de unidades y de camas. Las unidades asistenciales se dividieron en dos, las que atendían a pacientes COVID-19 con un total de 3 unidades y 42 camas, y una unidad para pacientes no COVID-19 con una disponibilidad de hasta 12 camas.

3.1.2. Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en UCI desde el 11 de marzo de 2020 hasta el 11 de febrero de 2023 por IRA secundaria a infección por el virus SARS-CoV-2 con necesidad de soporte respiratorio con dispositivos no invasivos (OAF, CPAP o BiPAP) o VMI. El período de estudio comprende las seis olas de la pandemia y los pacientes admitidos tras finalizar la sexta ola. Los criterios de ingreso en UCI fueron los mismos que los que generalmente se utilizan para pacientes con otras etiologías de IRA, basándose en la necesidad de soporte orgánico, generalmente respiratorio, priorización según las condiciones previas y actuales del paciente, la disponibilidad de camas, el beneficio potencial derivado del ingreso en UCI y el pronóstico.

- **Criterios de inclusión.** Todos los pacientes con IRA debido a bronconeumonía por COVID-19 que recibieron soporte respiratorio invasivo o no invasivo y que fueron dados de alta vivos del hospital.
- **Criterios de exclusión.** La presencia de las siguientes situaciones supuso la exclusión del estudio:
    - Pacientes con PCR positiva para virus SARS-CoV-2 sin presencia de infiltrados patológicos en la radiografía de tórax.

- Pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 con IRA por otras causas diferentes a la infección del parénquima pulmonar.
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 ya curada, pero con IR debida a persistencia de infiltrados parenquimatosos pulmonares en una prueba de imagen, compatibles con fibrosis pulmonar.

3.2. MANEJO DEL PACIENTE EN UCI

El manejo tanto mediante dispositivos de soporte orgánico como farmacológico han sido previamente publicados[660,661].

En resumen, la indicación de ingreso en UCI del paciente con IRA debida a COVID-19 estaba determinada por la necesidad de soporte respiratorio mediante dispositivos no invasivos o VMI. La indicación del soporte respiratorio venia determinada por los antecedentes personales, la gravedad de la IRA y la disponibilidad de dispositivos. La indicación del soporte respiratorio en el momento del ingreso era realizada por los médicos que atendían a los pacientes. En todos los casos, la priorización del tratamiento era la utilización de dispositivos respiratorios no invasivos, y sólo en caso de fracaso de estos o ante un paciente con respiración agónica se realizaba la IOT y la conexión a VMI.

La indicación de dispositivos no invasivos se establecía ante la presencia de disnea moderada a grave junto a deterioro del intercambio gaseoso definido por la demostración de una PaO_2/FiO_2 menor de 200 mmHg en la gasometría arterial o ante la presencia de una SpO_2 < 94% respirando espontáneamente con una FiO2 de al menos 0,4.

La elección de OAF se realizaba si la frecuencia respiratoria era menor de 30 respiraciones por minuto, ausencia de signos de fatiga muscular y de hipercapnia en la gasometría arterial, así como un nivel de PaO_2/FiO_2 entre 150 y 200 mmHg. Se desaconsejaba el uso de OAF ante la presencia de antecedentes de enfermedad respiratoria crónica. La presencia de una mayor taquipnea e hipoxemia, junto a antecedentes de patología respiratoria previa era motivo de indicación de VNI. La elección de CPAP frente a doble nivel de presión venía determinado por la gravedad del fracaso respiratorio, sobre todo el nivel de taquipnea (utilizándose el modo doble nivel de presión sobre todo en los pacientes con frecuencia respiratoria mayor de 35 respiraciones por minuto),

presencia de signos de fatiga muscular, hipercapnia en la gasometría arterial o el antecedente de enfermedad respiratoria crónica de cualquier etiología. Los pacientes que recibían de primera línea CPAP eran pacientes con una ratio de oxigenación menor de 150 mmHg y frecuencia respiratoria menor de 35 respiraciones por minuto.

La única contraindicación para el tratamiento de primera línea con dispositivos respiratorios no invasivos fueron la respiración agónica o la parada cardiorrespiratoria.

La utilización de los dispositivos de soporte respiratorio se realizaba de forma escalonada, y se podían alternar a medida que se modificaban las características clínicas de los pacientes, sobre todo ante la mejoría/empeoramiento del proceso respiratorio o la aparición de complicaciones.

Se definía el fracaso de la OAF como la necesidad de iniciar VNI ante la no mejoría de la situación respiratoria, y se definía el fracaso de la VNI como la necesidad de IOT y conexión a VMI o la muerte del paciente en UCI.

Los criterios para IOT en un paciente con VNI eran:

- Empeoramiento del fracaso respiratorio:
    - Aumento de la frecuencia respiratoria durante la terapia que no responde a optimización de los parámetros ventilatorios y/o dosis intermitentes de opiáceos.
    - Empeoramiento del intercambio gaseoso, definido como disminución del valor previo de pH entre 0,05 y 0,1 secundario al ascenso del valor de $PaCO_2$ o descenso de la PaO_2/FiO_2 superior a 50 puntos.
- Ausencia de mejoría del fracaso respiratorio:
    - Frecuencia respiratoria superior a 35 respiraciones por minuto de forma continua a pesar de optimización de los parámetros de la VNI y de la medicación.
    - Uso de musculatura accesoria que no cesa a pesar de VNI optimizada.
    - Acidosis respiratoria mantenida.
- Presencia o incremento de la inestabilidad hemodinámica a pesar de fluidoterapia y fármacos vasoactivos, definida como la presencia de una

presión arterial media inferior a 60 mmHg a pesar de noradrenalina a dosis superiores a 0,5 microgramo por kilo y minuto. La necesidad de dosis superiores de noradrenalina o la necesidad de una segunda droga vasoactiva motivaba la IOT.

- Imposibilidad de manejo adecuado de secreciones respiratorias.
- Intolerancia/Agitación/Delirio hiperactivo relacionado con la terapia no invasiva que no respondía al uso de fármacos sedantes.
- Agotamiento del paciente.
- Aparición de deterioro neurológico de origen estructural.
- Necesidad de cirugía urgente ante una complicación relacionada con la enfermedad.
- Necesidad de traslado a otro centro sanitario para colocación de ECMO.

En el caso de que el paciente presentara “orden de no intubación”, la VNI se mantenía hasta el éxito de esta o la muerte del paciente.

Una vez intubado, el paciente se ventilaba mediante el principio de ventilación protectora, utilizándose sedación y/o parálisis muscular dependiendo de la gravedad de la IRA. Las terapias de rescate utilizadas como la pronación del paciente se realizaban según las directrices vigentes en el momento.

Una vez mejorada la situación respiratoria se procedió al destete del ventilador. En este punto, se contemplaba el uso de VNI post-extubación dependiendo de la situación clínica del paciente.

El tratamiento utilizado en los pacientes estaba dirigido al proceso infeccioso debido al SARS-CoV-2 mediante la utilización de fármacos con acción antivírica, terapia antiinflamatoria para el proceso inflamatorio pulmonar y sistémico, las medidas de prevención de la enfermedad tromboembólica y de la lesión gastroerosiva, y la necesidad de antibioterapia ante la presencia o sospecha de infección tanto al ingreso en UCI (co-infección bacteriana) como por el desarrollo de infección nosocomial durante la estancia en UCI. Los fármacos antivíricos utilizados fueron cambiando a medida que pasaban los meses, recomendándose y desaconsejándose algunos de ellos ante la evidencia científica disponible.

A todos los pacientes, al ingreso en UCI, se les extraía una muestra sanguínea para análisis de parámetros bioquímicos, hematológicos y de la hemostasia. Para descartar co-infección bacteriana al ingreso, se procedía a toma de sangre para hemocultivos y cultivo de esputo (si presentaba secreciones respiratorias). Se realizaba análisis básico de orina y determinación de antígenos de Neumococo y Legionella en orina. Además, se realizaba un estudio serológico para detección de Citomegalovirus. Durante la estancia en UCI, se realizaban hemocultivos seriados cada 3-4 días de forma sistemática, y ante la presencia de fiebre u otro signo o síntoma sospechoso de sobreinfección bacteriana. Se realizaba radiografía de tórax diaria y, ante la sospecha de complicación, se realizaba de forma urgente. La indicación de tomografía computarizada de tórax se realizaba ante la sospecha de embolismo de pulmón, complicación pulmonar o mala evolución clínica. La indicación de fibrobroncoscopia fue la presencia de tapones de moco o para realización de lavado broncoalveolar ante sospecha de infección fúngica pulmonar.

El análisis de los gases arteriales se realizaba diariamente al menos dos veces al día, durante el periodo de VMI o no invasiva, o antes modificaciones clínicas relevantes.

El paciente era dado de alta a planta convencional cuando el proceso agudo había desaparecido o mejorado lo suficiente para que pudiera respirar de forma espontánea sin necesidad de soporte respiratorio más allá de la oxigenoterapia a bajo flujo y baja FiO_2 mediante cánulas nasales. Además, la situación neurológica era estable sin necesidad de medicación neuroléptica o sedoanalgésica intravenosa, y hemodinámicamente no precisaba ninguna terapia vasoactiva.

La duración de la estancia en planta dependía de la situación clínica y el desarrollo de nuevas complicaciones. El alta a domicilio estaba determinada por el médico responsable del paciente en planta.

3.3. CONSULTA POST-UCI

Los pacientes dados de alta vivos del hospital han sido seguidos en consultas post-UCI con una primera visita a los tres meses, una segunda visita

a los seis meses y una tercera visita a los doce meses. Se estableció la posibilidad de realizar una cuarta visita en pacientes seleccionados si lo permitía el trabajo asistencial derivado de la pandemia. El momento exacto de la visita a la consulta estaba condicionado por las circunstancias derivadas de la sobrecarga asistencial debido a la pandemia. Se estableció, aproximadamente, una hora para una adecuada valoración del paciente y su cuidador principal, por lo que se citarían cuatro pacientes en cada sesión, dos días a la semana, en horario de tarde (miércoles y jueves). Una vez dados de alta de UCI y del hospital, se invitaba de forma telefónica al paciente y su cuidador principal a ser valorados en consulta. La llamada telefónica se realizaría dos semanas previas a la consulta para confirmar la fecha. La consulta se llevaría a cabo mediante una agenda en el sistema informático disponible en el hospital (Selene) y una historia clínica de Consulta Externa, con posibilidad de realizar interconsultas a otras especialidades. Se evaluaron las posibles complicaciones que se ponían de manifiesto una vez que los pacientes comenzaban con el inicio de la rutina habitual que tenían antes del ingreso hospitalario y/o en UCI, durante la recuperación hacia el estado de salud previo, y la adaptación a la nueva situación.

Antes del comienzo de la consulta post-UCI, hubo una reunión de todos los responsables de las diferentes especialidades que eran susceptibles de asumir derivaciones de pacientes (Neumología, Rehabilitación, Salud Mental y Neurología) y, sobre todo, con los coordinadores de los centros de salud del área, para contar con su apoyo y establecer canales de información y seguimiento de pacientes.

Distribución de tareas

En primer lugar, el paciente era llamado por la persona auxiliar de consulta para realizar una extracción sanguínea con perfil de laboratorio solicitado por Medicina Interna.

En segundo lugar, los pacientes eran evaluados por un especialista de Medicina Intensiva, que realizaba una anamnesis detallada sobre la situación del paciente desde el alta hospitalaria, además de pruebas destinadas a la detección de alteraciones físicas (musculoesqueléticas, nutricionales y respiratorias),

cognitivas y psicológicas, así como el nivel de autonomía y calidad de vida del paciente.

La evaluación del estado físico del paciente se realizó mediante anamnesis y exploración física completa incluyendo, entre otros, fuerza y atrofia muscular y síntomas respiratorios, utilizando la espirometría y el test de difusión de CO en pacientes con SDRA como instrumentos de medición de la función respiratoria. Estas pruebas eran asistidas por personal de enfermería de Neumología, en una sala específica para ello.

El estado nutricional se evaluó mediante la prueba de cribado MUST. La evaluación emocional se realizó mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Escala de Gravedad de los Síntomas del Trastorno de Estrés Postraumático (EGS-R). La función cognitiva se evaluó mediante la prueba de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). La autonomía se midió con el cuestionario de autonomía de la vida diaria de Barthel (BI). La calidad de vida del paciente en general se analizó mediante el cuestionario de salud SF-12.

Se determinó que los pacientes cumplían criterios de PICS si presentaban alteraciones en al menos una de las esferas (física, mental y cognitiva).

Simultáneamente, en una consulta contigua, otro especialista de Medicina Intensiva valoraba al cuidador principal. El instrumento utilizado para medir la sobrecarga del cuidador al atender al paciente fue el índice de sobrecarga del cuidador de Zarit.

Las diferentes pruebas a las que se sometían a los pacientes se muestran en los Anexos 1 al 7.

Derivación a especialistas y seguimiento en consulta

Si el paciente presenta síntomas de PICS con algún tipo de deterioro físico, cognitivo o psicológico, según un punto de corte establecido, se realizará seguimiento por los especialistas correspondientes:

- Derivación a Neumología.
- Derivación a Rehabilitación/Fisioterapia.
- Derivación a Salud Mental.
- Derivación a Neurología.
- Derivación a ORL.
- Derivación a Endocrinología/Nutrición.

En todos los casos, se enviaba un informe detallado y con recomendaciones para su Médico de Atención Primaria.

3.4. VARIABLES ANALIZADAS

Debido a las características de la COVID-19, que supuso el debut de una enfermedad con unas características y connotaciones sanitarias y mediáticas muy importantes, se recogieron de manera exhaustiva múltiples variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y evolutivas de los pacientes incluidos en el estudio.

La recogida de datos se ha llevado a cabo de manera retrospectiva. Los pacientes eran incluidos en la base de datos cuando ingresaban en la Unidad por IR secundaria a COVID-19. Tras introducir los valores de las variables, se borraba cualquier parámetro de identificación que pudiera relacionarse con el paciente, manteniendo así el anonimato en la base de datos, lo que permite su procesamiento totalmente anonimizado.

Definición de las variables estudiadas

Las variables seleccionadas e introducidas en la base de datos son las siguientes:

- ***Ola.*** Variable categórica politómica. Se refiere a la ola correspondiente en Murcia en el momento de ingreso del paciente en la UCI. Los tiempos que definen las olas fueron:
    - 1ª ola: del 11 de marzo de 2020 a 24 de abril de 2020.
    - 2ª ola: del 13 de agosto de 2020 a 8 de diciembre de 2020.
    - 3ª ola: del 24 de diciembre de 2020 a 24 de marzo de 2021.
    - 4ª ola: del 6 de abril de 2021 a 26 de mayo de 2021.
    - 5ª ola: del 9 de julio de 2021 a 29 de octubre de 2021.
    - 6ª ola: del 9 de noviembre de 2021 a 23 de marzo de 2022.
    - Tras la 6ª ola: los casos esporádicos que se produjeron tras el fin de la 6ª ola.

- ***Año de admisión en UCI.*** Variable categórica politómica. Se define como el año en el que el paciente ingresa en la UCI. Los años de estudio fueron:
    - 2020
    - 2021
    - 2022
    - 2023
- ***Mes de admisión en UCI.*** Variable categórica politómica. Se define como el mes del año en el que el paciente ingresa en la UCI.
- ***Vacunación COVID-19.*** Variable categórica politómica. Se define como haber recibido la vacuna contra el COVID-19 antes de su ingreso en UCI. Según la pauta recibida, los pacientes fueron categorizados como:
    - Vacunación *C*ompleta: si al paciente se le habían administrado todas las dosis recomendadas en el momento de su ingreso.
    - Vacunación Incompleta: si alguna de las dosis que debía de haber recibido no había sido administrada.
    - No vacunado: si no había recibido ninguna dosis.
- ***Vacunación gripe.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber recibido o no la vacuna contra la gripe durante el período del año previo al ingreso en UCI.
- ***Género.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la condición masculina o femenina del paciente incluido en el estudio.
- ***Edad.*** Variable cuantitativa continua. Se define como los años de edad en el momento de ingreso en UCI.
- ***Nivel de estudios.*** Variable categórica politómica. Se define como el grado de estudios alcanzado por el paciente. Se categoriza en tres opciones:
    - Estudios primarios
    - Estudios secundarios
    - Estudios universitarios
- ***Paciente institucionalizado.*** Variable categórica dicotómica. Se define como aquellos pacientes que, antes del ingreso en UCI, se encuentran

ingresados en una institución pública o privada en la que residen, durante un tiempo determinado o indefinido.

- ***Trabajador sanitario.*** Variable categórica dicotómica. Se define como cualquier profesional de la salud que posee la oportuna titulación oficial.
- ***Lugar de contagio***. Variable categórica dicotómica. Se define como el lugar donde se contagió el paciente, en la comunidad o en el hospital.
- ***Índice de Masa Corporal.*** Variable cuantitativa continua. Se define como la relación entre el peso y la talla del paciente, expresado por la fórmula: peso en kilogramos dividido por la estatura en metros elevada al cuadrado.
- ***Obesidad.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un IMC mayor de 30 kg/m^2.
- ***Antecedente de hipertensión arterial.*** Variable categórica dicotómica. Se define la presencia de diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de HTA.
- ***Antecedente de dislipemia.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de alteración en los niveles de lípidos en sangre.
- ***Antecedente de diabetes mellitus.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de diagnóstico de diabetes mellitus, independientemente que sea del tipo 1 o 2, previo al ingreso en UCI.
- ***Tabaquismo activo.*** Variable categórica dicotómica. Se define como ser consumidor activo de tabaco en el momento del ingreso frente a no haber fumado nunca.
- ***Presencia de cáncer o neoplasia hematológica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de proceso neoplásico diagnosticado previamente al ingreso. Se acepta como patología englobada en esta definición la neoplasia de órgano sólido (diseminada o no), el linfoma, la leucemia o el mieloma múltiple, independientemente del tipo o estadio en el que se encuentre.

- ***Enfermedad hematológica no maligna.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad hematológica no relacionada con neoplasia. Las enfermedades englobadas en esta categoría fueron la presencia de anemia y la esferocitosis.

- ***Desorden autoinmune.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier condición patológica en la cual el sistema inmunitario se convierta en agresor de los propios órganos y tejidos corporales sanos del individuo en cuestión. Las enfermedades englobadas en esta categoría fueron la Dermatomiositis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Vasculitis, Esclerosis Múltiple, Esclerodermia y Miastenia Gravis.

- ***Inmunodepresión previa al ingreso.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de cualquier causa (inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia, corticoides, neoplasia maligna avanzada, etc.) que produzca una disfunción del sistema inmunitario que condiciona una predisposición al desarrollo de infecciones.

- ***Cardiopatía crónica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad que afecte al corazón previamente al ingreso en UCI. Entre las enfermedades incluidas en esta categoría estaban la Cardiopatía Isquémica Cronica, Valvulopatías, Insuficiencia Cardiaca Crónica y síndrome de Brugada.

- ***Enfermedad respiratoria crónica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido diagnosticado de cualquier patología respiratoria crónica previo al ingreso. Entre las enfermedades englobadas en esta categoría estaban EPOC, Asma, Hipertensión Pulmonar Primaria, Trasplante de Pulmón, Fibrosis Pulmonar, Síndrome de Ondina, Síndrome de Apnea-Hipopnea, Sarcoidosis, Parálisis Diafragmática y la Distrofia Muscular.

- ***Enfermedad o Disfunción renal previa al ingreso.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un filtrado glomerular menor

de 50 mililitros/minuto, en un paciente antes de su ingreso en UCI, independientemente del motivo o de si se trata de una disfunción renal aguda, crónica o crónica reagudizada.

- ***Hepatopatía crónica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de patología hepática crónica previo al ingreso. Entre las enfermedades englobadas en esta categoría estaban la Hepatopatía Crónica no Filiada, Cirrosis Hepática y la Enfermedad de Gaucher.

- ***Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico previo de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

- ***Enfermedad neurológica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad neurológica crónica previo al ingreso. Las enfermedades englobadas en esta categoría eran el Accidente Cerebrovascular y la Epilepsia.

- ***Enfermedad psiquiátrica.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica previo al ingreso y que el paciente haya recibido algún tipo de tratamiento médico en consecuencia. Las enfermedades englobadas en esta categoría eran la Esquizofrenia, Síndrome Ansioso-Depresivo y el Alcoholismo Crónico.

- ***Enfermedad endocrina.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico previo al ingreso de una enfermedad que afecta al sistema endocrino. Entre las patologías englobadas en este apartado estaban la Diabetes, Hipotiroidismo, Hiperparatiroidismo, Insuficiencia Suprarrenal Primaria e Hiperaldosteronismo Primario.

- ***Miscelánea.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de otras enfermedades no encuadrable en ninguno de los apartados anteriores. Entre las patologías englobadas en este apartado estaban la Trombosis Venosa de repetición, Aneurisma de Aorta, Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal, Enfermedad de Madelung, Úlcera Gastroduodenal, Hiperuricemia con

cólicos renales de repetición, Cervicobraquialgia con déficit de movilidad y Enfermedad de Still.

- ***Índice de Charlson.*** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años basado en la edad del paciente y en sus comorbilidades, que se resumen en 19 ítems: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática leve, patología hepática moderada o grave, diabetes, diabetes con lesión orgánica, hemiplejía, patología renal (moderada o grave), neoplasia, leucemia, linfoma maligno, metástasis sólida y SIDA. En este trabajo se ha calculado el índice no ajustado a edad.

- ***Presencia de una Orden de No Intubación (ONI).*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia al ingreso (ya sea previamente, en el mismo instante en el que se produce la admisión o durante la estancia en UCI) de una limitación del esfuerzo terapéutico, en concreto de "orden de no intubación", es decir, el paciente es candidato a los tratamientos que le ofrezca la UCI excepto a la IOT y conexión a VM. La decisión de esta directriz se realizaba mediante la opinión unánime de los médicos del servicio y con el consentimiento del paciente o de la familia, si este no podía tomar la decisión.

- ***Fármacos crónicos.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármacos previamente a su ingreso en UCI. Los fármacos englobados en esta variable eran: IECA, ARA II, AINEs, anticoagulantes, estatinas, corticoides y Cloroquina.
- ***Presencia de deterioro cognitivo previo.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de un deterioro cognitivo previo al ingreso en UCI, determinado por el paciente o la familia.
- ***Dependencia.*** Variable categórica politómica. Se define por la presencia de dependencia para comer, vestirse o asearse por parte del paciente antes de ingresar en UCI, determinada por el paciente o la familia. Un paciente podía presentar una, dos, tres o ninguna dependencia.

- ***Consulta previa.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber acudido a un servicio médico por clínica respiratoria, durante la semana previa a su ingreso en UCI.

- ***Lugar de consulta.*** Variable categórica politómica. Se define como el lugar de la consulta previa. Las posibilidades englobadas en esta variable eran:
    - Urgencias hospitalarias
    - Planta de hospitalización
- ***Corticoterapia en domicilio por proceso agudo.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma o no de corticoides por el paciente en domicilio debido a la clínica respiratoria aguda, que finalmente ocasiona el ingreso en UCI.
- ***Procedencia del ingreso.*** Variable categórica politómica. Se refiere a la ubicación, dentro del hospital, del paciente antes de su ingreso en UCI. Se ha dividido en:
    - Urgencias
    - Planta de hospitalización
    - Otro centro hospitalario
- ***Días de síntomas a ingreso hospitalario.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurren desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio hasta que ingresa en el hospital.
- ***Días de síntomas a ingreso UCI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurren desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio hasta que ingresa en UCI.

- ***Síntomas al ingreso***. Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de estos síntomas antes del ingreso en UCI. Los síntomas referidos eran:

    - ***Fiebre.*** Se define como haber termometrado una temperatura corporal igual o superior a 38ºC.

    - ***Disnea.*** Se define como la sensación subjetiva de falta de aire.

- ***Tos.*** Se define como haber presentado tos o incremento de esta, si el paciente la presentaba de forma crónica.
- ***Expectoración.*** Se define como expectorar o aumento de la expectoración habitual.
- ***Cefalea.*** Se define como sufrir dolor de cabeza.
- ***Diarrea.*** Se define como que el paciente presente un aumento en el número de deposiciones.
- ***Rinorrea.*** Se define como que el paciente presente aumento de secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas.
- ***Hemoptisis.*** Se define como expectoración de sangre proveniente del árbol traqueobronquial.
- ***Ageusia.*** Se define como la pérdida o disminución del sentido del gusto.
- ***Náuseas/vómitos.*** Se define como presentar náuseas o vómitos, de cualquier contenido.
- ***Hiporexia.*** Se define como la presencia de un trastorno alimenticio que consiste en la pérdida parcial del apetito.
- ***Dolor abdominal.*** Se define como sufrir dolor abdominal.
- ***Anosmia.*** Se define como la pérdida o disminución del sentido del olfato.
- ***Alteración conductual.*** Se define como que el paciente presente alteraciones en su comportamiento habitual.
- ***Anorexia.*** Se define como trastorno alimenticio que consiste en la pérdida total del apetito, originando una negativa del sujeto a ingerir alimentos.

- ***Astenia.*** Se define como estado de sensación subjetiva de cansancio, debilidad y agotamiento general, tanto físico como psíquico.
- ***Síntomas urinarios.*** Se define como presentar cualquier tipo de síntoma urinario con la micción.
- ***Odinofagia.*** Se define como sufrir dolor de garganta.
- ***Malestar general.*** Se define como sensación subjetiva de *disconfort*.
- ***Mareo.*** Se define como que el paciente presente una sensación desagradable de inestabilidad.
- ***Dolor torácico.*** Se define como presentar dolor en la región torácica.
- ***Dolor anginoso.*** Se define como presentar dolor centro torácico o en hemitórax izquierdo, de características opresivas, sugestivo de patología coronaria.
- ***Síncope.*** Se define como pérdida de conocimiento de corta duración y con recuperación espontánea.
- ***Artralgias.*** Se define como sensación subjetiva de dolor en una o varias articulaciones o agudización de un dolor previo.
- ***Mialgias.*** Se define como sensación subjetiva de dolor en uno o varios músculos o agudización de un dolor previo.
- ***Alteración de conciencia.*** Se define como alteración del nivel de conciencia, medido este por medio de la escala de coma de Glasgow.

- ***Soporte respiratorio antes de ingreso en UCI.*** Variable categórica politómica. Se define como el soporte respiratorio que llevaba el paciente antes de ser consultado al intensivista para valorar su ingreso en la Unidad. Los posibles soportes respiratorios eran:

    - Oxigenoterapia a bajo flujo
    - OAF mediante cánula nasal
    - CPAP
    - BiPAP
    - VMI
- ***Primero dispositivo respiratorio en UCI.*** Variable categórica politómica. Se define como el soporte respiratorio inicial que recibe el paciente cuando ingresa en UCI. Los posibles soportes respiratorios eran:
    - OAF mediante cánula nasal
    - CPAP
    - BiPAP
    - VMI
- ***APACHE II.*** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de gravedad basado en los peores valores fisiológicos y analíticos de un paciente a lo largo de las primeras 24 horas de estancia en una UCI, añadiendo parámetros de la salud previa del paciente y datos demográficos como la edad.

- ***SAPS II.*** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en los peores valores fisiológicos y analíticos de un paciente a lo largo de las 24 horas iniciales de ingreso en una UCI. Además, se valora la edad y antecedentes del paciente.

- ***SAPS III.*** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en la situación previa del enfermo, la causa de su ingreso y el tipo de patología que ha ocasionado dicho ingreso, así como su estado fisiológico. Se calcula con los valores de los ítems analizados una hora antes y después del ingreso en UCI.

- ***SOFA al ingreso.*** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad del paciente que evalúa las disfunciones de seis órganos vitales: respiratorio, hemodinámico, renal, hepático y neurológico. Cada uno de los ítems descritos recibe una puntuación de 0 (normal) a 4 (gravedad máxima). La medición del índice SOFA se realiza:

- Al ingreso: el peor valor del índice en las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- Máximo: el peor valor del índice durante la estancia en UCI.

- ***Shock al ingreso.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de hipotensión que no responde a fluidoterapia, con la consecuente hipoperfusión tisular, precisando el inicio de soporte vasoactivo para mantener una adecuada tensión arterial media.

- ***Órganos afectos UCI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de órganos, medidos mediante el índice SOFA, que presentan un deterioro durante la estancia en UCI.

- ***Gravedad radiológica inicial.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como la afectación radiológica, infiltrados pulmonares en la radiografía anteroposterior de tórax dividiéndose cada pulmón por una línea horizontal que atraviesa los hilios pulmonares. La afectación puede ser de uno, dos, tres o de los cuatro cuadrantes. La evolución se hace con la primera radiografía de tórax realizada en la UCI, dividida en leve (grados 1 y 2) o grave (grados 3 y 4). La magnitud de la afectación radiológica viene determinada por el informe de la radiografía de tórax que hace el radiólogo encargado.

- ***Evolución radiológica en las primeras 24-48 horas.*** Variable categórica politómica. Se define como la evolución radiológica que muestra el paciente durante las primeras 24-48 horas de estancia en UCI. La evolución viene determinada por el informe del radiólogo y las opciones serían:
  - ***Mejoría:*** disminución del tamaño de los infiltrados.
  - ***Igual:*** sin modificaciones en el tamaño de los infiltrados.
  - ***Empeoramiento:*** aumento en el número o condensación de los infiltrados.
- ***Parámetros fisiológicos evaluados.*** Los parámetros evaluados han sido neurológicos, hemodinámicos y respiratorios. Los parámetros han

sido evaluados al inicio de soporte respiratorio y a la hora. Los parámetros evaluados han sido:

  - ***Escala de Coma de Glasgow.*** Variable cuantitativa discreta. Se trata de una escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia del paciente. Evalúa tras parámetros: la capacidad de apertura ocular, la reacción motora y la capacidad verbal.
  - ***Frecuencia cardíaca.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de veces que late el corazón del paciente cada minuto.
  - ***Presión arterial.*** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión intravascular que se origina cuanto el corazón se contrae. Se evalúa la presión arterial sistólica y media.
  - ***Frecuencia respiratoria.*** Variable cuantitativa discreta. Se define por el número de veces que respira el paciente cada minuto.

- ***Modo inicial de VNI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio elegido al inicio de la VNI:
  - CPAP
  - BiPAP
- ***Modo final.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio elegido al final de la VNI:
  - CPAP
  - BiPAP
- ***Interfaz inicial.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el tipo de interfaz utilizado al inicio de la VNI:
  - Facial
  - Facial total
- ***Interfaz final.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el tipo de interfaz que porta el paciente al final de la VNI:
  - Facial total
  - Nasal

- ***Parámetros del Ventilador.*** Variable cuantitativa discreta. Los parámetros se median al inicio de la terapia y el valor máximo durante la terapia. Los parámetros analizados han sido:
    - ***EPAP.*** Presión positiva pautada para ser administrada por la VNI al final de la espiración del paciente. Se mide en cmH_2O.
    - ***IPAP.*** Presión positiva pautada para ser administrada por la VNI durante la inspiración del paciente. Se mide en cmH_2O.
    - ***FiO_2.*** Fracción inspirada de O_2 medida en tanto por uno o tanto por ciento.
- **Fugas.** Variable cuantitativa continua. Se define como los litros por minuto de fugas aéreas, a través de la interfaz, calculadas por el ventilador. Se miden dos niveles de fugas, la media de fugas durante el período de VNI y el valor mínimo de fugas durante la terapia.
- ***CPAP/BiPAP primera línea de tratamiento.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el uso de CPAP/BiPAP como soporte respiratorio inicial.
- ***CPAP/BiPAP en tratamiento de IRA.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de uso de CPAP y/o BiPAP como tratamiento de primera línea o tras el fracaso de la OAFCN.
- ***Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el uso o no de OAF mediante cánula nasal. La terapia se ha utilizado como primera línea de tratamiento o como terapia secuencial con la VNI.
- ***Duración de dispositivos respiratorios no invasivos.*** Variable cuantitativa continua. Se define como el número de días o de horas en los que el paciente ha recibido soporte respiratorio con un dispositivo no invasivo (VNI u OAF).
- **VNI post-extubación**. Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de utilización de la VNI en el período tras la extubación del paciente.
- ***VMI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de IOT y conexión a ventilador. Se ha evaluado el uso de VMI como primera línea de tratamiento o tras el fracaso de la VNI.

- ***Complicaciones VNI.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la aparición o no de complicaciones derivadas del empleo de la VNI, tanto como primera línea de tratamiento, fracaso de la OAF o durante el período post-extubación. Las complicaciones asociadas a VNI se clasifican como variables categóricas dicotómicas:
    - ***Hinchazón de parótida****:* aumento del tamaño de dicha glándula por compresión de las sujeciones de la interfaz de la VNI a la cabeza del paciente.
    - ***Lesión nasofrontal****:* lesiones cutáneas (erosiones, úlceras, etc.) secundarias a la presión que ejerce la interfaz sobre las zonas de apoyo.
    - ***Irritación ocular****:* enrojecimiento, prurito, lagrimeo o molestia ocular que se produce en el paciente durante el uso de la VNI y no tiene otra causa que lo justifique.
    - ***Distensión gástrica:*** acúmulo de aire en la cámara gástrica, objetivada a raíz de un aumento en el perímetro abdominal del paciente o como una sensación de malestar y distensión del mismo o en una radiografía simple de abdomen.
    - ***Vómito:*** salida de material de contenido gástrico a través de la cavidad oral del paciente durante la VNI.
    - ***Barotrauma****:* aire en cavidad pleural y/o en mediastino o en tejido subcutáneo, con o sin repercusión clínica.
    - ***Neumonía:*** infiltrado pulmonar localizado en alguna región determinada, que no cambia de lugar, y que se acompaña de clínica sugestiva de proceso infeccioso.
    - ***Claustrofobia****:* sensación de agobio secundaria a la VNI que experimenta el paciente durante su uso.
    - ***Intolerancia total****:* incapacidad del paciente para tolerar el tratamiento con VNI, ocasionando el cese de esta.

- ***Infección concomitante al ingreso en UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define por el aislamiento o detección, al ingreso en UCI, de otro germen diferente al SAR-CoV-2.

- ***Infección nosocomial.*** Variable categórica dicotómica. Se define como desarrollo de una infección tras 48 horas de estancia en UCI. Las diferentes infecciones nosocomiales evaluadas, variables categóricas dicotómicas, han sido:

    - ***Bacteriemia por catéter.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento en hemocultivos y en punta de catéter de cualquier germen.

    - ***Bacteriemia primaria.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento en hemocultivos de un germen sin un foco de infección en otro órgano o sistema.

    - ***Neumonía nosocomial no intubado.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia, en un paciente no intubado, de un infiltrado sugestivo de sobreinfección respiratoria distinto a los infiltrados sugestivos de infección de COVID-19, junto con clínica e incremento de reactantes de fase aguda, que persisten en la radiografía de tórax, y que generalmente provoca un empeoramiento del intercambio gaseoso.

    - ***Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).*** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar o no un infiltrado sugestivo de sobreinfección respiratoria distinto a los infiltrados sugestivos de infección de COVID-19 y que aparezca, al menos, 48 horas tras la IOT.

    - ***Infección tracto urinario (ITU).*** Variable categórica dicotómica. Se define como aislar en un urocultivo cualquier germen, a concentraciones significativas, durante la estancia hospitalaria frente a no aislarlo.

    - ***Presencia de cocos gram positivos en hemocultivos.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento de cocos gram positivos en un solo frasco de hemocultivos sugestivo de contaminación o colonización de catéter.

- ***Colonización levaduras.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento de levaduras, en algún territorio orgánico, sin signos ni síntomas de infección.

- ***Úlcera sacra infectada.*** Variable categórica dicotómica. Se define como aislar o no cualquier germen en una muestra de tejido obtenida de una úlcera sacra.

- ***Traqueobronquitis.*** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar clínica de infección respiratoria sin que exista consolidación en la radiografía de tórax.

- ***Síndrome febril tratado con antibióticos.*** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar o no elevación de la temperatura corporal por encima de los 38ºC, que motiva la indicación de antibióticos, pero sin aislamiento de germen ni encuadrarse en ninguna de las categorías de infección comentadas previamente.

- ***Reactivación de Citomegalovirus.*** Variable categórica dicotómica. La presencia de una seroconversión de anticuerpos IgM contra citomegalovirus, cuando previamente este era negativo con IgG positiva. Se confirma con la determinación de carga viral.

- ***Dispositivos y tratamientos especiales***. Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de un dispositivo o tratamiento especial en el paciente. Los evaluados son:

  - ***Catéter venoso central.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de, al menos, un catéter venoso central (yugular, subclavia, femoral o de acceso periférico) durante la estancia en UCI.

  - ***Catéter arterial.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de, al menos, un catéter arterial (femoral o radial) durante la estancia en UCI.

- ***Sonda vesical.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de un sondaje vesical durante la estancia en UCI.

- ***Terapia de reemplazo renal.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado técnicas de depuración renal continua durante la estancia en UCI.

- ***Nutrición parenteral total.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía parenteral durante la estancia en UCI.

- ***Nutrición enteral.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía enteral durante la estancia en UCI.

- ***Transfusión.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado transfusión, de cualquier hemoderivado, durante su estancia en UCI.

- ***Traqueostomía.*** Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado traqueostomía durante su estancia en UCI.

- ***Prono sedado***. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado colocación en prono estando sedado durante su estancia en UCI.

- ***Tratamientos recibidos por el paciente durante su estancia en UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como recibir o no algunos de los siguientes tratamientos durante la estancia en UCI o previa a ella.

    - ***Corticoides previos en planta o urgencias****:* se define como haber recibido tratamiento con corticoides durante el período de estancia fuera de la UCI. Se determina además el tipo de corticoide: Dexametasona o pulsos de Metilprednisolona.

    - ***Antibióticos en UCI****:* se define como haber recibido antibióticos. Se diferencia entre el tratamiento antibiótico por infección

bacteriana sospechada o confirmada en el momento de ingreso en UCI y los recibidos por la posible o confirmada infección nosocomial desarrollada durante la estancia en UCI.

- ***Tratamientos específicos contra el SARS-CoV-2, la inflamación secundaria y los fármacos para sedación o soporte orgánico**:*

  - Lopinavir/Ritonavir
  - Remdesivir
  - Bariticinib
  - Cloroquina
  - Interferon
  - Tocilizumab
  - Anakinra
  - Corticoides
  - N-Acetilcisteína
  - Opiáceos programados
  - Midazolam
  - Propofol
  - Dexmedetomidina
  - Neurolépticos
  - Cisatracurio
  - Noradrenalina

- ***Complicaciones durante la estancia en UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de una complicación durante su estancia en UCI. Las complicaciones que se evaluaron fueron:
  - ***SDRA***. Se define como desarrollar imágenes radiológicas y criterios clínicos y analíticos compatibles con el síndrome de distrés respiratorio del adulto.
  - ***Grado de gravedad SDRA.*** Se define como presentar criterios de SDRA moderado (PaO_2/FiO_2 entre 200 y 101 mmHg) o grave (PaO_2/FiO_2 menor o igual de 100 mmHg).

- ***Hemorragia grave.*** Se define como presentar cualquier hemorragia que produzca deterioro hemodinámico, precise soporte transfusional, afecte al sistema nervioso central o presente una caída de más de 2 gr/dl en la cifra de Hemoglobina.

- ***Salida accidental de tubos/drenajes/catéter.*** Se define como la retirada no intencionada de un drenaje torácico, tubo endotraqueal o catéter venoso central.

- ***Reacción pancreática****.* Se define como la elevación de los marcadores de función pancreática (amilasa y/o lipasa) sin clínica acompañante.

- ***Neumotórax espontáneo.*** Se define como la salida de aire a la cavidad pleural sin ningún evento desencadenante y observado en la radiografía del paciente antes de recibir soporte respiratorio con dispositivos no invasivos o tubo endotraqueal.

- ***Fallo renal agudo****.* Se define como la presencia de una elevación aguda de las cifras de creatinina por encima de los valores predeterminados como normales.

- ***Delirio****.* Se define como la aparición o no de alteraciones de la conciencia y de las funciones cognitivas de tipo fluctuante.

- ***Debilidad adquirida en UCI****.* Se define como presentar un deterioro funcional de la fuerza muscular con respecto al estado que tenía el paciente a su ingreso en UCI.

- ***Derrame pleural loculado.*** Se define como la presencia de un derrame pleural con adherencias pleurales en una técnica de imagen, y que precisa drenaje con tubo de toracotomía.

- ***Hiperglucemia****.* Se define como presentar en dos o más tomas al día de una glucemia mayor de 180 mg/dL.

- ***Hipertrigliceridemia.*** Se define como presentar valores de triglicéridos por encima del límite superior de la normalidad.

- ***Tromboembolismo pulmonar.*** Se define como presentar tromboembolismo pulmonar, bien de ramas principales, segmentarias o subsegmentarias, documentado por angio-TAC.

- ***Elevación de troponina I.*** Se define como presentar una alteración de los niveles de los marcadores de daño miocárdico durante el ingreso en UCI.

- **Disfunción miocárdica**. Se define como la presencia de insuficiencia cardiaca o síndrome de bajo gasto en relación con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

- ***Trombosis venosa de miembros inferiores.*** Se define como presentar trombosis en, al menos, uno de los miembros inferiores documentado mediante eco-doppler.

- ***Accidente cerebrovascular.*** Se define como sufrir un accidente isquémico transitorio o establecido de origen vascular.

- ***Fibrilación auricular.*** Se define como la presencia de este tipo de arritmia en un electrocardiograma.

- ***Úlcera por decúbito***. Se define como presentar o no una úlcera por decúbito o presión en la zona sacra.

- ***Afectación del nervio peroneo***. Se define como la afectación del nervio peroneo demostrada mediante electromiografía.

- ***Ataque de pánico.*** Se define como sufrir o no un ataque de pánico durante el ingreso en UCI.

- ***Aftas orales.*** Se define como presentar o no úlceras en la mucosa oral.

- ***Situación hiperosmolar.*** Se define como cumplir criterios diagnósticos de medio interno hiperosmolar con una osmolaridad sérica mayor de 320 mOsm/L.

- ***Síndrome de deprivación***. Se define como presentar clínica, signos y síntomas, de síndrome de abstinencia a opioides tras la suspensión de los mismos.

- ***Íleo adinámico***. Se define como la presencia de intolerancia digestiva, cese de ruidos y distensión abdominal, sin causa obstructiva.

- **Disfagia con broncoaspiraciones.** Se define como la presencia de disfagia a alimentos o líquidos, con episodios de broncoaspiración.

- ***Barotrauma durante VMI***. Se define como la presencia de síndrome de fuga aérea, neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo, durante el período en el que el paciente está bajo VMI.

- ***Parámetros bioquímicos, hematológicos y de la hemostasia***. Variables cuantitativas continuas. Las muestras sanguíneas realizadas a los pacientes han sido analizadas al ingreso hospitalario, y en los días sucesivos de estancia en UCI. La frecuencia de indicación de los parámetros analíticos ha estado en relación con el momento y gravedad del paciente. Los parámetros analizados han sido:

    - pH arterial
    - $PaCO_2$
    - PaO_2
    - Bicarbonato
    - Lactato
    - Glucemia
    - Urea
    - Creatinina
    - Sodio
    - Potasio
    - Procalcitonina
    - Proteína C reactiva

- Láctico deshidrogenasa
- Ferritina
- Troponina I
- Interleukina 6
- Albúmina
- Glutámico oxalacético transaminasa (GOT)
- Transaminasa glutámico pirúvica (GPT)
- Fosfatasa alcalina
- Leucocitos
- Linfocitos
- Hemoglobina
- Plaquetas
- Actividad de protrombina
- Tiempo parcial tromboplastina activada (PTTA)
- Dímero D
- Fibrinógeno

- ***Fracaso de la OAF****.* Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de iniciar VNI ante la ausencia de mejoría o empeoramiento en la frecuencia respiratoria o el intercambio gaseoso en un paciente recibiendo OAF.
- ***Fracaso de la VNI****.* Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de IOT o la muerte del paciente en UCI.
- ***Días desde inicio de VNI a IOT.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que existen desde que un paciente inicia el tratamiento con VNI hasta que precisa IOT y conexión a VM.
- ***Sedación profunda*****.** Variable categórica dicotómica. Se define como el nivel -4 en la escala RASS debido a medicación sedante, donde el paciente no responde a estímulos verbales pero si antes estímulos físicos intensos.
- ***Estado al alta de UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el estado vivo o muerto al alta de UCI.

- ***Estado al alta hospitalaria.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el estado vivo o muerto al alta del hospital.
- ***Reingreso UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de ingreso en UCI tras ser dado de alta a planta y sin haber sido de alta a domicilio.
- ***Estancia en UCI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que un paciente está ingresado en la UCI.
- ***Estancia hospitalaria.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que un paciente está ingresado en el hospital.
- ***Oxígeno domiciliario.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la indicación de oxigenoterapia domiciliaria al alta hospitalaria.
- ***Corticoides ambulatorios.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la indicación de corticoides en domicilio tras el alta hospitalaria.
- ***Días entre alta y consulta externa.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el tiempo transcurrido en días entre el alta hospitalaria y el momento de la primera, segunda, tercera y cuarta consulta externa.
- ***Síndrome post*-cuidados intensivos (PICS).** Variable categórica dicotómica. Se define la presencia de PICS mediante el análisis de la situación física, neurológica y emocional evaluada mediante cuestionarios validados, además del juicio clínico del médico evaluador, realizados en la consulta externa. El cuestionario utilizado para evaluar el estado físico ha sido el índice de Barthel, para evaluar la función cognitiva la escala MoCA, y la evaluación del estado emocional se ha realizado mediante las escalas HADS (ansiedad-depresión) y EGS-R (TEPT).
- ***HAD ansiedad.*** Variable cuantitativa discreta. Se define por el valor obtenido de la escala ansiedad-depresión hospitalaria. La escala se valoró en pacientes y en el familiar o cuidador principal a cargo del paciente.
- ***HAD depresión.*** Variable cuantitativa discreta. Se define por el valor obtenido de la escala ansiedad-depresión hospitalaria. La escala se valoró en pacientes y en el familiar o cuidador principal a cargo del paciente.

- ***Trastorno de estrés postraumático.*** Variable cuantitativa discreta. Con el valor obtenido mediante cuestionario validado, los pacientes se clasifican como con presencia o no de riesgo de TEPT (puntuación por encima de 15 en el cuestionario validado).
- ***Dependencia.*** Variable categórica dicotómica**.** Se mide mediante el índice de Barthel, categorizándose a los pacientes en independientes, dependencia leve, moderada, grave o dependencia total.
- ***Calidad de vida relacionada con la salud.*** Variable cuantitativa discreta. Se mide mediante la cumplimentación del cuestionario SF-12 Físico y Mental.
- ***Deterioro cognitivo.*** Variable cuantitativa discreta. Se mide mediante la cumplimentación del cuestionario MoCA.
- ***Valoración del estado de nutrición.*** Variable categórica politómica. Se realiza mediante el cuestionario MUST y se definen tres niveles: riesgo de malnutrición leve, riesgo de malnutrición grave y desnutrición.
- ***Espirometría.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la realización de un estudio espirométrico, donde se mide la Capacidad Vital Forzada (CVF), el Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (FEV1) y el índice de Tiffeneau. Estas tres variables medidas en la espirometría son variables cuantitativas continuas.
- ***Valor de la prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO).*** Variable cuantitativa continua. Se define como la difusión de monóxido de carbono para medir la difusión pulmonar.
- ***Alteración del sueño.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de dificultad para conciliar el sueño y relatado por el propio paciente.
- ***Necesidad de fármacos para dormir.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de tomar ansiolíticos para conciliar el sueño.
- ***Disfagia.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de dificultad para tragar líquidos o sólidos, relatado por el propio paciente.
- ***Recuperación de hobbies***. Variable categórica dicotómica. Se define como la recuperación tras el alta a domicilio de las actividades de ocio o recreo.

- ***Recuperación del hábito de conducir***. Variable categórica dicotómica. Se define por la vuelta a conducir un automóvil, si previamente lo hacía, tras el alta hospitalaria.
- ***Recuperación del trabajo***. Variable categórica dicotómica. Se define por la vuelta al trabajo laboral tras el alta hospitalaria.
- ***Escala Zarit.*** Variable cuantitativa discreta. Escala para medir la sobrecarga del cuidador.
- ***Necesidad de interconsulta.*** Variable categórica politómica. Se define por la necesidad de realizar una interconsulta a:
    - Salud mental (tanto al paciente como al familiar)
    - Neumología
    - Rehabilitación
    - Neurología
- ***Reingreso tras alta hospitalaria.*** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de reingreso hospitalario antes de la primera consulta.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No se ha realizado cálculo de tamaño muestral. Todos los pacientes que cumplían criterios de selección han sido analizados en este estudio.

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (primer y tercer cuartil). Además se presenta el rango de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

Se ha realizado un análisis univariante que evalúa la asociación entre las diferentes variables analizadas con la presencia de PICS. El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba Ji^2 de Pearson, la prueba Ji^2 de tendencia lineal si una de las variables presentaba dos

opciones y la otra, esta con más de dos opciones, era una variable ordenada. En algunos casos se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Para identificar variables con distribución normal, fue utilizada la prueba de Kolmogorov-Smirnow, y cuando esto se cumplía, la comparación entre una variable categórica de dos opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba t de Student. Cuando la variable cuantitativa no se distribuía de forma normal, presentando una amplia desviación de la media o se presentaba en forma de mediana, las comparaciones se realizaban mediante la prueba de Mann Whitney.

Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se han realizado mediante análisis de correlación aplicando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de las variables cuantitativas.

Las variables que en el análisis univariante mostraban una relación con un valor p menor de 0,20, aquellas variables consideradas fundamentales y aquellas que en otros estudios habían mostrado una relación con el objetivo del estudio, fueron introducidas en un modelo multivariante mediante regresión logística binaria. De esta forma se calcula las odds ratio (OR) para las variables consideradas factores predictivos independientes con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Todos los análisis se han realizado mediante contraste bilateral y se han considerado significativos los valores de p igual o menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 27.0 (IBM, Armonk, NY).

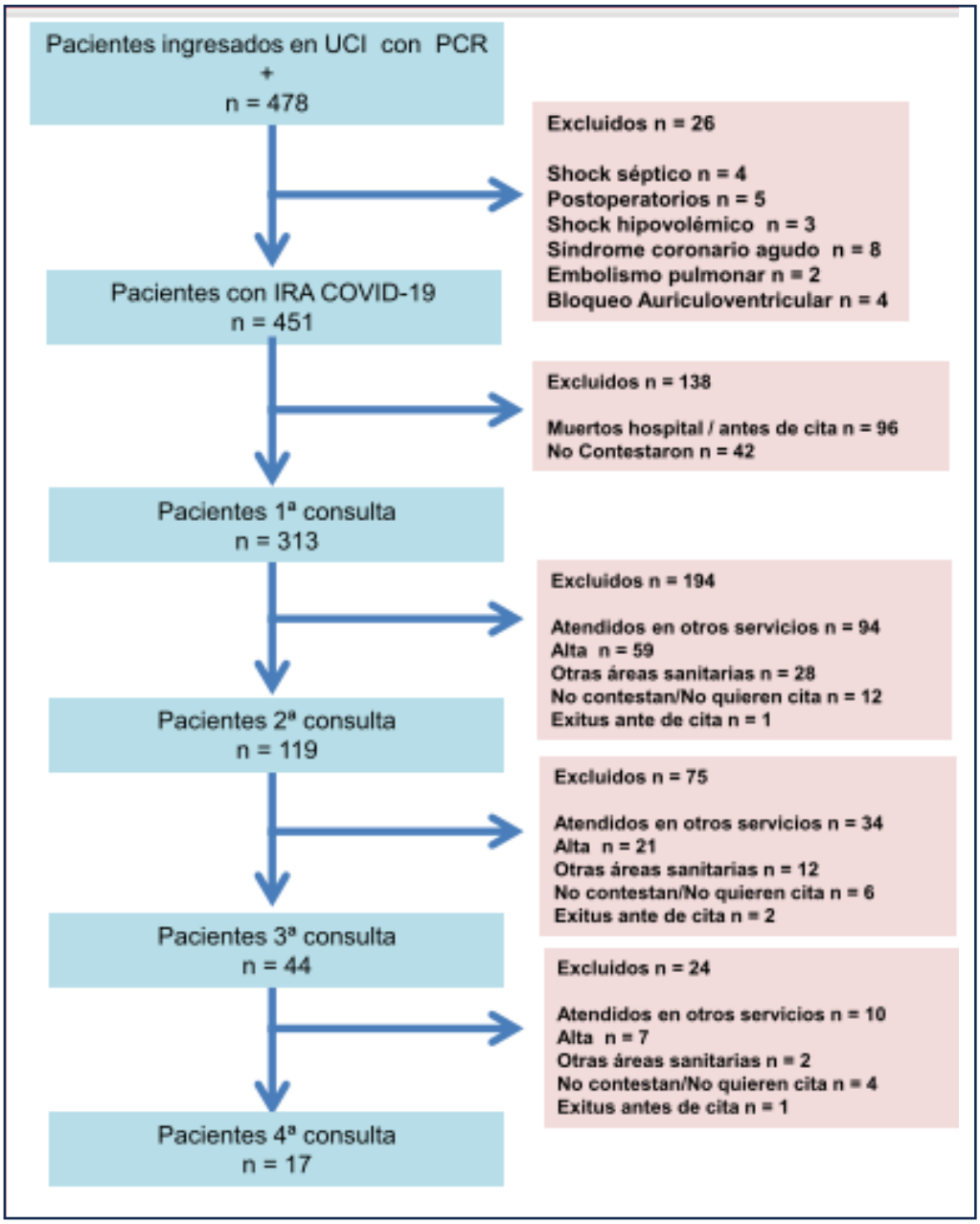
4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Pacientes estudiados

El diagrama de flujo de los pacientes incluidos desde el ingreso en UCI hasta la última de las consultas realizadas se muestra en la Figura 2. Durante el período de estudio ingresaron 451 pacientes por IRA relacionada con infección por COVID-19, de los cuales, 313 (69,4%) pacientes han sido evaluados en este estudio, 42 (9,3%) no contestaron a la llamada telefónica para programar la consulta y 96 (21,3%) fallecieron durante la estancia hospitalaria o antes de acudir a la cita prevista.

Figura 2. Diagrama de Flujo



(IRA: Insuficiencia respiratoria aguda, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, UCI: Unidad de cuidados intensivos)

Fecha del ingreso

En la Tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes analizados según el año, mes y ola de ingreso en UCI. Con respecto al año, se observa que el porcentaje más elevado de ingresos fue en 2020 y 2021, con un 41,2% y 48,9%, respectivamente, en cuanto al mes de ingreso, el mayor porcentaje de ingresos

se observa durante los meses de enero y diciembre, con un 23,3% y un 12,5%, respectivamente y, en cuanto a la ola del ingreso, el máximo número de pacientes fueron ingresados en la segunda y tercera ola, con 94 y 91, respectivamente.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según año, mes y ola de ingreso

Año ingreso			**Mes ingreso**			**Ola ingreso**		
	n	**%**		**n**	**%**		**n**	**%**
2020	129	41,2	Enero	73	23,3	Primera	26	8,3
2021	153	48,9	Febrero	24	7,7	Segunda	94	30
2022	29	9,3	Marzo	22	7	Tercera	91	29,1
2023	2	0,6	Abril	14	4,5	Cuarta	9	2,9
			Mayo	9	2,9	Quinta	30	9,6
			Junio	3	1	Sexta	51	16,3
			Julio	12	3,8	Posterior	12	3,8
			Agosto	19	6,1			
			Septiembre	34	10,9			
			Octubre	36	11,5			
			Noviembre	28	8,9			
			Diciembre	39	12,5			

(n: número, %: porcentaje)

Edad, género, IMC y nivel de gravedad

La edad media de los pacientes estudiados fue de 57,7 ± 12,5 años, con un rango entre 16 y 84 años. En relación con el género, 217 pacientes eran hombres (69,3%) y 96 (30,7%) eran mujeres. El valor medio de IMC era de 29,9 ± 5,5 kg/m^2, con un rango entre 18,6 y 55,8 kg/m^2, y 135 (43,1%) pacientes presentaban un valor de IMC >30.

El valor medio del índice APACHE II fue de 10,9 ± 3,9 puntos, con un rango entre 4 y 29, el del índice SAPS II fue de 29,4 ± 8,03 puntos, con un rango entre 12 y 59, el del índice SAPS III fue de 50,7 ± 8,9 con un rango entre 32 y 82. El valor del índice SOFA inicial fue de 3,5 ± 1,1 y el valor medio máximo durante la estancia en UCI fue de 4,6 ± 2,3 con un rango entre 3 y 18.

Procedencia de los pacientes

La distribución de los pacientes según el lugar de procedencia antes de su ingreso en UCI mostraba que 192 (61,3%) procedían de planta de hospitalización, 76 (24,3%) del área de urgencias y el resto, 45 (14,4%), de otro hospital (22 pacientes procedentes de planta y 23 de Urgencias). El valor medio de días entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 7,2 ± 3,5 y la media entre el inicio de síntomas y el ingreso en UCI fue de 8,9 ± 3,8 días.

Antecedentes personales de los pacientes

En la Tabla 2 se muestran los antecedentes personales y comorbilidades de interés de los pacientes del estudio. También fueron analizados el nivel de estudios de los pacientes, donde 173 (55,3%) pacientes tenían estudios primarios, 96 (30,7%) estudios secundarios y 44 (14,1%) estudios universitarios, sólo un paciente estaba institucionalizado y 7 pacientes (2,2%) eran trabajadores de la salud que habían estado en contacto con pacientes infectados.

Tabla 2. Antecedentes personales previos

Antecedentes personales y tratamientos previos	n	%
HTA	124	39,6
Tabaquismo	12	3,8
Diabetes mellitus	87	27,8
Obesidad	135	43,1
Inmunosupresión	7	2,2
Cáncer	38	12,1
Enfermedad hematológica no maligna	6	1,9
Enfermedad respiratoria crónica	72	23
Cardiopatía crónica	27	8,6
Enfermedad renal crónica	11	3,5
Hepatopatía crónica	1	0,3
Enfermedad mental	35	11,2
Enfermedad neurológica	9	2,9
Enfermedad endocrina	102	32,6
Miscelánea	65	20,8
Vacuna gripe	93	29,7
Vacuna COVID		
Completa	15	4,8
Incompleta	19	6,1
No vacunado	279	89,1
IECAs	26	8,3
ARA II	85	27,2
AINEs	9	2,9
Anticoagulación	10	3,2
Estatinas	94	30
Corticoides	8	2,6
Cloroquina	4	1,3
Deterioro cognitivo	13	4,2
Algún grado de dependencia	5	1,6

(AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II, HTA: Hipertensión arterial, IECAs: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, n: número, %: porcentaje)

Características del soporte respiratorio y tratamiento previo al ingreso en UCI

Antes de ingresar en UCI, 234 (74,8%) pacientes recibieron soporte respiratorio con oxigenoterapia de bajo flujo, 37 (11,8%) precisaron OAF con cánulas nasales, 14 (4,5%) recibieron VNI modo CPAP y 28 (8,9%) modo BIPAP.

Recibieron tratamiento domiciliario con corticoides 37 pacientes (11,8%); 58 (18,5%) realizaron consulta previa al ingreso en UCI siendo dados de alta, 56 (17,9%) desde Urgencias y 2 (0,6%) desde la planta de hospitalización.

Sólo en 6 (1,9%) pacientes se consideró la infección por COVID de origen nosocomial al contagiarse estando ingresados por otros motivos.

Primer soporte respiratorio utilizado en UCI

En UCI, el dispositivo ventilatorio inicial utilizado con más frecuencia fue la VNI en 295 pacientes, utilizándose el modo CPAP en 227 (72,5%) pacientes, seguido del modo de doble nivel de presión en 68 (21,7%) pacientes, OAF en 11 (3.5%) pacientes y la VMI tras IOT en 7 (2,2%) pacientes. La OAF se empleó en 302 pacientes (96,5%) durante su ingreso en UCI, en la mayoría de ellos durante el destete de la VNI. En total, se utilizó un dispositivo respiratorio no invasivo como primera línea de tratamiento de la IRA en 306 pacientes (97,8%).

La VNI como primera opción y, tras fracaso de OAF, se empleó en 305 pacientes (97,4%).

La VNI utilizada como primera opción terapéutica fracasó en 43 pacientes (13,7%); en total, 50 pacientes (16%) precisaron VMI durante el ingreso en UCI. De los 313 pacientes, 2 (0,6%) tenían orden de no intubación.

Además, 43 (13,7%) pacientes recibieron VNI post-extubación. Finalmente 313 (99,4%) de los pacientes recibieron VNI durante la estancia hospitalaria, 268 (85,6%) únicamente como primera opción, 6 (1,9%) solamente en el período post-extubación y 37 (11,8%) como primera opción y en el período post-extubación.

Parámetros medidos al ingreso en UCI

Los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos medidos al ingreso en UCI se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y neurológicos al ingreso en UCI

	Media ± DE	Rango
Lactato sérico (mmol/L)	1,6 ± 0,6	0,5-5
TAs (mmHg)	129,5 ± 18	80-199
TAm (mmHg)	89,7 ± 13,1	55-133
FC (lpm)	88,3 ± 16,1	47-160
FR (rpm)	30,9 ± 6,1	16-50
pH	7,4 ± 0,1	7,1-7,6
$PaCO_2$ (mmHg)	35,4 ± 5,5	24-66
HCO_3^- (mEq/l)	23,8 ± 2,7	10-36
ECG	15 ± 0,6	6-15

(DE: desviación estándar, ECG: escala coma Glasgow, FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, lpm: latidos por minuto, mEq/l: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, n: número, rpm: respiraciones por minuto, TAm: tensión arterial media TAs: tensión arterial sistólica, %: porcentaje)

Desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), evaluado mediante el índice SOFA, fue frecuente en nuestra serie. Al ingreso, la media del índice SOFA fue de 3,5 ± 1,1 puntos, con un rango entre 2 y 10, mientras que la media del SOFA máximo desarrollado durante toda la estancia fue de 4,6 ± 2,3 puntos, con un rango entre 3 y 18. Durante el período de VNI, el índice SOFA fue de 3,9 ± 1,3 con un rango entre 1 y 13. En la Tabla 4 se muestra el número de órganos afectos tanto durante el período de la VNI como el número de órganos afectos durante la estancia en UCI.

Tabla 4. Número de órganos afectos durante la VNI y durante la estancia en UCI

	VNI		ESTANCIA	
	n	%	n	%
Órganos afectos				
1	247	78,9	195	62,3
2	44	14,1	68	21,7
3	17	5,4	36	11,5
4	4	1,3	13	4,2
5	1	0,3	1	0,3

(VNI: ventilación no invasiva, n: número, %: porcentaje)

Características de la ventilación mecánica no invasiva

Durante el estudio, se utilizaron diferentes tipos de ventiladores, siendo el más frecuente el ventilador BiPAP V60® en 305 (97,4%) pacientes seguido de BiPAP VISION® en 5 (1,6%) pacientes y de BiPAP VIVO® en 1 (0,3%) paciente.

El modo ventilatorio inicial utilizado con más frecuencia, en los pacientes en los que se utilizó la VNI de primera opción, fue el modo CPAP en 235 (75,1%) pacientes mientras que, en el resto, 76 (24,3%) pacientes, se utilizó la ventilación con doble nivel de presión. Al finalizar, el modo ventilatorio era modo CPAP en 179 (57,2%) pacientes y de doble nivel de presión en 132 (42,2%) pacientes. Durante su estancia en UCI fueron ventilados en algún momento con modo CPAP 266 (85%) pacientes y con doble nivel de presión 209 pacientes (66,8%). Recibieron ambos modos ventilatorios durante su ingreso 164 pacientes (52,4%). La interfaz utilizada al inicio de la terapia fue la mascarilla total facial en 310 (99%) pacientes, seguida de la orofacial en 1 paciente (0,3%). Al final de la terapia, la mascarilla utilizada en un 99% (310 pacientes) también fue la total facial y en 1 paciente (0.3%) la nasal. Todos los pacientes que recibieron VNI post-extubación lo hicieron en modo doble nivel de presión mediante mascarilla total facial.

En la Tabla 5 vienen representados los parámetros ventilatorios utilizados en la primera hora de VNI y los valores máximos alcanzados durante la misma.

Tabla 5. Parámetros ventilatorios, duración y fugas de la VNI

	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
IPAP inicio (cmH_2O)	15.0 ± 2,2	8-20	16 (14-16)
EPAP inicio (cmH_2O)	11,9 ± 1,1	8-15	12 (12-12)
IPAP máxima (cmH_2O)	16.4 ± 1,6	12-20	16 (14-18)
EPAP máxima (cmH_2O)	12,9 ± 1,2	10-15	12 (12-14)
FiO2 inicial (%)	66,5 ± 11,3	40-100	70 (60-80)
FiO2 máxima (%)	73,9 ± 15,5	40-100	80 (70-90)
Mínimas fugas (L/min)	17,8 ± 6,7	6-40	19 (12-22)
Media fugas (L/min)	36,3 ± 9,3	11.65	33 (31-41)
Días VNI	5,3 ± 4,8	1-28	4 (2-6)
Horas VNI	90,8 ± 70,7	6-300	74 (48-92)

(cmH2O: centímetros de agua, DE: Desviación estándar, L/min: litros por minuto, RIC: Rango intercuartílico, VNI: ventilación no invasiva, %: porcentaje)

Complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica no invasiva

La VNI utilizada como primera opción terapéutica fracasó en 262 (83,7%) pacientes. En 83 (26,5%) pacientes se observó al menos una complicación relacionada con la VNI. Los tipos de complicaciones según número de casos y porcentaje se pueden ver reflejadas en la Tabla 6. Las más frecuentes fueron la claustrofobia en 58 (18,5%) pacientes y el barotrauma con aparición de neumotórax en 33 (10,5%) pacientes. Las siguientes complicaciones en frecuencia fueron la distensión gástrica en 8 (2,6%) pacientes, la irritación ocular en 6 casos (1,9%), la intolerancia total al dispositivo en 3 (1%) pacientes, la lesión cutánea en la zona de la mascarilla, que se observó en 2 (0,6%) pacientes, al igual que los vómitos y el desarrollo de neumonía nosocomial durante el uso de la VNI.

Tabla 6. Complicaciones relacionadas con la VNI

Complicaciones	n	%
Claustrofobia	58	18,5
Neumotórax	33	10,5
Distensión gástrica	8	2,6
Irritación ocular	6	1,9
Intolerancia total	3	1
Lesión cutánea	2	0,6
Vómitos	2	0,6
Neumonía	2	0,6
Necrosis cutánea	2	0,6
Broncoaspiración	2	0,6
Tapón mucoso	2	0,6
SCA	2	0,6

(SCA: Síndrome coronario agudo, n: número, %: porcentaje,)

Sintomatología al ingreso en UCI

Los síntomas que presentaban los pacientes al ingreso en UCI fueron diversos, siendo el más frecuente la disnea en 308 (98,4%) pacientes seguido de la tos, presente en 257 (82,1%) pacientes y la fiebre en 238 (76%) pacientes (Tabla 7).

Tabla 7. Síntomas al ingreso en UCI

Síntomas	n	%
Disnea	308	98,4
Tos	257	82,1
Fiebre	238	76
Malestar general	190	60,7
Astenia	136	43,5
Cefalea	72	23
Rinorrea	65	20,8
Mialgias	59	18,8
Anorexia	44	14,1
Artralgias	35	11,2
Diarrea	44	14,1
Expectoración	27	8,6
Odinofagia	25	8
Anosmia	22	7
Dolor torácico	19	6,1
Dolor abdominal	18	5,8
Ageusia	18	5,8
Náuseas/vómitos	17	5,4
Mareo	12	3,8
Shock	7	2,2
Hiporexia	7	2,2
Síncope	5	1,6
Síntomas urinarios	4	1,3
Alteración conciencia/coma	3	1
Alteración conducta	2	0,6
Dolor anginoso	1	0,3
Hemoptisis	1	0,3

(n: número, %: porcentaje)

Características de la radiografía simple de tórax en UCI

En el momento de ingreso en UCI, 264 (83,4%) de los pacientes presentaban infiltrados pulmonares en 3 o 4 de los cuadrantes pulmonares. En 234 (74,8%) pacientes, la radiografía de tórax a las 24-48 horas había empeorado en el número o tamaño de los infiltrados, en 11 (3,5%) casos había mejorado, y en los 68 (21,7%) casos restantes no habían presentado ningún cambio. En 8 (2,6%) pacientes se objetivó derrame pleural.

Parámetros analíticos medidos durante el ingreso en UCI

Durante la estancia en UCI se midieron diferentes parámetros analíticos en sangre correspondientes a bioquímica y hemograma y hemostasia. La determinación al ingreso en UCI, así como el peor valor obtenido durante la estancia en UCI se representan en las Tablas 8 y 9, respectivamente.

Tabla 8. Parámetros bioquímicos durante el ingreso en UCI

	Media ± DE	**Rango**	**Mediana (RIC)**
Glucemia (mg/dl)			
Inicio	154 ± 76	72-604	157 (129-209)
Peor valor	224 ± 86160	87-604	199 (160-273)
Urea (mg/dl)			
Inicio	40 ± 19	12-141	43 (33-56)
Peor valor	68 ± 32	22-263	61 (48-78)
Creatinina (mg/dl)			
Inicio	0,9 ± 0,4	0,4-3,1	0,77 (0,66-0,92)
Peor valor	0,9 ± 0,6	0,1-5,3	0,88 (1,1-0,71)
PCR (mg/dl)			
Inicio	15,1 ± 16,1	0,4-231,0	12 (6,1-21,4)
Peor valor	19,7 ± 50,3	0,2-872,0	14 (7,9-24,3)
LDH (U/L)			
Inicio	727 ± 759	133-12220	631 (454-839)
Peor valor	860 ± 785	173-12220	760 (574-970)
pH			
Inicio	7,43 ± 0,05	7,06-7,55	7,44 (7,42-7,46)
Peor valor	7,56 ± 0,09	6,99-7,56	7,40 (7,36-7,45)
Ferritina (ng/ml)			
Inicio	1155 ± 1288	32-16250	907 (454-1455)
Peor valor	1638 ± 3474	35-47800	994 (577-1667)

Troponina I (ng/ml)			
Inicio	65 ± 355	2-3948	6 (3-15)
Peor valor	135 ± 768	2-8198	7 (3-17)
IL-6 (pg /ml)			
Inicio	116,1 ± 264,4	2,7-2233,4	34 (18,1-76,1)
Peor valor	242,6 ± 618,7	2,7-5500,0	33,9 (10,9-170,6)
Albúmina (g/dl)			
Inicio	3,5 ± 0,4	2,3-4,6	3,5 (3,2-3,8)
Peor valor	2,9 ± 0,4	1,6-4,2	2,9 (2,7-3,2)
GOT (U/L)			
Inicio	74 ± 261	12-4139	40 (33-58)
Peor valor	99 ± 299	9-4139	53 (39-84)
GPT (U/L)			
Inicio	71 ± 152	9-2460	42 (26-77)
Peor valor	150 ± 298	14-4228	94 (56-146)
Fosfatasa alcalina (U/L)			
Inicio	136 ± 85	5-654	123 (74-173)
Peor valor	176 ± 123	29-975	155 (92-218)
Lactato sérico (mmol/L)			
Inicio	1,6 ± 0,6	0,6-4,1	1,5 (1,1-1,9)
Peor valor	2,3 ± 0,8	0,8-5,1	2,1 (1,9-2,8)
Sodio (mEq/L)			
Inicio	139 ± 4	130-154	140 (137-142)
Peor valor	139 ± 6	125-160	137 (134-143)
Potasio (mEq/L)			
Inicio	4,2 ± 0,6	2,9-6,5	4.2 (3,8-4,5)
Peor valor	4,6 ± 0,8	2,4-7,0	4,8 (4,0-5,2)
Leucocitos ($x10^3$/L)			
Inicio	10,9 ± 12,1	1,7-203,0	10,0 (6,7-13,1)
Peor valor	13,9 ± 12,8	1,0-203,0	12,6 (9,6-16,5)
Linfocitos			
Inicio	892 ± 2725	100-46100	600 (400-900)
Peor valor	662 ± 2931	100-51600	400 (300-600)
Procalcitonina (ng/ml)			
Inicio	0,70 ± 3,26	0,01-41,00	0,10 (0,05-0,30)
Peor valor	1,18 ± 6,05	0,01-74,80	0,14 (0,06-0,44)
PaO2/FiO2 (mmHg)			
Inicio	119 ± 26	69-191	118 (100-136)
Peor valor	106 ± 23	53-190	105 (90-121)

(DE: desviación estándar, g/dl: gramos por decilitro, IL-6: Interleuquina 6, mEq/L: miliequivalentes por litro, mg/dl: miligramos por decilitro, mmHg: milímetros de mercurio, ng/ml: nanogramos por mililitro, RIC: rango intercuartílico, U/L: unidades por litro)

Tabla 9. Parámetros de hemograma y hemostasia durante el ingreso en UCI

	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
Hemoglobina (g/dl)			
Inicio	13,3 ± 1,7	7-17,2	13,3 (12,3-14,4)
Peor valor	11,5 ± 1,9	5,5-15,9	11,8 (10,4-12,8)
Plaquetas (x10^3/L)			
Inicio	251 ± 101	57-846	241 (178-311)
Peor valor	231 ± 135	29-1041	200 (143-283)
Actividad protrombina (sg)			
Inicio	87 ± 16	20-131	88 (77-98)
Peor valor	76 ± 15	8-106	79 (69-86)
PTTA (sg)			
Inicio	1,00 ± 0,60	0.10-11,12	0,95 (0,86-1,10)
Peor valor	1,01 ± 0,26	0,50-2,74	1,00 (0,86-1,10)
Dímero D (ng/ml)			
Inicio	3870 ± 14147	215-128000	817 (550-1247)
Peor valor	8086 ± 17747	326-128000	1800 (1004-5392)
Fibrinógeno (mg/dl)			
Inicio	685 ± 218	177-1329	687 (529-827)
Peor valor	490 ± 258	11-2484	434 (356-581)

(DE: Desviación estándar, g/dl: gramos por decilitro, mg/dl: miligramos por decilitro, ng/ml: nanogramos por mililitro, PTTA: Tiempo de tromboplastina parcial activado, RIC: Rango intercuartílico, sg: segundos)

Dispositivos invasivos y terapias utilizados durante la estancia

Durante la estancia en UCI se utilizaron dispositivos invasivos y terapias que se pueden ver reflejados en la Tabla 10, siendo el utilizado con más frecuencia el catéter arterial en 277 (88,5%) pacientes, seguido de la sonda urinaria en 99 (31,6%) pacientes.

Tabla 10. Dispositivos invasivos y terapias especiales utilizados

Dispositivos	n	%
Catéter arterial	277	88,5
Sonda urinaria	99	31,6
CVC	81	26,8
Nutrición enteral	51	16,3
Prono sedado	34	10,9
NPT	21	6,7
Transfusión de hemoderivados	21	6,7
Traqueostomía	14	4,5
TCRR	4	1,3

(CVC: catéter venoso central, NPT: nutrición parenteral total, TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal, n: número, %: porcentaje)

Fármacos administrados durante la estancia en UCI

Durante la estancia en UCI se administraron fármacos tanto específicos para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 como para tratar las complicaciones desarrolladas en UCI (Tabla 11), siendo los más utilizados los corticoides, en 312 (99,7%) pacientes, los opiáceos en 311 (99,4%) pacientes, la N-acetilcisteína en 297 (94,9%) pacientes, los antibióticos al ingreso en 152 (48,6%) pacientes o por infección nosocomial en 97 (31%) pacientes, el Tocilizumab en 126 (40,3%) pacientes o los neurolépticos en 62 pacientes (19,8%).

Tabla 11. Fármacos administrados en UCI

Fármacos	n	%
Antibióticos al ingreso	152	48,6
Antibióticos infección nosocomial	97	31
Lopinavir/Ritonavir	26	8,3
Remdesivir	26	8,3
Baricitinib	2	0,6
Cloroquina o derivados	28	8,9
Interferón	13	4,2
Tocilizumab	126	40,3
Anakinra	12	3,8
Corticoides	312	99,7
N-acetilcisteína	297	94,9
Opiáceos	311	99,4
Noradrenalina	39	12,5
Haloperidol	28	8,9
Olanzapina	52	16,6
Quetiapina	47	15
Tiaprida	29	9,3
Benzodiacepinas	7	2,2

(n: número, %: porcentaje)

Fármacos sedantes administrados durante la estancia en UCI

Durante la estancia en UCI se administraron fármacos sedantes y relajantes como Midazolam en 49 (15,7%) pacientes, Propofol en 50 (16%) pacientes, Cisatracurio en 49 (15,7%) pacientes o Dexmedetomidina en 47 (15%) pacientes. Estos fármacos, así como el tiempo, en mediana de días, de tratamiento se recogen en la Tabla 12.

Tabla 12. Fármacos sedantes administrados en UCI

Fármacos	n	%	Mediana (RIC)
Midazolam	49	15,7	7 (3-12)
Propofol	50	16	3,5 (2-8,2)
Cisatracurio	49	15,7	2 (2-4)
Dexmedetomidina	47	15	3 (2-4)

(RIC: rango intercuartílico, n: número, %: porcentaje)

Complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI

El desarrollo de complicaciones infecciosas durante la estancia en la unidad fue frecuente, presentando 83 (26,5%) pacientes algún tipo de infección o sospecha de infección nosocomial en UCI. Además, otros 14 pacientes recibieron antibióticos al presentar fiebre, aunque no hubo aislamiento ni alteraciones analíticas que determinaran la presencia de infección. Las complicaciones más frecuentes fueron el síndrome febril sin foco tratado con antibióticos, en 40 (12,8%) pacientes, seguido de la infección del tracto urinario, que se objetivó en 32 (10,2%) pacientes. En la Tabla 13 se pueden observar las complicaciones infecciosas desarrolladas en los pacientes analizados.

Tabla 13. Complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI

Complicaciones	n	%
Síndrome febril tratado con antibióticos	40	12,8
Infección tracto urinaria	32	10,2
BRC/BP	31	9,9
NAVM	9	2,9
Neumonía nosocomial no intubado	5	1,6
Traqueobronquitis	1	0,3
Colonización Gram positivos	55	17,6
Colonización levaduras	19	6,1
Candidiasis invasiva esofágica	1	0,3
Ulceras sacras infectada	2	0,6
Reactivación de Citomegalovirus	2	0,6

(BRC/BP: bacteriemia relacionada con catéter/bacteriemia primaria, ITU: infección urinaria, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, n: número, %: porcentaje)

Complicaciones no infecciosas durante la estancia en UCI

Los pacientes desarrollaron complicaciones no infecciosas durante su ingreso en UCI (Tabla 14), siendo las más frecuentes el SDRA, presente en 270 (86,3%) pacientes, de grado moderado en 125 (39,9%) y grado severo en 145 (46,3%), seguido de la hiperglucemia en 136 (43,5%) pacientes, el delirio en 56 (17,9%) pacientes, la DA-UCI, presente en 55 (17,6%) pacientes o la enfermedad tromboembólica en 32 (10,2%) pacientes. Hubo 6 pacientes con hemorragia grave, con 7 episodios de sangrado.

Tabla 14. Complicaciones no infecciosas durante la estancia en UCI

Complicaciones	n	%
SDRA	270	86,3
Hiperglucemia	136	43,5
Delirio	56	17,9
Debilidad adquirida en UCI	55	17,6
Insuficiencia renal aguda	48	15,3
Hemorragia grave	6	1,9
HDA (úlcera gástrica)	1	0,3
Shock hemorrágico (úlcera por sonda rectal)	1	0,3
Shock hemorrágico (retirada shaldon)	1	0,3
Shock hemorrágico (retirada vía arterial)	1	0,3
Hematoma psoas/retroperitoneo (ACO)	1	0,3
Rectorragia (úlcera colónica CMV)	2	0,6
Desconexión tubo tórax	1	0,3
Salida cánula traqueostomía	1	0,3
Extubación no programada	5	1,6
Neumotórax espontáneo	1	0,3
Reacción pancreática	3	1
Hipertrigliceridemia	4	1,3
Tromboembolismo pulmonar	12	3,8
Trombosis miembros inferiores	2	0,6
ACV	1	0,3
Elevación troponina I	18	5,8
Disfunción miocárdica	5	1,6

Fibrilación auricular	15	4,8
Derrame pleural loculado	2	0,6
Úlcera por decúbito	14	4,5
Afectación nervio peroneo	1	0,3
Broncoaspiración (disfagia)	1	0,3
Aftas orales	2	0,6
Ataque de pánico	2	0,6
Situación hiperosmolar	1	0,3
Síndrome deprivación	2	0,6
Íleo adinámico	2	0,6
Barotrauma	7	2,2

(ACO: anticoagulación oral, ACV: accidente cerebrovascular, CMV: citomegalovirus, HDA: hemorragia digestiva alta, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto, n: número, %: porcentaje)

Situación y estado tras el alta de UCI y hospital

Tras el alta de UCI, 6 (1,9%) pacientes reingresaron en UCI por empeoramiento de la situación respiratoria. Tras el alta hospitalaria, 105 (33,5%) pacientes precisaron oxigenoterapia domiciliaria, 94 (30%) tratamiento continuado con corticoides y 41 (13,1%) pacientes tuvieron un reingreso hospitalario (antes de la primera consulta).

El tiempo, en mediana de días, de estancia en UCI fue de 9 (6-13) y el de estancia hospitalaria de 17 (12-25).

Resultados de la primera consulta

Fueron atendidos 313 pacientes en la primera consulta. El tiempo, en mediana de días, entre el alta hospitalaria y la primera consulta fue de 85 (52-165). Los valores de las diferentes pruebas realizadas para valorar la presencia de los componentes del PICS se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de las pruebas cuantitativas en la Primera Consulta

Valoración	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
SF12 Físico	40,1 ± 12,0	14,8-61,4	38,9 (29,6-51,2)
SF12 Mental	50,3 ± 12,3	22,2-98,0	54,4 (39,2-59,1)
Barthel	95,2 ± 11,6	25-100	100 (100-100)
MoCA	25,3 ± 3,1	9,3-173,3	26 (24-27)
HAD Ansiedad	5,6 ± 4,5	0-19	4 (2-9)
HAD Depresión	3,9 ± 4,5	0-18	2 (1-5)
TEPT	8,4 ± 11,3	0-46	3 (0-12)
Espirometría			
CVF	84,5 ± 19,2	65,1-146,9	84,4 (72,4-99,2)
FEV1	87,4 ± 18,3	42,0-139,6	88,2 (77,4-99,2)
Tiffeneau	83,9 ± 7,1	51,0-107,6	83,9 (80,2-88,3)
DLCO	78,4 ± 20,9	9,30-73,3	78,3 (65,0-89,6)

(CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: difusión del monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en un segundo, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, SF12: cuestionario de salud 12 ítems, HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, TEPT: Trastorno por estrés postraumático)

Las alteraciones detectadas, así como las interconsultas realizadas a otros especialistas se muestran en las Tablas 16 y 17. Ciento noventa y ocho (63,3%) pacientes presentaban PICS. La dependencia grave únicamente la presentaban el 3,2% de los pacientes analizados, el mismo porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo. Las alteraciones del sueño eran frecuentes, afectando al 42,5% de los pacientes, precisando fármacos para conciliarlo el 30,7%.

Tabla 16. Alteraciones detectadas en la Primera Consulta

Valoración	n	%
Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICS)	198	63,3
Cognitivo	32	10,2
Físico	109	34,8
Emocional	78	24,9
Respiratorio	146	46,6
Dependencia		
Leve	34	10,9
Moderada	34	10,9
Grave	10	3,2
Deterioro cognitivo	10	3,2
Alteración emocional	80	25,6
Alteraciones del sueño	133	42,5
Tratamiento para dormir	96	30,7
Desnutrición	38	12,1
Riesgo malnutrición leve	43	13,7
Riesgo malnutrición grave	20	6,4
Disfagia	2	0,6
No recuperación hobbies	107	34,2
No recuperación de la conducción	85	27,2
No reinserción laboral	142	45,4

(n: número, %: porcentaje)

La principal interconsulta generada en la Consulta post-UCI fue a Neumología, el 95,2% de los pacientes fueron vistos en este Servicio.

Tabla 17. Interconsultas generadas a otras especialidades

Interconsulta	n	%
Neumología	298	95,2
Rehabilitación	46	14,7
Psiquiatría	42	13,4
Neurología	7	2,2

(n: número, %: porcentaje)

Asimismo, se realizó una valoración en consulta de 93 (29,7%) familiares, siendo en 26 casos (7,3%) la pareja del paciente. El valor de la mediana de la escala ZARIT realizada al familiar mostró un valor de 12 puntos (RIC 5-22), la HAD ansiedad de 6 (RIC 3-10,5) y la HAD depresión de 4 (RIC 1-7). En 23 familiares (24,7%) se detectó algún síntoma de riesgo para desarrollo de PICS-F por lo que se realizó interconsulta a Psiquiatría en 9 familiares (9,7% de los familiares analizados).

Resultados de la segunda consulta

Fueron atendidos 119 pacientes en la segunda consulta. La edad media de los pacientes atendidos fue de 59,3 ± 10,8 años, con un rango entre 25 y 80 años. En relación con el género, 77 (64,7%) pacientes eran hombres y 42 (35,3%) eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían estudios primarios (70 casos, 58,8%), 30 (25,2%) tenían estudios secundarios y 19 (16%) pacientes presentaban titulación universitaria.

El tiempo, en mediana de días, entre el alta hospitalaria y la segunda consulta fue de 246 (RIC 183-502) y entre la primera y la segunda consulta de 164 (RIC 139-364).

Los valores de las diferentes pruebas realizadas para valorar la presencia de los componentes del PICS se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados de las pruebas cuantitativas en la Segunda Consulta

Valoración	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
SF12 Físico	36,9 ± 12,0	17,7- 67,0	33,6 (27-47)
SF12 Mental	47,9 ± 12,6	23,2-83,9	51,2 (37,4-57,8)
Barthel	91,1 ± 8,2	50-100	100 (95-100)
MoCA	25,0 ± 3,3	7-30	26 (24-27)
HAD Ansiedad	6,6 ± 4,7	0-19	6 (3-10)
HAD Depresión	5,2 ± 4,9	0-18	4 (1-8)
TEPT	9,5 ± 10,9	0-50	5 (1-14)
Espirometría			
CVF	90,7 ± 20,6	29,6 149,0	88,5 (79,1-108,4)
FEV1	92,1 ± 21,4	23,5 148,1	92,5 (81,5-106)
Tiffeneau	82,4 ± 9,7	50,8-109,0	83,2 (78,1-86,7)
DLCO	82,6 ± 21,2	39,7-158,7	79,4 (66,9-91)

(CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: difusión del monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en un segundo, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, SF12: cuestionario de salud 12 ítems, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, TEPT: Trastorno por estrés postraumático)

Las alteraciones detectadas, así como las interconsultas realizadas a otros especialistas se muestran en las Tablas 19 y 20. Setenta y cinco (63%) pacientes presentaban PICS. En la segunda consulta, la dependencia grave únicamente la presentaban el 1,7% de los pacientes analizados mientras que el deterioro cognitivo estaba presente en 13 (10,9%) pacientes. Las alteraciones del sueño continuaban siendo frecuentes, afectando al 52,9% de los pacientes, precisando fármacos para conciliarlo el 37%.

Tabla 19. Alteraciones detectadas en la Segunda Consulta

Valoración	n	%
Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICS)	75	63
Cognitivo	13	10,9
Físico	41	34,5
Emocional	39	32,8
Respiratorio	58	48,7
Dependencia		
Leve	13	10,9
Moderada	8	6,7
Grave	2	1,7
TEPT		
Leve	16	13,4
Moderado	5	4,2
Grave	8	6,7
Deterioro cognitivo	13	10,9
Alteración emocional	39	32,8
Alteraciones del sueño	63	52,9
Tratamiento para dormir	44	37
Desnutrición	3	2,5
Riesgo malnutrición leve	11	9,2
Riesgo malnutrición grave	2	1,7
No recuperación hobbies	51	42,9
No recuperación de la conducción	28	23,5
No reinserción laboral	55	46,6

(TEPT: Trastorno por estrés postraumático, n: número, %: porcentaje)

La principal interconsulta generada en la segunda consulta post-UCI fue a Neumología, el 14,2% de los pacientes fueron vistos en este Servicio por primera vez y el 68,9% estaba ya en seguimiento.

Tabla 20. Interconsultas generadas a otras especialidades

	Nueva consulta		En seguimiento	
Interconsulta	**n**	**%**	**n**	**%**
Neumología	14	11,8	82	68,9
Rehabilitación	5	4,2	15	12,6
Psiquiatría	10	8,4	20	16,8
Neurología	1	0,8	7	5,9

(n: número, %: porcentaje)

Asimismo, se realizó de nuevo una valoración en consulta de 16 (13,4%) familiares, siendo en la mayoría de los casos (12 casos, 10,1%) la mujer del paciente. El valor de la mediana de la escala ZARIT realizada al familiar mostró un valor de 10 puntos (RIC 4-16,7), la HAD ansiedad de 5,5 (RIC 2,2-11,7) y la HAD depresión de 5 (RIC 1-9,7). En 7 familiares (5,9% de los familiares analizados) se detectó algún síntoma de riesgo para desarrollo de PICS-F por lo que se realizó interconsulta a Psiquiatría en 6 familiares (5% de los familiares analizados).

Resultados de la tercera consulta

En la tercera consulta fueron valorados 44 pacientes. La edad media de los pacientes atendidos fue de 58,8 ± 9,5 años, con un rango entre 28 y 77 años. En cuanto al género, 33 (75%) pacientes eran hombres y 11 (25%) eran mujeres. En relación con el nivel de estudios, la mayoría de los pacientes tenían estudios primarios (23 casos, 52,3%), 14 (31,8%) tenían estudios secundarios y 7 (15,9%) pacientes presentaban titulación universitaria.

El tiempo, en mediana de días, entre el alta hospitalaria y la tercera consulta fue de 375 (RIC 335-438) y entre la segunda y la tercera consulta de 184 (RIC 132-238).

Los valores de las diferentes pruebas realizadas para valorar la presencia de los componentes del PICS se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados de las pruebas cuantitativas en la Tercera Consulta

Valoración	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
SF12 Físico	35,7 ± 11,7	19,6-56,6	31 (26,4-41,6)
SF12 Mental	45,3 ± 12,9	21,2-65,0	38,8 (29,3-50,2)
Barthel	96,1 ± 6,3	80-100	100 (95-100)
MoCA	25,9 ± 2,7	18-30	26 (24-28)
HAD Ansiedad	7,1 ± 5,3	0-16	7 (2-13)
HAD Depresión	6,6 ± 6,2	0.18	8 (2-13)
TEPT	13,5 ± 13,7	0-44	18 (2-32)
Espirometría			
CVF	94,2 ± 15,5	57,5-127,3	94 (83,7-104,1)
FEV1	93,9 ± 18,1	57,9-124.4	93,8 (83,9-106,5)
Tiffeneau	79,9 ± 7,9	57,0-88,5	82,7 (75,0-85,2)
DLCO	79,8 ± 19,7	43,9-121,6	76,8 (65,3-98,3)

(CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: difusión del monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en un segundo, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, SF12: cuestionario de salud 12 ítems, HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, TEPT: Trastorno por estrés postraumático)

Las alteraciones detectadas, así como las interconsultas realizadas a otros especialistas se muestran en las Tablas 22 y 23. Treinta y cuatro (77,3%) pacientes presentaban PICS. En la tercera consulta, se detectaron 7 (15,9%) pacientes con dependencia leve, el mismo porcentaje de pacientes que presentaba dependencia moderada; el deterioro cognitivo estaba presente en 4 (91%) pacientes. Las alteraciones del sueño seguían afectando a un porcentaje elevado de pacientes (63,6%), precisando fármacos para conciliarlo el 50%.

Tabla 22. Alteraciones detectadas en la Tercera Consulta

Valoración	n	%
Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICS)	34	77,3
Cognitivo	3	6,8
Físico	19	43,2
Emocional	23	52,3
Respiratorio	22	50
Dependencia		
Leve	7	15,9
Moderada	7	15,9
TEPT		
Leve	6	13,6
Moderado	6	13,6
Grave	5	11,4
Deterioro cognitivo	4	9,1
Alteración emocional	23	52,3
Alteraciones del sueño	28	63,6
Tratamiento para dormir	22	50
Desnutrición	1	2,3
Riesgo malnutrición leve	3	6,8
No recuperación hobbies	22	50
No recuperación de la conducción	9	20,5
No reinserción al trabajo	22	51,2

(TEPT: Trastorno por estrés postraumático, n: número, %: porcentaje)

La principal interconsulta generada en la tercera consulta post-UCI fue a Psiquiatría, el 22,7% de los pacientes fueron vistos en este Servicio por primera vez y el 29,5% estaba ya en seguimiento.

Tabla 23. Interconsultas generadas a otras especialidades

	Nueva consulta		En seguimiento	
Interconsulta	**n**	**%**	**n**	**%**
Neumología	7	15,9	23	52,3
Rehabilitación	9	20,5	6	13,6
Psiquiatría	10	22,7	13	29,5
Neurología	2	4,5	4	9,1

(n: número, %: porcentaje)

Asimismo, se valoraron en la tercera consulta a 2 (4,5%) familiares, siendo en ambos casos la mujer del paciente. El valor de la mediana de la escala ZARIT realizada al familiar mostró un valor de 15,5 puntos (RIC 14-17), la HAD ansiedad de 11 (RIC 5-17) y la HAD depresión de 5 (RIC 1-9). En 1 (2,3%) de los familiares se detectó algún síntoma de riesgo para desarrollo de PICS-F.

Resultados de la cuarta consulta

En la cuarta consulta fueron valorados 17 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 60,2 ± 7,9 años, con un rango entre 46 y 73 años. En cuanto al género, 12 (70,6%) pacientes eran hombres y 5 (29,4%) eran mujeres. Con relación al nivel de estudios, la mayoría de los pacientes tenían estudios primarios (10 casos, 58,8%), 6 (35,3%) tenían estudios secundarios y sólo 1 (5,9%) paciente presentaba titulación universitaria.

El tiempo, en mediana de días, entre el alta hospitalaria y la cuarta consulta fue de 654 (RIC 529-739) y entre la tercera y la cuarta consulta de 296 (RIC 165-400).

Los valores de las diferentes pruebas realizadas para valorar la presencia de los componentes del PICS se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Resultados de las pruebas cuantitativas en la Cuarta Consulta

Valoración	Media ± DE	Rango	Mediana (RIC)
SF12 Físico	30,9 ± 6,3	21,0-46,3	30,4 (25,9-41,2)
SF12 Mental	40,8 ± 14,3	21,2-64,0	41,1 (32,5-61,4)
Barthel	95,9 ± 6,2	80-100	100 (91,2-100)
MoCA	25,3 ± 2,8	20-29	27 (25-28,5)
HAD Ansiedad	8,4 ± 4,5	0-14	9 (3-12)
HAD Depresión	8,4 ± 5,2	1-17	6,5 (2-15)
TEPT	19,6 ± 13,8	0-44	20 (2,7-29,2)
Espirometría			
CVF	89,9 ± 16,5	62,7-119,0	87,7 (74-105,6)
FEV1	90,9 ± 13,3	67,3-114,0	90,7 (81,1-93,1)
Tiffeneau	82,7 ± 6,7	69,6-91,1	84,1 (76,5-87,7)
DLCO	77,1 ± 26,1	48,0-143,3	70,3 (57,5-80,3)

(CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: difusión del monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en un segundo, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, SF12: cuestionario de salud 12 ítems, HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, TEPT: Trastorno por estrés postraumático)

Las alteraciones detectadas, así como las interconsultas realizadas a otros especialistas se muestran en las Tablas 25 y 26. Trece pacientes (76,5%) presentaban PICS. En la cuarta consulta, se detectaron 4 (23,5%) pacientes con dependencia leve y 2 (11,8%) con dependencia moderada; el deterioro cognitivo estaba presente en 2 (11,8%) pacientes. Las alteraciones del sueño seguían afectando a un porcentaje elevado de pacientes (70,6%), precisando fármacos para conciliarlo el 64,7%.

Tabla 25. Alteraciones detectadas en la Cuarta Consulta

Valoración	n	%
Síndrome Post-Cuidados Intensivos (PICS)	13	76,5
Cognitivo	2	11,8
Físico	11	64,7
Emocional	10	58,8
Respiratorio	9	52,9
Dependencia		
Leve	4	23,5
Moderada	2	11,8
TEPT		
Leve	4	23,5
Moderado	4	23,5
Grave	3	17,6
Deterioro cognitivo	2	11,8
Alteración emocional	11	64,7
Alteraciones del sueño	12	70,6
Tratamiento para dormir	11	64,7
No recuperación hobbies	9	52,9
No recuperación a la conducción	5	29,4
No reinserción al trabajo	8	47,1

(TEPT: Trastorno por estrés postraumático, n: número, %: porcentaje)

La principal interconsulta generada en la cuarta consulta post-UCI fue a Psiquiatría, el 29,4% de los pacientes fueron vistos en este Servicio por primera vez y el 35,3% estaba ya en seguimiento.

Tabla 26. Interconsultas generadas a otras especialidades

	Nueva consulta		En seguimiento	
Interconsulta	**n**	**%**	**n**	**%**
Neumología	4	23,5	6	35,3
Rehabilitación	2	11,8	5	29,4
Psiquiatría	5	29,4	6	35,3
Neurología	1	5,9	2	11,8

(n: número, %: porcentaje)

Prevalencia de PICS al año del alta

De los 313 pacientes analizados, en la primera consulta el 63,3% de ellos presentaban PICS. Al año, 144 (46%) pacientes seguían presentando algún síntoma relacionado con el PICS, además de precisar tratamiento médico o rehabilitador, bien en la consulta post-UCI o en la de los diferentes especialistas a los que habían sido derivados.

4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE PICS

Las variables asociadas con el desarrollo de PICS en los pacientes se han analizado mediante análisis univariante y multivariante.

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Relación entre el momento de ingreso y desarrollo de PICS

La relación entre presentación de PICS según el momento del ingreso en UCI se muestra en las Tablas 27 y 28. Aunque no existen diferencias en relación con el año de ingreso (p = 0,099), sí que existen diferencias significativas con la ola de la pandemia, siendo más frecuente en la 1ª y tras la 6ª ola, con un menor porcentaje de presentación en la 5ª ola (p = 0,004, Figura 3).

Tabla 27. Relación entre el año de ingreso y desarrollo de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Año de Ingreso					0,099
2020	90	45,5	39	33,5	
2021	87	43,9	66	57,4	
2022	19	9,6	10	8,7	
2023	2	-	-	-	

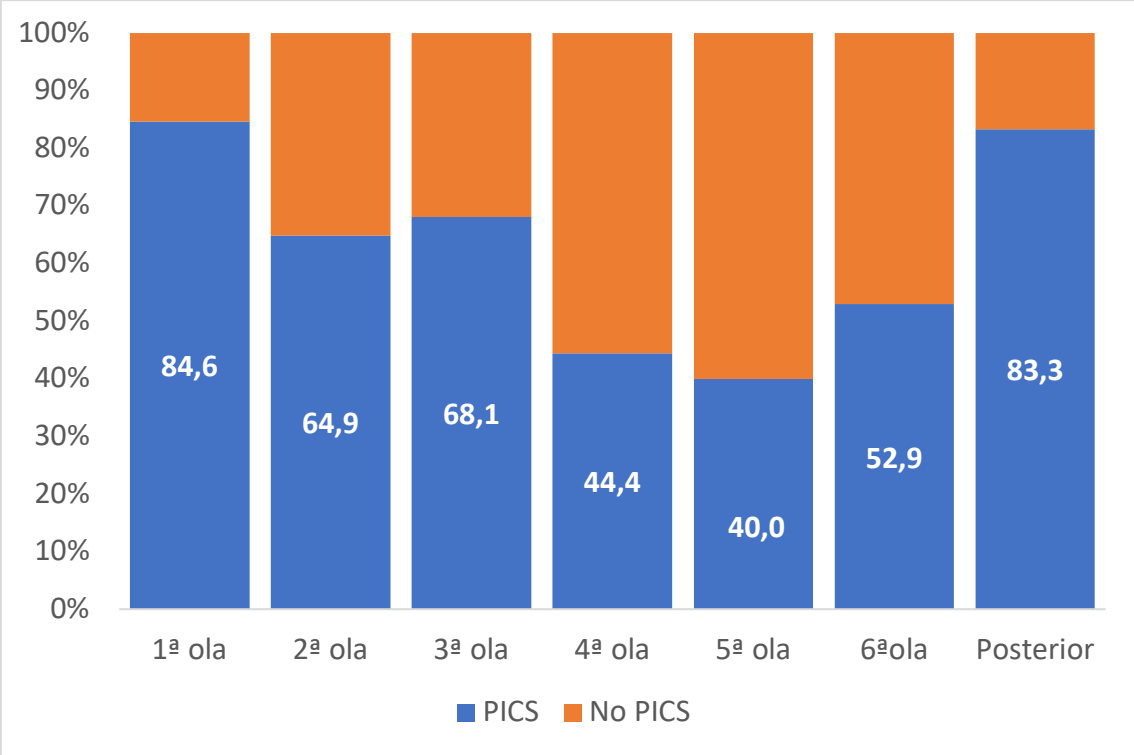
(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Tabla 28. Relación entre la ola de la pandemia y desarrollo de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Ola					0,004
1ª	22	11,1	4	3,5	
2ª	61	30,8	33	28,7	
3ª	62	31,3	29	25,2	
4ª	4	2,0	5	4,3	
5ª	12	6,1	18	15,7	
6ª	27	13,6	24	20,9	
Posterior	10	5,1	2	1,7	

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Figura 3. Relación entre el desarrollo de PICS según la ola de la pandemia.



Relación entre las características sociodemográficas y nivel de gravedad con la presencia de PICS

La edad media de los pacientes se relacionó con la presencia de PICS, siendo la edad media en los pacientes que desarrollaron PICS de 59,7 ± 10,9 años, mientras que en los que no lo desarrollaron fue de 54,3 ± 14,2 años ($p < 0,001$). El resto de variable sociodemográficas analizadas se recogen en la Tabla 29 y ninguna de ellas se relacionó con el desarrollo de PICS de forma estadísticamente significativa.

Los niveles de gravedad de los pacientes fueron medidos con las escalas APACHE II, SAPS II, SAPS III y SOFA (al ingreso y máximo durante la estancia en UCI) y algunos de ellos mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, con valores más elevados en los pacientes que desarrollaron PICS. El SAPS II medio en los pacientes con PICS fue de 30,4 ± 8,4 puntos y de 27,6 ± 7,1 puntos en los que no lo tuvieron ($p = 0,003$). Asimismo, el valor medio de SOFA máximo durante la estancia en UCI fue de 5,0 ± 2,6 en el grupo de pacientes con PICS y de 4,0 ± 1,6 entre los que no presentaron PICS ($p < 0,001$).

El resto de los índices no presentaron una relación con la presencia de PICS estadísticamente significativa.

Tabla 29. Relación entre características sociodemográficas y gravedad con la presencia de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Varón	136	68,7	81	70,4	0,746
Nivel de estudios					0,172
Primarios	117	59,1	56	48,7	
Secundarios	54	27,3	42	36,5	
Universitarios	27	13,6	17	14,8	
Sanitario en contacto con paciente infectado	5	2,5	2	1,7	> 0,99
Vacuna gripe	64	32,3	29	25,2	0,185
Vacuna COVID					0,640
Completa	11	5,6	4	3,5	
Incompleta	11	5,6	8	7	

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los dispositivos respiratorios utilizados y la presencia de PICS

En la Tabla 30 se muestran algunas características de los dispositivos respiratorios utilizados y su relación con la presencia de PICS. El tipo del primer dispositivo utilizado al ingreso en UCI no se relacionó con la presencia de PICS, siendo el más utilizado en ambos grupos la VNI, en 188 (94,9%) pacientes de los que desarrollaron PICS y en 107 (93%) de los que no. Asimismo, el uso de la VNI utilizada como primera opción o tras fracaso de la OAF o el uso de OAF durante la estancia en UCI tampoco se relacionó con el desarrollo de PICS en los pacientes. Sin embargo, el uso de la VMI al ingreso en UCI o tras fracaso de la VNI se relacionaron con la presencia de PICS en los pacientes con resultados estadísticamente significativos.

Tabla 30. Relación entre los dispositivos respiratorios y la presencia de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Primer dispositivo					0,779
OAF	6	3	5	4,3	
VNI	188	94,9	107	93	
VMI	4	2	3	2,6	
VNI					
1ª opción/fracaso OAF	193	97,5	112	97,4	>0,999
Fracaso (1ª opción)	36	18,7	7	6,3	0,003
VMI					
Primera opción/fracaso VNI	40	20,2	10	8,8	0,008
OAF	188	94,9	114	99,1	0,053

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, OAF: Oxigenoterapia alto flujo, VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación no invasiva n: número, %: porcentaje)

Relación entre procedencia de los pacientes y la presencia de PICS

La procedencia de los pacientes antes del ingreso en UCI no se relacionó de forma significativa con el desarrollo de PICS. Entre los pacientes que desarrollaron PICS, 61 (30,8%) procedían de Urgencias y 137 (69,2%) de planta de hospitalización, mientras que, en el grupo de los que no presentaron PICS, 38 (33%) de Urgencias y 77 (67%) de planta de hospitalización (p = 0,682).

Relación entre antecedentes, comorbilidades y toma de fármacos con la presencia de PICS

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, cuatro variables mostraron diferencias significativas con la evolución, la HTA, antecedente de tabaquismo, la presencia de cáncer o neoplasia hematológica y la presencia de una enfermedad no encuadrable en las previamente mencionadas (Tabla 31). De los pacientes que desarrollaron PICS, 89 (44,9%) eran hipertensos, 76 (38,4%) eran exfumadores, 30 (15,2%) tenían antecedente de cáncer o neoplasia hematológica y 50 (25,3%) pacientes presentaban otras patologías,

mientras que, en el grupo de los que no desarrollaron PICS, 35 (30,4%) eran hipertensos, 26 (22,6%) eran exfumadores, 8 (7%) tenían antecedente de cáncer o neoplasia hematológica y 15 (13%) otras patologías.

Como se muestra en la Tabla 31, la toma de algunos fármacos como ARA II o estatinas también mostró relación con el desarrollo de PICS, con 62 (31,3%) pacientes pertenecientes al primer grupo y 69 (34,8%) al segundo. El resto de los antecedentes analizados no se relacionaron con la presencia de PICS.

La mediana del índice de Charlson fue de 0 puntos en los dos grupos de pacientes ($p = 0,088$).

Tabla 31. Relación entre antecedentes y la presencia de PICS

Comorbilidades	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Obesidad	87	43,9	48	41,7	0,705
Exfumador	76	38,4	26	22,6	0,004
HTA	89	44,9	35	30,4	0,011
Dislipemia	80	40,4	34	29,6	0,055
Fumador	7	3,5	5	4,3	< 0,765
Cáncer/neoplasia hematológica	30	15,2	8	7	< 0,032
Cáncer activo	8	4	3	2,6	0,507
Hepatopatía crónica	1	0,5	0	0	> 0,999
Inmunodepresión	3	1,5	4	3,5	0,266
Cardiopatía crónica	20	10,1	7	6,1	0,223
Enfermedad respiratoria crónica	49	24,7	23	20	0,336
Enfermedad psiquiátrica	23	11,6	12	10,4	0,749
Enfermedad endocrina	65	32,8	37	32,2	0,905
Enfermedad hematológica no	4	2	2	1,7	> 0,999
maligna	50	25,3	15	13	0,01
Miscelánea	16	8,1	10	8,7	0,849
IECAs	62	31,3	23	20	0,03
ARA II	6	3	3	2,6	0,830
AINEs	8	4	2	1,7	0,335
Anticoagulación	69	34,8	25	21,7	0,015
Estatinas	4	2	4	3,5	0,472
Corticoides	3	1,5	1	0.9	> 0,999
Cloroquina	2	1	0	0	0,534
Orden no IOT					
Índice de Charlson	0 (0-2)		0 (0-1)		0,088

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, ARA II: antagonistas receptores angiotensina II, IECAs: inhibidores enzima convertidora angiotensina, IOT: intubación orotraqueal, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los síntomas de los pacientes y la presencia de PICS

Los síntomas que presentaron los pacientes al ingreso en UCI y su relación con la presencia de PICS se recogen en la Tabla 32. Únicamente dos de ellos, se relacionaron con el desarrollo de PICS de forma estadísticamente significativa; la anosmia estaba presente en 8 (4%) pacientes del grupo que desarrolló PICS y en 14 (12,2%) de los que no lo presentaron (p = 0,007). Asimismo, las artralgias se manifestaron en 29 (14,6%) pacientes de los que presentaron PICS y en 6 (5,2%) de los que no lo desarrollaron (p = 0,001).

Tabla 32. Relación entre los síntomas y la presencia de PICS

Síntomas	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Fiebre	144	72,7	94	81,7	0,072
Disnea	195	98,5	113	98,3	0,999
Tos	157	79,3	100	87	0,088
Expectoración	18	9,1	9	7,8	0,701
Cefalea	47	23,7	25	21,7	0,685
Diarrea	27	13,6	17	14,8	0,779
Rinorrea	43	21,7	22	19,1	0,587
Hemoptisis	0	0	1	0,9	0,367
Ageusia	10	5,1	8	7	0,485
Náuseas/vómitos	10	5,1	7	6,1	0,696
Hiporexia	6	3	1	0,9	0,430
Dolor abdominal	10	5,1	8	7	0,485
Alteración conducta	2	1	0	0	0,534
Anosmia	8	4	14	12,2	0,007
Anorexia	32	16,2	12	10,4	0,16
Astenia	91	46	45	39,1	0,240
Síntomas urinarios	3	1,5	1	0,9	> 0,999
Odinofagia	15	7,6	10	8,7	0,725
Malestar general	122	61,6	68	59,1	0,664
Mareo	8	4	4	3,5	> 0,999
Dolor torácico atípico	12	6,1	7	6,1	0,992
Dolor torácico típico	1	0,5	0	0	> 0,999
Síncope	2	1	3	2,6	0,361
Artralgias	29	14,6	6	5,2	0,011
Mialgias	43	21,7	16	13,9	0,089
Deterioro nivel conciencia	3	1,5	0	0	0,305
Shock al inicio VNI	5	2,5	2	1,7	> 0,999

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, VNI: ventilación no invasiva, n: número, %: porcentaje)

Los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el ingreso en hospital y en UCI no muestran relación con el desarrollo de PICS. En los pacientes con PICS la mediana de días hasta el ingreso en hospital era de 7 (RIC 4-9) y entre los que no lo desarrollaron 7 (RIC 5-9) días (p = 0,359). Los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI fue de 9 (RIC 6-11) días y de 8 (RIC = 6-10) días en los que no lo desarrollaron (p = 0,547).

Relación entre la afectación radiológica y la presencia de PICS

Las características radiológicas, medidas en la radiografía simple de tórax al ingreso y la confirmación de empeoramiento a las 24 horas, no se relacionaron de forma significativa con la presencia de PICS. Entre los pacientes que desarrollaron PICS, 163 (82,3%) tenían afectación de 3-4 cuadrantes en la radiografía de tórax y 35 (17,7%) tenían afectación de 1-2 cuadrantes, mientras que en el grupo que no lo desarrollaron la afectación de 3-4 y 1-2 cuadrantes lo presentaban el 82,3% y 17,7%, respectivamente (p = 0,196). De los pacientes que presentaron PICS, el 74,7% había un empeoramiento radiográfico a las 24 horas, mientras que entre los que no lo desarrollaron empeoraron el 74,8% (p = 0,994).

Relación entre las características de la VNI y la presencia de PICS

En la Tabla 33 se muestran las características de la VNI, en los 311 pacientes que la recibieron, y su relación con la evolución de estos. El tipo de ventilador utilizado durante el estudio no se relacionó con el desarrollo de PICS. En ambos grupos el más utilizado fue el ventilador tipo V60®, con 191 (97,4%) pacientes en los pacientes que desarrollaron PICS y 114 (99,1%) pacientes en los que no lo presentaron. Los modos ventilatorios inicial y final, así como la interfaz utilizada, tampoco se relacionaron con la presencia de PICS en los pacientes. La necesidad de VNI durante más de 48 horas se relacionó con el desarrollo de PICS con resultados estadísticamente significativos.

Tabla 33. Relación entre las características de la VNI y la presencia de PICS

	PICS (n: 196)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Tipo ventilador					0,097
Vision®	5	2,6	0	0	
VIVO®	0	0	1	0,9	
V60®	191	97,4	114	99,1	
Modo inicial					0,604
BiPAP	46	23,5	30	26,1	
CPAP	150	76,5	85	73,9	
Modo final					0,167
BiPAP	89	45,4	43	37,4	
CPAP	107	54,6	72	62,6	
Interfaz inicial					> 0,999
Orofacial	1	0,5	0	0	
Facial total	195	99,5	115	100	
Interfaz final					0,411
Nasal	1	0,5	0	0	
Facial total	193	98,5	115	100	
Infranasal	2	1	0	0	
Duración					
≥ 24 horas	192	98	112	97,4	0,712
≥ 48 horas	161	82,1	82	71,3	0,026

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los días de soporte respiratorio y la presencia de PICS

Los días de soporte respiratorio de cualquier tipo, incluyendo OAF, VNI o VMI, se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de PICS. Los pacientes con PICS mostraron un valor de mediana de soporte respiratorio de 10 (RIC 6-17) días y los que no lo presentaron de 7 (RIC 5-10) días ($p < 0,001$).

Relación entre los fármacos administrados durante la estancia en UCI y la presencia de PICS

Todos los fármacos, salvo los antibióticos administrados al ingreso en UCI, se relacionaron con el desarrollo de PICS de forma estadísticamente significativa. En la Tabla 34 se muestran los fármacos utilizados durante la estancia en UCI en los pacientes de los dos grupos analizados.

Tabla 34. Relación entre los fármacos utilizados y la presencia de PICS

Fármacos	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Midazolam	39	19,7	10	8,7	0,010
Propofol	39	19,7	11	9,6	0,018
Cisatracurio	39	19,7	10	8,7	0,010
Dexmedetomidina	36	18,2	11	9,6	0,040
Neurolépticos	48	24,2	14	12,2	0,010
Antibióticos al ingreso	97	49	55	47,8	0,843
Antibióticos (infección nosocomial)	80	40,4	17	14,8	< 0,001
Noradrenalina	33	16,7	6	5,2	0,003

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Asimismo, se analizó el uso de drogas sedantes, su combinación y el nivel de sedación alcanzado, estableciéndose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables y la presencia de PICS. La relación entre el uso de drogas con efecto sedante con el desarrollo de PICS se recogen en la Tabla 35.

Tabla 35. Relación entre sedación y presencia de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
Uso de fármacos sedantes	**n**	**%**	**n**	**%**	0,006
0	140	70,7	98	85,2	
1	20	10,1	6	5,2	
2	20	10,1	7	6,1	
3	18	9,1	4	3,5	
Nº de fármacos sedantes al mismo tiempo					0,010
0	140	70,7	98	85,2	
1	25	12,6	6	5,2	
2	32	16,2	11	9,6	
3	1	0,5	0	0	
Sedación profunda	40	20,2	10	8,7	0,007

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

La duración del tratamiento con Midazolam, Propofol, Dexmedetomidina y Cisatracurio, así como los días de sedación, no presentaron relación significativa con el desarrollo de PICS. En la tabla 36 se recogen dichos resultados.

Tabla 36. Días de fármacos sedantes y de sedación y presencia de PICS

	PICS (n: 198)	No PICS (n: 115)	Valor p
Midazolam	9 (5-16)	12 (5,2-18)	0,231
Propofol	4 (3-12,5)	10,5 (5,2-14,2)	0,171
Dexmedetomidina	4 (3-13.5)	3,5 (1,5-15,2)	0,173
Cualquier fármaco sedante	9 (5-16)	12 (5,2-18)	0,103
Neurolépticos	5 (5-7)	5 (3-6)	0,065
Cisatracurio	3 (2-6)	2 (2-4)	0,103

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los fármacos administrados para el tratamiento de la infección por COVID-19 y la presencia de PICS

Algunos fármacos empleados para el tratamiento de la infección por COVID-19 se relacionaron con el desarrollo de PICS de forma estadísticamente significativa como Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir, Cloroquina y N-acetilcisteína. En la Tabla 37 se muestran los fármacos utilizados para la infección por COVID durante la estancia en UCI en los pacientes de los dos grupos analizados.

Tabla 37. Relación entre los fármacos para tratamiento de la infección por COVID-19 y la presencia de PICS

	PICS (n: 198)		**No PICS (n: 115)**		**Valor p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Lopinavir-Ritonavir	22	11,1	4	3,5	0,018
Remdesivir	11	5,6	15	13	0,021
Baricitinib	1	0,5	1	0,9	0,999
Cloroquina o derivados	24	12,1	4	3,5	0,010
Interferón	11	5,6	2	1,7	0,143
Tocilizumab	80	40,4	46	40	0,944
Anakinra	5	2,5	7	6,1	0,133
N-acetilcisteína	184	92,9	113	98,3	0,039

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los dispositivos invasivos utilizados y la presencia de PICS

En la Tabla 38 se muestran los dispositivos invasivos y terapias especiales utilizados durante la estancia en UCI en los pacientes de los dos grupos analizados. Todos los dispositivos analizados fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con PICS, relacionándose de forma estadísticamente significativa con todos excepto con la maniobra de decúbito prono, la realización de traqueostomía o la necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal.

Tabla 38. Relación entre dispositivos invasivos utilizados y presencia de PICS

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
CVC	68	34,3	16	13,9	< 0,001
Nutrición enteral	41	20,7	10	8,7	< 0,006
Catéter arterial	185	93,4	92	80	< 0,001
Pronación	27	67,5	7	70	> 0,999
Pronación despierto	2	1	0	0	0,534
NPT	18	9,1	3	2,6	0,027
Traqueostomía	11	5,6	3	2,6	0,224
TCRR	4	2	0	0	0,301

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, CVC: catéter venoso central, NPT: nutrición parenteral total, TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los parámetros fisiológicos al ingreso en uci y la presencia de PICS

En la tabla 39 se muestran los parámetros hemodinámicos, respiratorios y neurológicos medidos al ingreso en UCI en los dos grupos analizados. Ninguna de estas variables se relacionó con el desarrollo de PICS en los pacientes.

Tabla 39. Relación entre parámetros medidos al ingreso en UCI y la presencia de PICS

	PICS (n: 198)	No PICS (n: 115)	Valor p
ECG	14,9 ± 0,7	15 ± 0,2	0,507
FC (lpm)	87,6 ± 15,9	89,5 ± 16,4	0,309
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,04	0,644
FR (rpm)	30,1 ± 6,2	30,8 ± 6	0,833
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	119,3 ± 25,7	122,7 ± 27,1	0,265
TAs (mmHg)	128,5 ± 18,4	131,2 ± 17,3	0,200
TAm (mmHg)	88,9 ± 13,6	91,2 ± 12,3	0,146
$PaCO_2$ (mmHg)	35,3 ± 5,2	35,7 ± 5,9	0,576
HCO_3^- (mEq/L)	23,8 ± 2,5	23,9 ± 2,9	0,832
Lactato sérico (mmol/L)	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,189
SpO_2 basal (%)	93,2 ± 1,4	93,2 ± 1,4	0,955
SpO_2/FiO_2 basal	142,4 ± 22,3	142,8 ± 21,6	0,880
FiO_2 inicio basal	67,1 ± 10,9	66,9 ± 11,2	0,876

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, ECG: escala coma Glasgow, FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, lpm: latidos por minuto, mEq/L: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, mmol/L: milimoles por litro, rpm: respiraciones por minuto, TAm: tensión arterial media, TAs: tensión arterial sistólica, n: número, %: porcentaje)

Relación entre los parámetros analíticos medidos durante el ingreso en UCI (peor valor) y la presencia de PICS

En la Tabla 40 se muestran los parámetros analíticos (peor valor) medidos durante el ingreso en UCI en los dos grupos analizados. Las variables que se relacionaron con la presencia de PICS en los pacientes fueron urea, creatinina, hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina, troponina, albúmina y sodio.

Tabla 40. Relación entre parámetros medidos durante el ingreso en UCI y la presencia de PICS

Parámetros analíticos (peor valor)	PICS (n: 198)	No PICS (n: 115)	Valor p
Glucemia (mg/dl)	225 ± 83	223 ± 89	0,852
Urea (mg/dl)	73 ± 37	60 ± 19	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,0 ± 0,7	0,9 ± 0,4	0,011
Leucocitos (x10^3/L)	14,1 ± 15,1	13,6 ± 6,8	0,738
Linfocitos	456,7 ± 267,6	1016,5 ± 4816,9	0,216
Hemoglobina (g/dl)	11,1 ± 2	12,1 ± 1,7	< 0,001
Plaquetas (x10^3/L)	219 ± 129	252 ± 142	0,037
Actividad protrombina (%)	74 ± 15	78 ± 13	0,039
Ratio PTTA	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,161
Dímero D (ng/ml)	2142 (1137-6932)	1294 (894- 2556)	0,961
Fibrinógeno (mg/dl)	485 ± 284	499 ± 205	0,641
Procalcitonina (ng/ml)	0,1 (0,04-0.265)	0,07 (0,03-0,230)	0,454
PCR (mg/dl)	14,2 (8,2-24,4)	13,1 (7,3-24,2)	0,378
LDH (U/L)	781 (585-1009)	712 (500-943)	0,963
Ferritina (ng/ml)	990 (552-1666)	1026 (5861026)	0,712
Troponina I (ng/ml)	1,9 0,3	1.9 0,3	0,248
IL-6 (pg/ml)	38,5 (10,7-184,9)	27,9 (10,9-127,9)	0,477
Albúmina (g/dl)	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,3	< 0,001
GOT (U/L)	56 (19-56)	50 (36-75)	0,729
GPT (U/L)	94 (55-144)	91 (55-144)	0,850
Fosfatasa alcalina (U/L)	189 ± 129	154 ± 109	0,420
PaO2/FiO2 (mmHg)	104 ± 24	109 ± 22	0,053
pH	7,38 ± 0,09	7,39 ± 0,09	0,549
Sodio (mEq/L)	139 ± 6	137 ± 5	0,037
Potasio (mEq/L)	4,6 ± 0,9	4,7 ± 0,7	0,458

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, g/dl: gramos por decilitro, IL-6: Interleuquina 6, mmHg: milímetros de mercurio, mEq/L: miliequivalentes por litro, mg/dl: miligramos por decilitro, ng/ml: nanogramos por mililitro, PTTA: Tiempo de tromboplastina parcial activado, sg: segundos, U/L: unidades por litro, n: número, %: porcentaje)

Relación entre las complicaciones no infecciosas durante la estancia en UCI y la presencia de PICS

La relación entre complicaciones, infecciosas y no infecciosas, se muestran en la Tabla 41. Las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron PICS (75,8% versus 62,6%; p = 0,014). Todas las complicaciones infecciosas fueron más frecuentes entre los pacientes que desarrollaron PICS, a excepción de la traqueobronquitis, donde únicamente hubo un caso entre los pacientes que no presentaron PICS. De igual forma, la mayoría de las complicaciones no infecciosas fueron más frecuentes en los pacientes que no desarrollaron PICS, aunque con diferencias no significativas. Únicamente la debilidad adquirida en UCI (p < 0,001), la insuficiencia renal aguda (p = 0,031) y las úlceras de decúbito (p = 0,003) difirieron significativamente entre los dos grupos analizados.

Tabla 41. Complicaciones en los dos grupos analizados

	PICS (n: 198)	No PICS (n: 115)	Valor p
Complicaciones, n (%)	150 (75,8)	72 (62,6)	0,014
Complicaciones infecciosas, n (%)	99 (50,0)	30 (26,1)	< 0,001
BRC/BP	26 (13,1)	5 (4,3)	0,012
Neumonía nosocomial	4 (2,0)	1 (0,9)	0,655
Neumonía asociada a VM	8 (4,0)	1 (0,9)	0,162
ITU	27 (13,6)	5 (4,3)	0,009
Contaminación/colonización HC	40 (20,2)	15 (13,0)	0,109
Colonización levaduras	15 (7,6)	4 (3,5)	0,143
Traqueobronquitis	-	1 (0,9)	0,367
SFTA	35 (17,7)	5 (4,3)	0,001
Complicaciones no infecciosas, n (%)	128 (64,6)	67 (58,3)	0,261
SDRA	174 (87,9)	96 (83,5)	0,276
Hiperglucemia	91 (46,0)	45 (39,1)	0,240
Delirio	43 (21,7)	13 (11.3)	0,020
Debilidad adquirida UCI	49 (24,7)	6 (5,2)	< 0,001
Insuficiencia renal aguda	37 (18,7)	11 (9,6)	0,031
Iatrogenia	9 (4,5)	2 (1,7)	0,194
Hemorragia grave	6 (3,0)	-	0,059
Salidas de tubos	5 (2,5)	2 (1,7)	0,650
Enfermedad tromboembólica	11 (5,6)	4 (3,5)	0,407
Barotrauma	29 (12,8)	11 (9,6)	0,194
Reacción pancreática	2 (1,0)	1 (0,9)	>0,999
Elevación de troponinas	14 (7,1)	4 (3,5)	0,188
Disfunción miocardica	5 (2,5)	-	0,162
Fibrilación auricular	11 (5,6)	4 (3,5)	0,407
Úlceras de decúbito	14 (7,1)	-	0,003
Aftas orales	2 (1,0)	-	0,534
Ataque de pánico	2 (1,0)	-	0,534
Derrame pleural loculado	1 (0,5)	1 (0,9)	>0,999
Afectación nervio peroneo	2 (1.0)	-	0,534
Neumotórax espontáneo	1 (0,5)	-	>0,999

Tabla 41. Complicaciones en los dos grupos analizados (continuación)

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, BRC/BP: bacteriemia relacionada con catéter/bacteriemia primaria, HC: Hemocultivos, ITU: Infección tracto urinario, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto, SFTA: síndrome febril tratado con antibióticos, VM: Ventilación mecánica, n: número, %: porcentaje)

Relación entre estancia en UCI y hospitalaria según el estado al alta

La relación entre la estancia, tanto en UCI como hospitalaria, y la presencia de PICS en los pacientes mostró diferencias significativas ($p < 0,001$). Los pacientes que desarrollaron PICS mostraron un valor de mediana de 10 (RIC 7-15) días de estancia en UCI y los que no lo desarrollaron de 8 (RIC 6-10) días. La estancia hospitalaria en los pacientes que desarrollaron PICS fue de 19 (RIC 14-29) días y de 14 (RIC 11-18) días en los que no lo desarrollaron.

Relación entre presencia de PICS y otras alteraciones detectadas en la Consulta post-UCI

La relación entre la presencia de PICS y otras alteraciones detectadas en la consulta post-UCI en la primera visita tras el alta hospitalaria se muestra en la Tabla 42. La presencia de PICS se relaciona estadísticamente con un peor resultado en todas las variables analizadas, excepto con la presencia de disfagia y el reingreso tras la consulta.

Tabla 42. Otras alteraciones detectadas en la Consulta Post-UCI a los tres meses del alta

	PICS (n: 198)		No PICS (n: 115)		Valor p
	n	%	n	%	
Riesgo Nutricional					0,003
No riesgo	147	74,2	103	89,6	
Riesgo Leve	33	16,7	10	8,7	
Riesgo Grave	18	9,1	2	1,7	
Desnutrición	32	16,2	6	5,2	0,004
Dificultad para dormir	109	55,1	24	20,9	< 0,001
Tratamiento para dormir	79	39,9	17	14,8	< 0,001
Recuperación de hobbies	101	51,0	105	91.3	< 0,001
Recuperación conducción	98	49,5	85	73,9	< 0,001
Recuperación trabajo	36	18,2	60	52,2	< 0,001
Disfagia	2	1,0	-	-	0,534
TEPT	6 (1-19)		0 (0-4)		< 0,001
SF12 Físico	35,4 ± 10,7		48,2 ± 9,7		< 0,001
SF12 Mental	48,1 ± 13,3		54,1 ± 9,1		< 0,001
HAD ansiedad	7,0 ± 4,8		3,1 ± 2,8		< 0,001
HAD depresión	5,3 ± 5,0		1,4 ± 1,6		< 0,001
Barthel	92,8 ± 13,9		99,5 ± 2,1		< 0,001
MoCA	24,8 ± 3,4		26,2 ± 2,2		< 0,001
CVF	81,2 ± 19,3		90,9 ± 17,3		< 0,001
FEV1	81,2 ± 19,3		90,9 ± 17,3		< 0,001
Tiffeneau	84,1 ± 7,8		83,3 ± 17,6		0,349
DLCO	74,1 ± 21,7		86,6 ± 16.5		< 0,001
Reingreso tras consulta	30	15,2	11	9,6	0,158
Interconsultas					
Neumología	193	97,5	105	91,3	0,014
Rehabilitación	45	22,7	1	0,9	< 0,001
Psiquiatría	42	21,2	-	-	< 0,001
Neurología	7	3,5	-	-	0,007

Tabla 42. Otras alteraciones detectadas en la Consulta Post-UCI a los tres meses del alta (continuación)

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos,CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: difusión del monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en un segundo, SF12: cuestionario de salud 12 ítems, HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, TEPT: Trastorno por estrés postraumático, n: número, %: porcentaje)

Relación entre presencia de PICS en el paciente y presencia de PICS en el familiar o cuidador principal, valorado en la consulta post-UCI

La relación entre la presencia de PICS del paciente y las variables analizadas en el familiar/cuidador principal en la consulta post-UCI muestra que de los pacientes con PICS, sus familiares presentan también mayor riesgo de PICS familiar, en las esferas de mayor sobrecarga del cuidador medido mediante la escala Zarit (15,4 ± 10,3 versus 9,7 ± 8,7; p = 0,010) y de mayor riesgo de ansiedad medida por la escala HAD (7,7 ± 4,4 versus 4,9 ± 4,7; p = 0,006). El resto de las variables analizadas no muestran diferencias entre ambos grupos y se recogen en la Tabla 43.

Tabla 43. Relación entre PICS familiar y PICS del paciente

	PICS (n: 198)		**No PICS (n: 115)**		**Valor p**
	n	**%**	**n**	**%**	
ZARIT	15,4 ± 10,3		9,7 ± 8,7		0,010
HAD ansiedad	7,7 ± 4,4		4,9 ± 4,7		0,006
HAD depresión	4,7 ± 4,0		3,1 ± 3,7		0,055
Riesgo de alteración	18	28,6	5	16,7	0,214
ITC a Psiquiatría	8	12,7	1	3,3	0,153

(PICS: Síndrome post-cuidados intensivos, HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad/Depresión, ITC: Interconsulta, n: número, %: porcentaje)

4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Mediante regresión logística, las variables predictoras independientes de presencia de PICS están representadas en la Tabla 44.

Los factores independientes que se relacionaron con la presencia de PICS fueron la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la estancia hospitalaria, la DA-UCI y el desarrollo de complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI.

Tabla 44. Factores predictores de PICS

Variable	Coeficiente β	OR	IC-95% OR	Valor p
Edad	0,032	1,032	1,012 a 1,053	0,002
Estancia Hospital	0,065	1,067	1,033 a 1,103	< 0,001
Debilidad adquirida UCI	1,429	4,173	1,626 a 10,705	0,003
Complicaciones infecciosas	1,342	1,833	1,057 a 3,179	0,031
Índice de Charlson	0.037	1,373	1,051 a 1,792	0,020
Prueba de Hosmer Lemeshow p = 0,209				

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%, OR: odds ratio)

4.3. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS UTILIZADOS

Los valores de los coeficientes de correlación entre los diferentes cuestionarios utilizados se muestran en la Tabla 45. Únicamente se obtuvo un valor por encima de 0,7 en la relación entre el valor del cuestionario HAD ansiedad y depresión.

Tabla 45. Correlación entre los cuestionarios utilizados

	SF12f	SF12m	TEPT	HADa	HADd	Barthel	MoCA
SF12f	-	0,135	-0,327	-0,325	-0,470	0,409	0,213
SF12m	0,135	-	-0,502	-0,659	-0,653	0,152	0,130
TEPT	-0,327	-0,502	-	0,644	0,585	-0,292	-0,033
HADa	-0,325	-0,659	0,644	-	0,719	-0,126	-0,094
HADd	-0,470	-0,653	0,585	0,719	-	-0,277	-0,205
Barthel	0,409	0,152	-0,292	-0,126	-0,277	-	0,306
MoCA	0,213	0,130	-0,033	-0,094	-0,205	0,306	-

(HADa: Escala Hospitalaria de Ansiedad, HADd: Escala Hospitalaria de Depresión, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, SF12f: cuestionario de salud 12 ítems físico, SF12m: cuestionario de salud 12 ítems mental, TEPT: Trastorno por estrés postraumático)

5. DISCUSIÓN

5.1. GENERALIDADES

Desde el inicio de los Cuidados Intensivos, la función principal ha sido la vigilancia, tratamiento y soporte del paciente crítico o en riesgo de desarrollarlo, generalmente en el ámbito hospitalario. Pero en las últimas décadas, los Cuidados Intensivos han ido incrementando sus servicios más allá de su escenario geográfico natural, la Unidad de Cuidados Intensivos, y ha ido ampliando su ámbito profesional.

El inicio de los Cuidados Intensivos es difícil de determinar[662]). A finales del siglo XVIII, durante las guerras napoleónicas, se iniciaba la idea de separación de los pacientes graves. Unas décadas más tarde, también en el ámbito bélico, durante la guerra de Crimea, se establecen zonas del hospital donde se atiende a los soldados más lesionados o tras una intervención quirúrgica. Esta preocupación por el enfermo grave se traslada al ambiente médico habitual, más allá de los conflictos bélicos. La mejora en la atención y el cuidado del paciente grave es un tema que preocupa a los médicos de diferentes especialidades y países desde el inicio del siglo XX. Ya en la década de los años 20 de ese siglo, en un hospital norteamericano, se abre una sala para atender el postoperatorio de los pacientes neuroquirúrgicos, que motivó la formación de un equipo sanitario multidisciplinar encargado del tratamiento de estos pacientes. Esta experiencia fue adoptada rápidamente en hospitales europeos, y eran fundamentalmente salas especiales donde se atendían a pacientes tras una intervención quirúrgica. A finales de la década de los 40 y principio de los 50, la epidemia de poliomielitis bulbar condicionó el uso generalizado del pulmón de acero como soporte respiratorio en pacientes con fracaso respiratorio. La primera UCI del mundo, tal y como se concibe en la actualidad, fue creada en 1953 por el anestesiólogo danés Björn Ibsen. Posteriormente, fueron creándose unidades especializadas de pacientes postquirúrgicos, pero también médicos, a veces de patología respiratoria y otras veces unidades polivalentes. De esta forma, entre la década de los 60 y 70 del siglo XX, la mayoría de los hospitales importantes disponían un espacio físico donde se atendía a los pacientes graves, la UCI. Las UCI son estructuras arquitectónicas bien definidas con un equipamiento específico y un personal experto en cuidar y curar a los pacientes críticos. El siguiente paso en la historia de la medicina intensiva, fue la

separación y especialización, destacando las UCI médicas (enfocadas principalmente al manejo del paciente respiratorio), las UCI quirúrgicas (para el manejo del paciente postoperado) y las UCI coronarias (dirigidas a los pacientes con infarto agudo de miocardio).

Tras la creación de las UCIs, se planteó la necesidad de ampliar el campo de la medicina del paciente critico al ámbito extrahospitalario, en aras de una mayor precocidad en el manejo del paciente grave[663]. La medicina de urgencias extrahospitalaria desempeña un papel crucial en el sistema de atención médica, brindando cuidados inmediatos y vitales fuera del entorno hospitalario. Este campo de la medicina se centra en la atención de emergencias médicas en el lugar donde ocurren, ya sea en accidentes de tráfico, eventos deportivos, hogares o cualquier otro escenario. Muchas de las técnicas utilizada en el ámbito hospitalario de la medicina intensiva son compartidas en el ámbito extrahospitalario. Los servicios de urgencias extrahospitalarias cuentan con equipos altamente capacitados y equipados con herramientas especializadas. Las ambulancias, en particular, se han convertido en unidades móviles de cuidados intensivos capaces de proporcionar una amplia gama de servicios médicos. Equipadas con desfibriladores, ventiladores, medicamentos de emergencia y otros dispositivos, estas unidades son esenciales para brindar atención de calidad durante el traslado a un centro médico[664]. La medicina de urgencias extrahospitalaria no solo se encarga de intervenir en el lugar del incidente, sino también de establecer una conexión eficiente con los centros hospitalarios. La comunicación efectiva entre los profesionales extrahospitalarios y el personal del hospital es esencial para una transición fluida y una atención continua. Esta coordinación garantiza que la información vital sobre el paciente se transmita de manera oportuna, permitiendo que el equipo hospitalario esté preparado para recibir al paciente y continuar con los cuidados necesarios. En la Medicina Intensiva del futuro se considera la necesidad de expandir la UCI para ofrecer tanto vigilancia, tratamiento y cuidados en la fase prehospitalaria, mediante monitorización remota.

Aunque se ha hecho una distinción entre Medicina Critica y Terapia o Medicina Intensiva, ambas están íntimamente ligadas. Mientras que la Medicina Crítica engloba todo aquello relacionado a la atención de pacientes en estado crítico sin importar si este se encuentre en una UCI, en el área de emergencias

o en el quirófano; la Terapia o Medicina Intensiva es una parte de ella y se centra específicamente en los pacientes que están dentro de las UCIs. No todos los pacientes críticos o potencialmente críticos se encuentran ubicados en la UCI.

Un paso más allá para intentar atender a los pacientes críticos de la forma más precoz y eficiente posible fue la creación del concepto de UCI "extendida" o UCI "sin paredes". Se ha calculado que más del 50% de los pacientes hospitalizados no reciben un tratamiento óptimo antes de su admisión en la UCI, habiéndose calculado que un correcto manejo del paciente en las plantas convencionales podría evitar el 40% de los ingresos en la UCI[665]. Pero, además, el retraso en el ingreso en UCI, principalmente debido a ausencia de camas disponibles en dichas unidades, se asocia con un incremento de la mortalidad[666], afectando también al paciente que es dado de alta de UCI y, posteriormente, sufre un empeoramiento que motiva el reingreso en esta unidad. En estos casos, la mortalidad en UCI se multiplica por 4 y la estancia hospitalaria por 2,5[667]. Por tanto, el concepto de UCI extendida se inicia en la detección y atención del paciente crítico fuera de la UCI, lo más precoz posible para mejorar su pronóstico, así como continuar con los cuidados durante su estancia en UCI, optimizando los mismos para disminuir las secuelas inherentes a los tratamientos que la UCI comporta. El proceso de Continuidad Asistencial continúa tras el alta de UCI, con el apoyo y soporte que el paciente requiera, para minimizar el salto cualitativo que a veces puede suponer el paso a la Unidad de Hospitalización convencional. Hay que tener en cuenta que las situaciones de riesgo vital suelen estar precedidas de alteraciones fisiopatológicas previas que son detectables y prevenibles. Este hecho cobra mayor importancia en las enfermedades llamadas "tiempo-dependientes" como la sepsis, el síndrome coronario agudo y la parada cardíaca[668]. Mediante esta estrategia se consigue detectar de forma precoz, en los pacientes ingresados fuera de la Unidad de Cuidad Intensivos, procesos potencialmente graves, y actuar de forma precoz sobre ellos antes de que se instauren fracasos orgánicos cuya resolución sería más difícil una vez establecidos. De esta manera se consigue que las maniobras sobre estos pacientes resulten de mayor eficacia y se evita la aparición de complicaciones potencialmente graves. Así, el concepto de UCI extendida se inicia en la detección y atención del paciente crítico fuera de la UCI, lo más precoz posible para mejorar su pronóstico, así como continuar con los cuidados

durante su estancia en UCI, optimizando los mismos para disminuir las secuelas inherentes a los tratamientos que la UCI comporta. Estas iniciativas se apoyan generalmente en las posibilidades que ofrece hoy en día la informatización del hospital. Aprovechando los sistemas de información hospitalarios, los médicos del servicio de la UCI programan búsquedas automáticas mediante criterios o parámetros analíticos de gravedad para que el mismo sistema informático halle las anomalías existentes en los pacientes a través de la aplicación informática y avise el médico responsable. Los servicios que ofrecen las UCIs extendidas son realizados o bien por los profesionales del Servicio de Medicina Intensiva o bien mediante equipos multidisciplinares, liderados con los intensivistas[669].

El último paso dado por los servicios de Medicina Intensiva ha sido la introducción de la especialidad en la consulta. Durante décadas, el objetivo fundamental de la Medicina Intensiva ha sido disminuir la mortalidad a corto plazo. Sin embargo, en el momento actual la atención al enfermo crítico se debe centrar en objetivos que van más allá de la supervivencia[670]. También durante décadas, los estudios realizados analizando las complicaciones desarrolladas durante la estancia en UCI se han centrado en el desarrollo de infección nosocomial, en relación con los dispositivos invasivos utilizados durante la estancia en UCI, las alteraciones respiratorias derivadas de la VM y la debilidad adquirida en UCI. Es decir, fundamentalmente de problemas físicos. Sin embargo, las alteraciones cognitivas y psiquiátricas habían sido poco estudiadas y evaluadas, al ser consideradas menos importantes. Desde hace poco más de una década, se estima que al menos la mitad de los supervivientes de la enfermedad crítica van a presentar PICS, entidad que abarca un grupo de problemas de salud que se mantienen tras la enfermedad crítica y que comprenden alteraciones psiquiátricas, cognitivas y físicas[187]. Debido a ello es prioritario la provisión de servicios de seguimiento de los supervivientes de la enfermedad critica. Y así, se comienzan a habilitar consultas externas en los hospitales para atender a los pacientes en riesgo de desarrollar PICS. Hoy día, los cambios conceptuales en la especialidad de Medicina Intensiva han hecho que el intensivista no sea aquel especialista encerrado en las paredes de la UCI y los Servicios de Medicina Intensiva realizan asistencia, no sólo al paciente crítico ingresado en la UCI, sino también fuera de ella. La UCI es sólo una parte, aunque la más importante, de la actividad del servicio de Medicina Intensiva.

Pero, además, debe de implicarse en el control y seguimiento del paciente una vez este ha sido dado de alta al domicilio.

Un equipo multidisciplinar coordinado por el intensivista, conocedor de la trayectoria del paciente durante su estancia en la UCI, constituye la estrategia para conseguir el objetivo final de la medicina crítica, esto es, la reincorporación del paciente a sus actividades laborales y sociales en condiciones óptimas de salud tanto en el ámbito físico como en el mental. De esta forma podremos ofrecer la mejor calidad asistencial al enfermo crítico, no sólo antes y durante, sino también después de haber superado la enfermedad crítica[189].

5.2. PREVALENCIA DEL PICS EN LA PANDEMIA COVID-19

La prevalencia exacta del PICS entre los supervivientes de enfermedades críticas sigue siendo incierta y las variaciones en las tasas de incidencia entre los diferentes estudios podrían deberse a diferencias en las características de los pacientes, las herramientas de evaluación utilizadas para la identificación del PICS, los períodos en los que esta se realiza o la duración del seguimiento[188]). Por tanto, resulta difícil la comparación de los distintos trabajos publicados en relación con el PICS, y con ello el verdadero dimensionamiento del problema.

La prevalencia publicada de trastornos físicos, cognitivos y psiquiátricos en pacientes post-críticos con COVID-19 abarca una amplia gama, probablemente debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios[227]. Aunque algunos autores informan que dichos trastornos presentes en los supervivientes de la UCI post-COVID-19 fueron comparables a los observados en pacientes no COVID-19[671,672]. En el estudio publicado por Maley et al donde analizaron una muestra de 60 pacientes que habían precisado VM durante más de 48 horas, la presencia de PICS a los 6 meses fue del 80%, con al menos dos dominios del PICS en el 47%[673]. Esta elevada frecuencia contrasta con observado en un estudio multicéntrico prepandemia, en pacientes con SDRA o shock, donde la prevalencia de PICS a los 3 meses fue únicamente del 25%[213]. Estos datos podrían sugerir una mayor coexistencia de PICS en pacientes con COVID-19 con respecto a pacientes críticos de otras etiologías, lo que podría deberse a un conjunto de factores que se conjugan en los pacientes COVID-19

para producir una mayor frecuencia de PICS. Entre estos factores destacan la gravedad de la enfermedad, la necesidad de sedación profunda por la intensidad de la alteración del intercambio gaseoso, el uso frecuente de bloqueadores neuromusculares, la política que se llevó a cabo de restricción de visitas al paciente y el aislamiento de este del resto de miembros de la familia, la elevada prevalencia de delirio, la VM prolongada y largas estancias en la UCI. Todos estos hallazgos fueron característicos de los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI durante la pandemia.

En nuestro trabajo, de los 313 pacientes analizados, en la primera consulta el 63% de ellos presentaban PICS. Al año, 144 (46%) pacientes seguían presentando algún síntoma relacionado con el PICS y precisando tratamiento médico o rehabilitador en la consulta post-UCI o en la de los diferentes especialistas a los que habían sido derivados. En nuestra cohorte, la aparición de PICS fue ligeramente superior a la informada por estudios anteriores a la pandemia de COVID-19, con una incidencia aproximada de PICS en torno al 50% de los pacientes supervivientes de UCI, manifestando afectación de al menos una de las dimensiones que forman parte del PICS, la esfera cognitiva, física o psicológica [193,287,674], aunque hay estudios, como el de Marra et al[193], donde los autores observaron una prevalencia de PICS del 64% a los 3 meses después del alta de la UCI en pacientes no COVID-19, prevalencia similar a la de nuestro estudio.

Las diferentes series publicadas confirman esta amplia variabilidad en la prevalencia de presentación del PICS en los pacientes COVID-19. Un estudio de cohortes prospectivo realizado en España con seguimiento durante un año a 142 pacientes supervivientes de UCI por COVID-19, también describió una incidencia de PICS de hasta el 50%[204]. El artículo de revisión de Nakanishi et al que aborda el problema del PICS después de la infección por COVID-19 también describe una prevalencia similar de dicho síndrome, con presencia de síntomas individuales del PICS en el 50-70% de los pacientes críticamente enfermos[225]. Y en el estudio realizado por Hodgson et al[588], el 64% de los pacientes presentaba a los tres meses del alta hospitalaria alguna de la alteración relacionada con el PICS y, al año, el 56% continuaba teniendo secuelas. Sin embargo, en otros trabajos realizados en pacientes COVID-19, la prevalencia informada de PICS fue muy elevada[501,675,676]. Varios trabajos han reportado prevalencias de PICS

por encima del 70%. Un reciente estudio multicéntrico prospectivo investigó la evolución durante 2 años de 334 pacientes ventilados mecánicamente con infección por COVID-19[677], encontrando una prevalencia de PICS del 70%, que persistió durante un largo tiempo debido, al menos en parte, a la VM, las necesidades de sedación y relajación y a la mayor incidencia de DA-UCI. En una serie de 45 pacientes (de los cuales el 90% habían estado en VM), la prevalencia de PICS en pacientes con COVID-19 fue del 91%, y el 58% de los pacientes tenían, al menos, dos dominios principales afectados[676]. Un ensayo clínico multicéntrico realizado en Alemania en el que se realizaba un seguimiento durante dos años a 291 pacientes se observó que el 98% de los pacientes presentaba al menos una afectación compatible con PICS y que uno de cada tres presentaba PICS con afectación de las tres dimensiones (física, cognitiva y psicológica[678]. Y en España, un estudio realizado en pacientes ventilados con COVID-19 mostró que, a los tres meses de seguimiento, aproximadamente tres de cada cuatro pacientes cumplían criterios de PICS[227].

Una diferencia importante de estos estudios con respecto al nuestro es el soporte respiratorio que recibieron los pacientes. En nuestro caso la mayoría de los pacientes recibieron VNI, a menudo prolongada, siendo la VMI mucho menos utilizada. La prevalencia de PICS es muy diferente en los pacientes que recibieron como único soporte la VNI (60%) que los que fueron intubados (80%).

Por tanto, las diferencias en la prevalencia mostrada en los diferentes estudios podrían deberse a la heterogeneidad entre los estudios, en los momentos de evaluación, los instrumentos utilizados para evaluar los dominios de PICS y las características basales de la población. En pacientes COVID-19, esta variabilidad es igual o incluso mayor. Asimismo, existe una amplia variabilidad entre países. Diversos estudios sobre PICS realizados en Francia[679], EE.UU.[223] y Holanda[680], en pacientes COVID-19 con VM mostraron resultados muy diferentes. En un importante estudio de cohortes prospectivo realizado en Francia con 478 pacientes con COVID-19 dados de alta de la UCI, el 23% tenían ansiedad, el 18% depresión y el 7% TEPT, y se identificó DA-UCI en el 28% de los pacientes ventilados mecánicamente a los 4 meses después del alta hospitalaria[679]. Otro estudio francés también objetivó menor prevalencia de problemas de salud mental a los 6 meses del alta hospitalaria en relación con otros estudios, con síntomas de ansiedad en el 22% de los pacientes, depresión

en el 11% o TEPT en el 6%[681]. Por el contrario, en Nueva York, el 91% de los pacientes con estancia prolongada en la UCI experimentó PICS un mes después del alta hospitalaria, y el 87%, el 20% y el 49% tenían deterioros físicos, deterioros cognitivos y problemas de salud mental[223]. En un estudio del Reino Unido, el 40% tenía depresión, y de ellos, el 79% también tenía síntomas de ansiedad. Sorprendentemente, el 18% de todos los pacientes tenían los tres síntomas[268]. En los Países Bajos, la prueba 6MWT se vio afectada en el 48% de los pacientes previamente ventilados mecánicamente 3 meses después del alta[682]. En Italia, el 40% de los pacientes tratados en la UCI tenía TEPT[683], y en Estados Unidos, el 25% de los pacientes tenía depresión leve a moderada, y el 57% deterioro cognitivo leve[684].

La diversidad de la forma de evaluación de los pacientes también es importante. Así, en el trabajo del grupo COMEBAC[679] se emplea el SF-36 para valorar la afectación física de los pacientes y una primera valoración telefónica a los 3-4 meses del alta hospitalaria; Latronico et al[685] utilizan también el SF-36, pero a los tres meses del alta de la UCI y la valoración es presencial; y Maley et al[673] utilizan el EQ-5D a los seis meses del alta hospitalaria de manera telefónica. Las diferentes herramientas utilizadas para evaluar el PICS, los diferentes momentos en los que se siguió a los pacientes, y la diferencia que pueda existir entre una evaluación presencial y la realizada vía telefónica, podrían explicar, al menos en parte, las cifras tan dispares de prevalencia del síndrome objetivadas en los estudios de los diferentes países.

5.3. TIPO Y GRAVEDAD DE SÍNTOMAS DEL PICS

La presentación del PICS en nuestra serie de pacientes de COVID-19 fue muy diversa, característica común a la mayoría de los artículos publicados en la literatura al respecto. Un artículo de revisión acerca del PICS en pacientes ingresados en UCI por COVID-19, describió una amplia variabilidad de deterioros físicos (28-87%), cognitivos (20-57%) y problemas de salud mental (6-60%) entre el primer y sexto mes tras el alta de UCI[225]. Además, varios autores han informado que las deficiencias físicas, psicológicas y cognitivas observadas en los supervivientes de UCI tras la infección por COVID-19 eran comparables a las observadas en pacientes con otras enfermedades[588,671]. Hodgson et al[588]

presentaron un estudio que compara los resultados a largo plazo de supervivientes de enfermedades críticas con y sin COVID-19. Los pacientes del estudio, adultos en Australia que requirieron al menos 24 horas de VM, fueron seleccionados de dos estudios observacionales prospectivos: uno con pacientes con COVID-19 durante la pandemia y otro con pacientes sin COVID-19 antes de la pandemia. La exposición primaria fue la presencia o ausencia de COVID-19 en el momento de la VM. Los autores demostraron que el PICS por COVID-19 y el PICS no asociado a COVID-19 son al menos fenotípicamente similares a los 6 meses después del ingreso en la UCI. El un estudio realizado por Nanwani-Nanwani et al[227], los autores llevaron a cabo una evaluación física, funcional, psicológica y cognitiva a los tres meses del alta muy similar a la realizada en nuestro estudio empleando, en la mayoría de sus evaluaciones, los mismos test y escalas diagnósticas, con la diferencia de que sólo se seleccionaron pacientes COVID-19 ventilados mecánicamente. Aproximadamente 3 de cada 4 pacientes (75%) cumplieron los criterios de PICS y se encontraron síntomas de trastornos cognitivos y psiquiátricos en el 30% de los pacientes para ambos grupos. Casi un 50% de los pacientes tenían debilidad muscular y en las pruebas de función pulmonar el 33% de los pacientes presentaba un trastorno restrictivo. Además, sólo un 17% habían reanudado el trabajo en el momento de la evaluación.

En nuestro trabajo la afectación de las diferentes dimensiones que forman parte del PICS muestra una mayor repercusión en la función respiratoria, seguida de la dimensión física y de la emotiva. La dimensión menos afectada fue la cognitiva.

Dimensión física del PICS

En la primera evaluación, 109 (34,8%) pacientes presentaban alguna secuela física o deterioro funcional en relación con el PICS. Maley et al[673] mostraron una incidencia mayor de deficiencias en la actividad física (55%), pero en su estudio todos los pacientes ingresados por COVID-19 fueron ventilados mecánicamente. El porcentaje de afectación física presentado por Maley et al es ligeramente menor al que presentan nuestros pacientes ventilados de forma invasiva (66%).

En los primeros estudios dedicados a analizar el PICS, varios trabajos prospectivos encontraron una alta prevalencia de deterioro funcional en

supervivientes de COVID-19 crítico[223,673,675]. Sin embargo, Rosseau et al[686] en un estudio prospectivo en 33 pacientes con COVID-19 en Bélgica, observaron que el dominio cognitivo fue el más frecuentemente afectado (47%) 3 meses después del alta de la UCI, y sólo el 31% presentaba dependencia funcional. Además de un tamaño muestral pequeño, los pacientes en esta cohorte eran más jóvenes, tenían menos gravedad de la enfermedad al ingreso y menos días de VM y estancia en la UCI que los pacientes de los estudios con peores resultados funcionales.

Además de la afectación física, las alteraciones respiratorias secundarias a la infección del parénquima pulmonar, tras el alta hospitalaria, fue muy frecuente. Más del 30% de los pacientes precisaron oxigenoterapia domiciliaria y casi el 50% de los presentaban síntomas respiratorios a los tres meses de seguimiento tras el alta hospitalaria. En el estudio español realizado por Fernández-Gonzalo et al[204], el 44% de los pacientes informó disnea y/o fatiga en el primer mes tras el alta al realizar tareas que requieren un esfuerzo ligero, y el 70% al tras un esfuerzo moderado. Se ha descrito que los pacientes ingresados por SDRA presentan una limitación funcional persistente un año después del alta de UCI como consecuencia de atrofia y debilidad muscular[671]. De igual forma, la VM prolongada es un factor de riesgo para las alteraciones físicas a largo plazo[227]. Esto explicaría el mayor porcentaje de alteraciones funcionales en los pacientes COVID-19[226].

Las alteraciones físicas de las personas supervivientes a la COVID-19 son importantes por la limitación en la calidad de vida que conllevan y, en mayor grado, puede condicionar dependencia. La primera valoración física de los pacientes mostró cierto grado de dependencia en 78 (25%) de ellos, pero la dependencia grave no fue frecuente, objetivándose únicamente en 10 (3,2%) casos. En el estudio español de pacientes ingresados en UCI por COVID-19, casi el 30% de los pacientes informan deterioro relacionado con las ABVD en el primer mes del alta hospitalaria[204]. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios que evalúan la evolución de pacientes COVID-19 ingresados en UCI donde, al mes del alta hospitalaria, cerca del 75% de los pacientes siguen sin presentar limitaciones para su autocuidado[687]. Se ha demostrado una relación entre las alteraciones nutricionales que presentan los pacientes tras sobrevivir a la COVID-19 y la gravedad de la enfermedad[221] y, además, se ha identificado

este hallazgo como un factor de mal pronóstico relacionado con una mayor dependencia funcional y peor calidad de vida a largo plazo, hallazgos presentes también en nuestro estudio. En nuestra serie, el 12% de los pacientes presentaban desnutrición. Datos similares se describen en el estudio multicéntrico español de Álvarez-Hernández et al, en el que registraron una prevalencia del 16.8% de alto riesgo de malnutrición a los 3 meses del alta hospitalaria tras ingreso en UCI por COVID-19 utilizando, al igual que en nuestro estudio, el instrumento de medida MUST[688]. Estos resultados contrastan, sin embargo, con los obtenidos por Rives-Lange et al, en el cual analizaron la evolución nutricional de pacientes tras el ingreso en UCI por COVID-19, y cuya prevalencia de malnutrición alcanzó el 53% según los criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition)[375].

Otro síntoma importante que afecta a la calidad de vida es la alteración del sueño. En nuestra serie, casi la mitad de los pacientes analizados en la primera consulta (42,5%) presentaban alteraciones del sueño, precisando la mayoría de ellos tratamiento farmacológico para poder dormir. Los trastornos del sueño se han descrito con una incidencia similar a la nuestra (50-66%) y podrían desempeñar un papel en la DA-UCI al aumentar la fatiga[689].

Las frecuentes alteraciones de la función física en los supervivientes de COVID-19 condicionan una peor calidad de vida. Estas alteraciones se pueden mantener durante varios meses sin una mejoría evidente. En un estudio se objetivó que el funcionamiento físico de los pacientes en la UCI con COVID-19 sigue siendo más bajo en comparación con las personas sanas, 6 meses después del alta de la UCI[690].

Dimensión cognitiva del PICS

En nuestro estudio, de los 198 (63,3%) pacientes que fueron diagnosticados de PICS a los 3 meses del alta hospitalaria, 32 (10,2%) presentaban deterioro cognitivo cuando fueron evaluados por primera vez, incidencia algo menor que la registrada en otros estudios en los que se analiza la incidencia de PICS. En el estudio realizado por Pandharipande et al[691] se realizó un seguimiento durante un año a 821 pacientes tras ser dados de alta de la UCI. Teniendo en cuenta que un 6% presentaba deterioro cognitivo previo, se observó que, a los tres meses, el 40% presentaba un deterioro cognitivo

equivalente a un traumatismo craneoencefálico moderado y un 26% similar a una enfermedad de Alzheimer moderada, con persistencia de estas alteraciones al año de seguimiento.

En el estudio español de cohortes realizado por Costas-Carrera con pacientes COVID-19 ingresados en UCI evaluados mediante la escala MoCA a los seis meses del alta hospitalaria, las manifestaciones cognitivas también fueron frecuentes, afectando al 54% de los pacientes[692].

Al igual que el resto de afectaciones relacionadas con el PICS, los distintos autores muestran incidencias variables, que van desde el 16 al 80%[685,691] y, algunos estudios, han mostrado su persistencia al año[680,691], principalmente debido a las diferentes herramientas de evaluación utilizadas y los tiempos variables de evaluación[236].

Otros estudios incluso describen mayor prevalencia de deterioro cognitivo en sus series, como el estudio multicéntrico de Hatakeyama et al[677], en el que se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes durante un período de dos años mediante la realización de cuatro encuestas que valoraban todas las dimensiones. En todas las evaluaciones el deterioro cognitivo fue el más común con una incidencia elevada (61%, 68%, 68% y 67%). Una de las explicaciones podría ser que el SARS-CoV-2 invade directamente la mucosa nasal y el tejido pulmonar, causando una respuesta inflamatoria sistémica y daño microvascular, lo que lleva a la neuropatía cerebral afectando así la función cognitiva. Además, la administración de corticosteroides como tratamiento agudo para la COVID-19 puede tener efectos adversos en el sistema nervioso central, incluyendo deterioro cognitivo, trastornos del sueño y delirio[693]. En nuestra serie, prácticamente todos los pacientes recibieron tratamiento para el COVID durante la estancia hospitalaria y el 30% de los pacientes precisó tratamiento continuado con corticoides tras el alta hospitalaria, pese a lo cual, la presentación de deterioro cognitivo fue baja. Aunque sigue siendo difícil discernir si el deterioro es consecuencia de la COVID-19 o del propio PICS, independientemente de su causa[693].

Dimensión mental del PICS

Las cuarentenas y los confinamientos se han asociado con efectos psicológicos negativos en la población general, posiblemente exacerbados por

las restricciones sociales. Este contexto fue la justificación para la creación de sistemas de seguimiento en todo el mundo dedicados a los supervivientes de la enfermedad COVID-19[225].

En nuestra serie, las alteraciones emocionales se detectaron en un 25% de los pacientes. Tasas similares se objetivaron en el estudio de cohortes español de Iribarren-Diarasarri et al[687], en el que los síntomas de ansiedad y/o depresión fueron poco frecuentes (27,3%). El estudio de Maley et al[673] mostró tasas algo más elevadas a los seis meses del alta hospitalaria, con síntomas de TEPT en el 33% de los pacientes, ansiedad en el 38% y depresión en el 42%, aunque en este estudio todos los pacientes fueron ventilados mecánicamente.

Por otro lado, cerca del 50% de los pacientes no había recuperado su profesión a los 3 meses del alta hospitalaria. La recuperación de hobbies o de la conducción afectó a un porcentaje menor de pacientes (34,2% y 27,2%, respectivamente). Por tanto, las alteraciones en la esfera emocional producen un importante deterioro en la calidad de vida percibida, pues aumenta la discapacidad y pérdida de autonomía además de provocar un deterioro en la situación económica del paciente y su familia, ya que una alta proporción de pacientes pierden su empleo o empeoran sus condiciones laborales[284,509,588,694]. Cuando se analizó la calidad de vida relacionada con la salud en una serie de casos de COVID-19 post-UCI, todos mostraron deterioro cuando se evaluaron a los 3 meses[587].

De nuevo, la frecuencia con la que aparecen los trastornos psicológicos post-UCI es variable según los estudios y persistente a lo largo de los meses. Depresión, ansiedad y TEPT son las principales secuelas psicológicas, siendo la manifestación más frecuente una combinación de estas[179]. Sivanathan et al[695] describieron que el 17% de los pacientes dados de alta de la UCI son diagnosticados de enfermedad mental de novo durante el año siguiente. Jackson et al[248,275] mostraron que el 37% de los pacientes a los tres meses y el 33% a los 12 meses tenían al menos síntomas de depresión leve, en la mayoría de los casos relacionadas con secuelas físicas no resueltas. El TEPT se ha descrito con menor frecuencia entre los supervivientes de UCI, con una incidencia variable según los estudios, entre el 10 y el 50%[248,275]. Además, un estudio multicéntrico de Gran Bretaña en el que participaron 26 UCIs informó que el TEPT seguía a la ansiedad y rara vez ocurría solo[268]. Sin embargo, en un estudio

realizado en pacientes COVID-19 dados de alta de UCI, la prevalencia de síntomas psiquiátricos en una pequeña población, al mes del alta hospitalaria, mostró cifras TEPT de casi el 70%, con una reducción significativa en la evaluación posterior a los tres meses (9,5%)[520].

En los pacientes ingresados en UCI por SDRA no relacionado con el COVID-19, la incidencia también es variable. Herridge et al[509] describen una incidencia del 26-41% de síntomas depresivos a los dos años de seguimiento, 38-62% en los síntomas de ansiedad y 22-39% para el TEPT. En general, estos pacientes muestran una mayor tasa de estas secuelas en relación con otro tipo de pacientes ingresados en UCI y esto podría deberse a la disnea que sufría, síntoma muy estresante. Los pacientes que presentan IRA sometidos a VMI pueden experimentar la forma más angustiosa de disnea conocida como “falta de aire” (sensación de que no se puede respirar suficiente aire). Esta hambre de aire activa las vías cerebrales que se sabe que están involucradas en el TEPT, la ansiedad y la depresión.

5.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL PICS

Los factores de riesgo para la aparición de PICS han sido analizados en múltiples estudios, para identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollarlo, y tomar antes todas las medidas preventivas posibles. Los factores varían en los diferentes estudios que han evaluado el problema.

En nuestra serie, la edad media de los pacientes fue de 57 años, con un rango entre 16 y 84 años y la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran hombres (69,3%). La edad de los enfermos analizados es similar a la de otras series publicadas sobre PICS post-COVID[226,227,287]. Además, en nuestra serie la edad media de los pacientes se relacionó con la presencia de PICS ($p < 0,001$), factor de riesgo recogido también en la literatura[677]. La sociedad actual envejece, y uno de los factores de riesgo importantes para el PICS es la fragilidad[696], que incluye tanto fragilidad física (debilidad muscular por sarcopenia y osteoporosis) como fragilidad psicosocial (depresión o disfunción cognitiva)[225], y la fragilidad es un factor de riesgo independiente para el delirio, el deterioro cognitivo moderado y la demencia[697]. Aunque edad avanzada y

fragilidad no son sinónimos, estas dos variables están claramente relacionadas[698].

Sin embargo, nosotros no encontramos una relación entre el sexo y desarrollo de PICS, a diferencia de lo publicado en la mayoría de los estudios, donde se ha visto que el sexo femenino es predictor de PICS de forma significativa[699,700], tanto en pacientes COVID como no COVID. Cijs et al, en su estudio sobre la afectación física de pacientes COVID-19 y no COVID-19 ingresados en UCI encontraron asociación significativa entre el sexo y las alteraciones físicas en el grupo de COVID-19, con un mejor funcionamiento físico en hombres en comparación con mujeres a los 3 meses del alta de UCI[699]. En el estudio realizado por Rapin et al[700] en pacientes COVID-19 críticamente enfermos, el sexo femenino también se asoció con un mayor riesgo de PICS. Por otro lado, Wu et al[701] encontraron que el sexo femenino se asociaba con una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono deteriorada a los 12 meses después de la enfermedad por COVID-19. Sin embargo, el posible efecto del sexo debe considerarse con precaución. Considerar el deterioro mental en el diagnóstico de PICS puede llevar a una sobreestimación de su prevalencia en las mujeres, que se sabe que tienen una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad[702].

En cuanto al momento de ingreso, en nuestro estudio no se muestra una relación entre el año de estudio y el desarrollo de PICS (p = 0,099), sin embargo, sí que se relaciona con la ola pandémica. El porcentaje más elevado de pacientes que desarrollan PICS fue la primera ola (84,6%), lo que podría explicarse por los casos al inicio de la pandemia con mayor gravedad de la enfermedad respiratoria debido el desconocimiento de un tratamiento eficaz. Además, el miedo y la ansiedad ante esta nueva y desconocida enfermedad explicarían el aumento de síntomas emocionales en estos pacientes que contrasta. Posteriormente se produce un descenso en las olas subsiguientes lo que podría deberse a la mayor implementación del paquete de medidas ABCDEF a lo largo del período de estudio, que ha demostrado mejorar el pronosticó de los pacientes a largo plazo[334,509]. Sin embargo, nuestra serie presenta un repunte de PICS tras acabar la pandemia, pues el 83,3% de los pacientes que ingresaron tras la sexta ola desarrollaron el síndrome, sin encontrar un motivo para este hallazgo. Pocos estudios han analizado la presencia de PICS con la ola

pandémica. Rapin et al comparan las dos primeras olas, mostrando que pese a una reducción de los días con VM y de estancia en UCI, la frecuencia de PICS permanece similar en los dos períodos analizados[700]. En el estudio prospectivo de Rousseau et al[672] las características del PICS no se vieron afectadas por un efecto de ola. A pesar de un cambio drástico en el manejo clínico del SDRA por COVID-19 después de la primera ola, incluida la administración sistemática de corticoides, y una reducción posterior en la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de VM, no hubo diferencias significativas. Esto puede explicarse por la naturaleza multifactorial del PICS. La aparición del PICS no es sólo la consecuencia de factores de la UCI, sino que también involucra factores del paciente y factores sistémicos que no están necesariamente vinculados de forma estrecha a la enfermedad crítica primaria, como la edad, el historial médico pasado, el estado funcional pre-UCI o el apoyo social y el acceso a los servicios de rehabilitación[322]. Por ejemplo, en relación a la vacunación, un factor que podríamos considerar modificable, y el desarrollo de PICS durante las diferentes olas de la pandemia, algunos de los estudios que analizaron su relación obtuvieron resultados variables. Martínez et al[675],llevado a cabo durante la tercera ola de la pandemia y con un 75% de población con al menos una dosis de vacuna recibida en la cohorte estudiada, determinaron una prevalencia de PCIS a los 30 días tras el alta hospitalaria del 64%. Por otro lado, también se ha descrito que la evolución de la pandemia registró un menor número de pacientes vacunados debido al aumento de ingresos en UCI de pacientes de mayor edad, con más miedo a la vacunación por los posibles efectos secundarios derivados de la misma[70].

Otra característica importante en los pacientes que ingresan en UCI es la presencia de **antecedentes personales y comorbilidades** de interés. Las más frecuentes en nuestra serie han sido la obesidad, la HTA o la diabetes, similar a las comorbilidades de otros estudios publicados con poblaciones superponibles[580,680]. Algunas de estas comorbilidades mostraron diferencias significativas con la evolución y el desarrollo de PICS, como la HTA, antecedente de tabaquismo o la presencia de cáncer o neoplasia hematológica. En la literatura se recoge la asociación de trastornos metabólicos, como la diabetes, con el deterioro funcional después del COVID-19[700]. En nuestro estudio, el 43%

de los pacientes presentaban un valor de IMC >30, pero dicha comorbilidad no se asoció con el desarrollo de PICS. El impacto de la obesidad en la dependencia funcional a medio o largo plazo no se ha estudiado suficientemente. Numerosos estudios indican que la obesidad se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad en pacientes con COVID-19[675], mientras que otros realizados en pacientes con SDRA no asociado a COVID-19 mostraron un "efecto paradójico o protector" de la obesidad en la mortalidad[703]. Hatakeyama et al, sin embargo, describieron que un IMC bajo se asociaba con peores tendencias en la recuperación funcional en pacientes COVID-19[697]. Se ha sugerido que el mecanismo por el cual el bajo peso confiere riesgos para la salud se debe a trastornos caracterizados por pérdida de grasa, resistencia severa a la insulina, hipertrigliceridemia y acumulación ectópica de grasa[704].

Asimismo, se analizó el **nivel de estudios** de los pacientes, presentado más de la mitad de los pacientes estudios primarios, no relacionándose el nivel de estudios con el desarrollo de PICS. Algunas publicaciones registran datos similares[223,705]. Sin embargo, Calsavara et al describieron que un nivel de estudios superior se relacionó con mejores resultados cognitivos[706]. Una posible explicación podría ser que un nivel educativo más bajo podría estar relacionado con un menor nivel socioeconómico y esto influir en la calidad de vida al alta de la UCI y en el acceso a los cuidados post-UCI, como fisioterapeutas o psicólogos. Por otro lado, un mayor nivel de educación podría considerarse un indicador de reserva cognitiva.

La utilización de índices de gravedad es una práctica habitual en los pacientes ingresados en UCI. Para evaluar el nivel de gravedad se utilizaron los índices APACHE II, SAPS II, SAPS III en las primeras 24 horas de estancia en UCI y la escala SOFA para el fallo multiorgánico (al ingreso y máximo durante la estancia), con valores más elevados en los pacientes que desarrollaron PICS de forma similar a otros estudios[226,527,687,707].

Cabe destacar que, en nuestro estudio, se utilizó un dispositivo respiratorio no invasivo como primera línea de tratamiento en casi el 98% de los pacientes, Esto podría explicarse porque, en nuestra UCI, el manejo inicial del paciente COVID-19 se hizo en casi todos los casos con VNI, independientemente de la gravedad, debido a la amplia experiencia del personal sanitario en el manejo de dichos dispositivos y la amplia disponibilidad de equipos para ello. En otros

estudios[204,700], el principal soporte respiratorio utilizado en la fase aguda fue la OAF. La gran mayoría de los estudios sobre PICS en pacientes COVID-19 críticamente enfermos basan sus resultados en pacientes que han sido ventilados mecánicamente[227,333,347,391,682,708].

En nuestro estudio, la necesidad de VNI durante más de 48 horas se relacionó con el desarrollo de PICS (p = 0,026) así como los días de soporte respiratorio de cualquier tipo (p < 0,001). En el estudio de Rapin[700] la duración de la ventilación no se asoció con un mayor riesgo de PICS, pero los autores establecen una probable falta de potencia estadística del estudio para explicar esta ausencia de asociación. De hecho, varios estudios han encontrado, al igual que en nuestra serie, una asociación entre el tiempo de ventilación y la prevalencia de PICS[247,709].

Además, el primer dispositivo utilizado al ingreso en UCI no se relacionó con la presencia de PICS, sin embargo, el uso de la **VMI** al ingreso en UCI o tras fracaso de la VNI se asoció con la presencia de PICS en los pacientes con resultados estadísticamente significativos (p = 0,008). Estos resultados se describen también en numerosos estudios en los que la VMI se asoció con el desarrollo de PICS[198,258,691]. Nanwani-Nanwani et al definieron que la VM prolongada es un factor de riesgo para las alteraciones físicas del PICS a largo plazo[227]. Además, la VM predijo una peor función de memoria relacionada con el habla. La hipoxia es un factor de riesgo potencial para el daño cerebral, especialmente en regiones como el hipocampo, área relacionada con la memoria episódica. Teniendo en cuenta que la hipoxia y el SDRA son síntomas centrales en la infección por COVID-19, parece lógico considerarlos como factores de riesgo para el deterioro de la memoria en estos pacientes[228,710]. Por otro lado, los días de VM conllevan con toda probabilidad más días de sedación, de inmovilización, de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, etc., que ocasionarán un mayor deterioro y, en consecuencia, una recuperación más lenta del paciente[687].

La relación entre la **estancia**, tanto en UCI como hospitalaria, y la presencia de PICS en los pacientes mostró diferencias significativas (p < 0,001), al igual que se describe en otros estudios similares al nuestro[675]. Aunque las estancias en UCI más prolongadas se han asociado con el PICS y las morbilidades posteriores al alta[221], ha habido casos en los que pacientes

ingresados en UCI durante períodos cortos, uno o dos días, también experimentaron síntomas relacionados con el PICS tras el alta[222]. En el estudio de Rapin et al, sin embargo, la duración de la estancia en UCI y la duración de la VM no se asociaron con un mayor riesgo de PICS[700].

Los **fármacos** más utilizados durante el ingreso fueron los corticoides, casi en el 100% de los pacientes, al igual que los opiáceos y la N-acetilcisteína. Los antibióticos y el Tocilizumab aunque, en menor medida, se emplearon en casi la mitad de los pacientes ingresados en UCI. Estos hallazgos son similares al resto de estudios publicados sobre pacientes COVID-19 ingresados en UCI ya que se seguían protocolos de tratamiento establecidos durante la pandemia[31,94]. Por otro lado, se administraron fármacos sedantes y relajantes como Midazolam, Propofol, Dexmedetomidina o Cisatracurio en un porcentaje similar (aproximadamente en el 15% de los pacientes). Estos hallazgos difieren de otros estudios en los que los sedantes más empleados fueron Propofol y Dexmedetomidina además de Sevofluorano[226] o Ketamina[227], con menor uso de Midazolam. Cualquiera de los **sedantes** empleados (así como su combinación y el nivel de sedación alcanzado), los relajantes, neurolépticos y drogas vasoactivas se relacionaron con el desarrollo de PICS en nuestros pacientes. La relación entre estos fármacos y el PICS podría establecerse por la acción farmacológica de las drogas empleadas o ser, al menos en parte, un marcador de gravedad, ya que la sedación profunda y los bloqueantes neuromusculares fueron utilizados en los pacientes más graves, con mayor deterioro respiratorio. Sin embargo, la duración del tratamiento no se asoció con la presencia de PICS, a diferencia de otros estudios. El número de días con sedación profunda se ha asociado a mayor incidencia de delirio, y ambos factores están claramente relacionados con las alteraciones cognitivas a largo plazo[349,691], prediciendo un peor rendimiento de la memoria[710]. La sedación profunda contribuye a aumentar la mortalidad y a empeorar los resultados clínicos, tanto a corto como a largo plazo (delirio y deterioro cognitivo)[335,711]. El empleo de Midazolam se ha identificado como un factor importante asociado al PICS[712]. También se ha informado que la dosis de benzodiazepinas (junto con el delirio en la UCI) están relacionadas con el TEPT[509].

Wolfe et al[713] describieron una asociación entre el uso de drogas vasoactivas y la DA-UCI. La relación entre la administración de bloqueantes

neuromusculares y la debilidad muscular no se ha descrito[247]; sin embargo, una revisión sistemática mostró que puede existir una correlación en pacientes con sepsis[714]. Finalmente, entre los fármacos empleados para el tratamiento de la infección por COVID-19, algunos se han relacionado con el desarrollo de PICS como el Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir, Cloroquina y N-acetilcisteína.

Por tanto, factores como la gravedad de la enfermedad al ingreso, la duración de la VM, la sedación prolongada y la duración de la estancia en la UCI fueron variables asociadas con la dependencia funcional después del alta hospitalaria en nuestro estudio. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios realizados en pacientes con SDRA de diferentes etiologías, lo que demuestra que los factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de PICS después de una enfermedad crítica debida a COVID-19 probablemente no sean diferentes del desarrollo de PICS por otras etiologías[675].

Por otro lado, los principales **síntomas** de nuestros pacientes al ingreso en UCI fueron síntomas respiratorios (disnea y tos en el 98% y 80% respectivamente) además de fiebre, astenia y malestar general en un porcentaje algo menor. Esta sintomatología es común al resto de estudios publicados sobre el tema[65,204,226]. Sin embargo, dos síntomas poco frecuentes se relacionaron con el desarrollo de PICS de forma significativa; la anosmia estaba presente en 8 (4% de los pacientes con PICS y 12% de los que no lo presentaron, p = 0,007) y las artralgias (14% de los pacientes con PICS y 5% de los que no lo desarrollaron, p = 0,001). Esta correlación, no descrita en otras series, podría explicarse por la disminución en la calidad de vida y limitación funcional que pueden suponer estos síntomas para los pacientes.

Entre las técnicas invasivas realizadas a los pacientes, cabe destacar que ni la maniobra de decúbito **prono** ni la realización de **traqueostomía** se asociaron con el desarrollo de PICS, a diferencia de lo que se ha descrito en otros estudios al relacionarlos con secuelas físicas del PICS[687]. Bellinghausen et al[561] describieron un aumento en la incidencia de meralgia parestésica en pacientes después de un ingreso en UCI por COVID-19, lo que podría relacionarse con peor recuperación física de estos pacientes al alta. Asimismo, el trastorno por deglución adquirido en UCI generalmente está causado por IOT o realización de traqueostomías durante el ingreso en UCI[249].

En cuanto a los parámetros analíticos medidos durante el ingreso, sólo algunos de ellos se relacionaron con la presencia de PICS como urea, creatinina, hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina, troponina, albúmina y sodio. La **hiperglucemia**, descrita en otros estudios como factor de riesgo para PICS[236], mostró asociación con PICS en nuestra serie. Algunos estudios han descrito la relación entre el deterioro cognitivo y la gravedad de la depresión con los mecanismos inflamatorios que ocurren en las primeras etapas de la infección por COVID-19[706,715]. Se ha descrito que el número de días con PCR alta predice una peor fluidez verbal, lo que sugiere una relación entre la inflamación y el rendimiento cognitivo en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI[710], resultados que no pudimos confirmar en nuestro estudio.

Los pacientes desarrollaron complicaciones durante su ingreso en UCI, siendo las más frecuentes el SDRA presente en casi el 90% de los pacientes (de grado severo en el 46%) y la hiperglucemia en el 43%. Les siguieron el delirio y la DA-UCI (18% en ambos casos) con una incidencia bastante menor que en otros estudios publicados hasta el momento. En un reciente estudio multicéntrico prospectivo que reclutó 334 pacientes investigó la evolución durante 2 años de 334 pacientes ventilados mecánicamente con infección por COVID-19[677], la incidencia de delirio también fue menor que en estudios previos sobre COVID-19[220,223], lo que puede atribuirse a las diferencias en las tasas de VMI y los diferentes enfoques de tratamiento de la IR grave durante la pandemia. En nuestro estudio, la DA-UCI ($p < 0,001$), la insuficiencia renal aguda ($p = 0,031$), el delirio ($p = 0,020$) y las úlceras de decúbito ($p = 0,003$) fueron considerados factores de riesgo para PICS. Múltiples estudios recogen que uno de los factores de riesgo de los deterioros físicos prolongados son las complicaciones neuromusculares adquiridas durante la estancia en la UCI o DA-UCI un problema de causa multifactorial, que aparece en aproximadamente el 30-50% de los pacientes críticamente enfermos[238]. Entre el 25 y el 60% de los pacientes con VM más de 4-7 días desarrollarán DA-UCI y esta complicación aumenta al 50-75% entre los pacientes que asocian un cuadro séptico. El 85-90% de los pacientes que desarrollan DA-UCI mantienen las dificultades 2-5 años después[198]. Estas complicaciones neuromusculares se objetivan en herramientas diagnósticas como la fuerza de agarre, la prueba de la marcha de 6 minutos, cuestionarios sobre la calidad de vida (SF-12) e incluso la mortalidad

5 años después del alta[243]. En una revisión reciente sobre el PICS en pacientes COVID-19 se describió que la fuerza muscular se correlacionó con el estado mental y la calidad de vida relacionada con la salud, mientras que la DA-UCI parecía contribuir más a las secuelas cognitivas y mentales del PICS[236].

Por otro lado, el **delirio** como factor del riesgo para el PICS ha sido ampliamente estudiado y parece ser la variable predictora más importante para el deterioro cognitivo a largo plazo[311]. Varios estudios, anteriores a la pandemia de COVID-19, identificaron el delirio y su duración como el principal factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo a largo plazo en pacientes críticamente enfermos[349,691]. Recientemente, un estudio multicéntrico en pacientes con COVID-19 informó una alta prevalencia (55%) de delirio en la UCI[716]. Iribarren-Diarasarri et al[687] ratifican la elevada incidencia del **delirio** en el SDRA por COVID-19 y la hipótesis de que el delirio está claramente asociado al PICS y el consiguiente deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud[677,687], al igual que muestra nuestro trabajo. En el trabajo de Costas-Carrera et a la presencia de delirio predijo un peor rendimiento de la memoria[710]. Se ha descrito que el desarrollo de delirio en pacientes COVID-19 podría estar influenciado por factores como la edad, el sexo, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades, por factores ambientales como el cumplimiento deficiente del paquete ABCDEF y restricciones de visitas en relación con los pacientes COVID-19, además de por medicamentos como Midazolam y corticoides, que también pueden contribuir a la prevalencia del delirio[363],

En nuestra serie diferentes factores se relacionan con el desarrollo de PICS mediante análisis univariante. Pero tras el control de las múltiples variables de confusión, el análisis multivariante muestra que los factores predictivos independientes para desarrollo de PICS fueron cinco. La edad y la comorbilidad medida mediante el índice de Charlson. pueden estar asociadas a la fragilidad del paciente y ser un factor decisivo para el desarrollo de PICS. La presencia de complicaciones infecciosas y la DA-UCI, van a repercutir en el paciente condicionándoles sobre todo problemas físicos. Y, finalmente, la estancia en UCI, ya que una mayor duración de los días de ingreso va a suponer para el paciente la persistencia en un ambiente hostil, estar expuesto a terapias agresivas e invasivas, una disminución del contacto con su familia y un déficit de

comunicación con el personal sanitario, todo ello factores de riesgo para el desarrollo de PICS[157,179,212].

El estudio realizado a nivel nacional por Giménez-Esparza et al[226], y que comparaba la prevalencia y características del PICS-P y PICS-F en dos cohortes (COVID y no COVID), uno de los factores predictivos independientes para el desarrollo de PICS también fue la mayor comorbilidad medida a través del índice de Charlson. Sin embargo, otros estudios como el de Iribarren-Diarasarri et al[687] sobre el PICS al mes del alta hospitalaria en pacientes críticos supervivientes de COVID 19, no encontraron relación con el índice de Charlson, la edad ni la estancia hospitalaria.

Esta gran variabilidad descrita sobre los factores asociados al desarrollo de PICS en las distintas publicaciones se puede justificar por las diferencias metodológicas para el diagnóstico de PICS y la evaluación del paciente, la temporalidad para su valoración tras el alta, el momento social relacionado con la evolución de la pandemia en el cual se realizaron los diferentes estudios e incluso factores culturales de las distintas poblaciones estudiadas.

Además de analizar los factores de riesgo para desarrollar PICS, es necesario señalar la relación entre la presencia de PICS con un peor resultado en otras variables analizadas en la consulta post-UCI en la primera visita tras el alta hospitalaria como: desnutrición, dificultad para dormir y necesidad de tratamiento, recuperación de hobbies, trabajo y conducción, resultados de espirometría o la derivación a diferentes especialistas.

5.5. PREVALENCIA DEL PICS-F

En la primera consulta, se realizó una valoración de 93 (29,7%) familiares/cuidador principal. Existe gran variabilidad en cuanto a la prevalencia de PICS-F en los diferentes estudios[444,717], describiéndose alteraciones mentales y físicas hasta en el 60% y 40%, respectivamente, dependiendo de las variables analizadas y métodos utilizados. En nuestro estudio, se detectó algún síntoma de riesgo para el desarrollo de PICS-F en 23 (24,7%) familiares y/o cuidadores. La alteración más frecuente fue la ansiedad seguida de la depresión, sin embargo, la sobrecarga del cuidador medida por la escala de Zarit fue relativamente baja en comparación con otros estudios[226]. Una posible

explicación a este hecho podría ser que la dependencia física en los pacientes analizados según el índice de Barthel sólo estuvo presente en el 25% de los supervivientes, predominando otros síntomas físicos como las secuelas respiratorias secundarias a la infección por COVID-19.

Lo mismo refleja el estudio de cohortes español en el que se comparaba la presencia de PICS en cohortes COVID-19 y no COVID-19[226], donde el PICS-F estuvo presente en 19,1% de familiares y/o cuidadores. La alteración más frecuente fue la sobrecarga familiar (p = 0,014), significativamente mayor en familiares de pacientes no-COVID (17,6% vs. 5,5%; p = 0,013).

En la revisión realizada por Vrettou et al[236] sobre el PICS en pacientes críticos por COVID-19, se describe una frecuencia del problema muy variable en diferentes estudios, con una prevalencia de los síntomas de PICS-F que puede oscilar entre el 6 y el 69% en los primeros seis meses posteriores a la UCI. En dicha revisión, los síntomas de ansiedad estuvieron presentes en al menos la mitad de los miembros de la familia en un período de seis meses, mientras que los síntomas de depresión también fueron comunes, aunque menos frecuentes con el tiempo. Otros estudios describen que la prevalencia de ansiedad, depresión o TEPT en las familias de los pacientes ingresados en la UCI oscila entre el 2 y el 80%, el 4 y el 94%, y el 3 y el 62%, respectivamente, con amplias variaciones de las tasas de prevalencia entre los estudios individuales[718]. La mayoría de los trabajos describen una mejoría de la depresión y la ansiedad con el paso del tiempo, encontrándose resultados más controvertidos en la evolución del TEPT [426,719,720]. La revisión de Nakanishi et al en pacientes COVID-19 críticos describe que, en términos generales, el PICS-F se observó en el 48% de los miembros de la familia aproximadamente 90 días después de la estancia en la UCI, con un 13% de depresión, un 29% de ansiedad y un 39% de TEPT[225].

En otro estudio realizado a pacientes COVID-19 y sus familias a los seis meses del alta, se describió que el 63% de los familiares informaron un bienestar deteriorado continuo debido a la distancia física obligatoria relacionada con la COVID-19 de sus familiares[501].

Esta enorme variabilidad observada en los diferentes estudios que analizan el PICS-F puede deberse a las diferencias en las tendencias de los factores de riesgo de los participantes entre los estudios, además de la metodología del estudio, incluidos los métodos de evaluación del PICS-F y el

período de cada estudio. La duración del cuadro también es variable, disminuyendo la calidad de vida de los familiares a medida que se alarga el proceso.

Al igual que en el PICS-P se han detectado múltiples factore de riesgo para el desarrollo de PICS-F[721], muchos de ellos comunes a los del paciente. Las causas del **PICS-F** se clasifican en factores relacionados con la enfermedad crítica, relacionados con la UCI y relacionados con el sistema de atención médica. Después de la enfermedad crítica, la familia experimenta secuelas psicológicas negativas debido al cambio emocional, como la tristeza inducida al ver al paciente gravemente enfermo, la ira hacia la enfermedad y el miedo a perder al paciente[225]. En estas condiciones, el papel de la toma de decisiones causa un estrés psicológico grave, especialmente sobre las decisiones del final de la vida[437]. Además, este estrés empeora después de la muerte del paciente. Por el contrario, los factores relacionados con la UCI incluyen información insuficiente, mala comunicación con el personal y restricción de visitas[435]. Los factores relacionados con el sistema de atención médica incluyen la carga financiera de cuidar a los pacientes, que experimenta el 48,5% de las familias 3 meses después del alta de la UCI[556].

Un reciente estudio japonés analizó la prevalencia de los síntomas relacionados con el TEPT y la calidad de vida relacionada con la salud en familias de pacientes graves con COVID-19 hasta 18 meses después del alta de la UCI. 25% de los familiares reportaron al menos un síntoma relacionado con el TEPT a los 18 meses tras el alta hospitalaria[427].

En el estudio de Ito et al[721], el principal factor de riesgo para PICS-F fue el antecedente de enfermedad mental que, junto con el sexo femenino, fue un factor de riesgo significativo común para la ansiedad, la depresión y el TEPT. La mala comunicación con el personal de la UCI, la gravedad del paciente y ser cónyuge del mismo también fueron factores de riesgo comunes para la ansiedad y la depresión. La existencia de factores de riesgo atribuibles a la comunicación entre los miembros de la familia y el personal de la UCI se ha observado previamente[435], y los ECAs han demostrado que la mejora de la calidad de la comunicación reduce el riesgo de PICS-F[492,494], por lo tanto, es importante identificar factores de riesgo modificables como este para proporcionar una

evidencia más sólida que defina los factores de riesgo del PICS-F y desarrollar métodos de intervención al respecto.

5.6. PICS-F PSICOLÓGICO EN RELACIÓN CON EL PICS-P

La relación entre la presencia de PICS del paciente y las variables analizadas en el familiar/cuidador principal en la consulta post-UCI muestra que de los pacientes con PICS, sus familiares presentan también mayor riesgo de PICS-F, en las esferas de mayor sobrecarga del cuidador medido mediante la escala Zarit ($p = 0,010$) y de mayor riesgo de ansiedad medida por la escala HAD ($p = 0,006$).

Pocos estudios han evaluado la correlación existente entre las dos patologías intrínsicamente asociadas. En la serie de Ito et al[721] los cuidadores que presentaron mayor sobrecarga fueron los de pacientes con más dependencia y peor calidad de vida.

5.7. CORRELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES TEST REALIZADOS PARA LA MEDICIÓN DE LAS DIMENSIONES DEL PICS

Pese a que los pacientes que desarrollan PICS muestran niveles más patológicos en las diferentes pruebas realizadas para medir el TEPT, la situación física y mental mediante el SF-12, la ansiedad y depresión mediante el HADS, la capacidad física mediante el BI y la función cognitiva mediante el test MoCA, el análisis mediante estudio de correlación entre las diferentes pruebas no muestra una adecuada correlación entre ninguno de ellos. Únicamente la correlación entre el HAD ansiedad y depresión muestra un valor en el coeficiente de correlación de Pearson de 0,719, indicando un mayor nivel de depresión a un mayor nivel de ansiedad. El resto de correlación muestran un nivel bajo en el coeficiente r, lo que indica la ausencia de correlación.

5.8. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES AL AÑO DE SEGUIMIENTO

En nuestra serie al año de seguimiento, 144 (46%) pacientes seguían presentando síntomas de alguna de las dimensiones del PICS, y seguían precisando tratamiento médico o rehabilitador, bien en la consulta post-UCI o en la de los diferentes especialistas a los que habían sido derivados.

Fisiológicamente, sería lógico esperar que, tras solucionarse la enfermedad aguda, se observara una tendencia hacia la mejora en algunos de los dominios evaluados a medida que transcurren las semanas o meses tras el alta hospitalaria [675], y que en muchos casos el paciente volviera a restaurar su estado de salud previo a la enfermedad. Sin embargo, en muchos casos no es así. Los deterioros físicos prolongados ocurren en aproximadamente el 30% de los supervivientes de la UCI 3-6 meses después de la enfermedad crítica[193,287], con un 33% de los pacientes presentando dependencia parcial en al menos una de las actividades básicas de la vida diaria a los 12 meses después de la enfermedad crítica[287].

También el deterioro cognitivo puede persistir a mediano-largo plazo, afectando al 40% de los supervivientes de la UCI entre 3 y 6 meses después de la enfermedad crítica [193,287] y persiste durante al menos un año en algunos pacientes[691]. Las áreas comúnmente afectadas son la atención/concentración, la memoria, la velocidad de procesamiento mental y la función ejecutiva. Entre ellas, la memoria y la función ejecutiva son los dominios más comúnmente afectados[225].

Para muchos supervivientes de la UCI, hay una mejora significativa en la función cognitiva un año después del alta hospitalaria. Sin embargo, para los supervivientes de SDRA, la disfunción cognitiva puede ser persistente. Asimismo, se ha descrito un patrón diferente para la función cognitiva en pacientes con sepsis y shock séptico en los que la disfunción cognitiva mejoró con el tiempo[236].

Los problemas de salud mental ocurren en aproximadamente el 10-40% de los supervivientes de la UCI entre 3 y 12 meses después de la enfermedad crítica [193,248,287]. Estos incluyen ansiedad, depresión y TEPT. La prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión fue del 34% y el 29% a los 12-14 meses después de los cuidados intensivos, respectivamente[722,723]. La prevalencia del

TEPT fue menos frecuente que la ansiedad y la depresión, 19% a los 12 meses[724].

Varios estudios informan de la sintomatología que refieren los pacientes tras un año del episodio agudo. Gamberini et al[725] encontraron que la mayoría de los pacientes informaron síntomas persistentes un año después del alta de la UCI, siendo la disnea (58%) el síntoma más frecuente. Heesakers et al[680], también un año después del tratamiento en la UCI, informaron síntomas físicos en el 74% (el más frecuente fue la debilidad), síntomas mentales en el 26% y síntomas cognitivos en el 16% de los pacientes, de los cuales el 81% se sometió a VM. El estudio de Heesakkers et al[680], realizado en UCIs de once hospitales holandeses y que incluyó a 452 pacientes concluyó que, un año después del tratamiento en la UCI, el 74% de los pacientes reportaron síntomas físicos (siendo la debilidad el más frecuente, en casi un 40% de los pacientes), el 26% síntomas mentales (18% ansiedad, 18% depresión y 10% TEPT) y el 16% síntomas cognitivos. Aproximadamente un 30% de los supervivientes informaron síntomas en al menos dos dominios, y un 10% en los tres dominios del PICS. Un 56% continuaban teniendo cierto grado de fatiga.

5.9. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio actual presentas puntos fuertes y varias limitaciones. El principal punto fuerte es la gran cantidad de variables analizadas y la exhaustividad en su recogida. Aunque el estudio haya sido retrospectivo, desde el inicio de la pandemia se instauró un protocolo de recogida de variables de forma prospectiva, que se cumplió de forma sistemática. Eso ha permitido disponer de numerosas variables sociodemográficas, clínicas y analíticas para hacer múltiples análisis. Otro punto importante es el tamaño muestral. Trescientos trece pacientes constituyen un tamaño adecuado para los fines de este estudio.

Por otro lado, se pueden aceptar varias limitaciones al estudio. Una de ellas es el carácter unicéntrico del mismo, lo cual puede ver dificultada la extrapolación de nuestros resultados y nuestras conclusiones. También el carácter retrospectivo del estudio, pero que se ha podido minimizar su impacto negativo por una recogida prospectiva y sistemática de las variables analizadas. Otra

limitación o punto débil viene determinada por la no inclusión de todos los pacientes dados de alta vivos de la UCI. Cuarenta y dos pacientes declinaron ser vistos en la consulta post-UCI por diferentes motivos, lo que suponía un 11,8% de todos los pacientes dados de alta vivos de UCI. No podemos asegurar que la inclusión de estos pacientes no hubiera podido alterar los resultados de nuestro trabajo. Pero, la principal limitación de este estudio viene determinada por la ausencia de datos sobre el estado funcional, psicológico y cognitivo previo al ingreso en UCI. La recogida de variables en este trabajo incluía comorbilidades y situación basal del paciente, pero las alteraciones más sutiles en cualquiera de las dimensiones que constituyen el PICS podían haber sido no detectadas en el momento del ingreso, además de no haberse realizado la evaluación en ese momento de ninguna de las herramientas diagnósticas utilizadas para determinar alteraciones físicas, mentales y cognitivas. Otra limitación importante es la ausencia de un grupo control, pacientes ingresados en el mismo período con patología no COVID-19. La sobrecarga de trabajo que supuso la pandemia hizo imposible la inclusión en la consulta de este tipo de pacientes.

Finalmente, la diferencia en la atención de rehabilitación entre las primeras olas y las posteriores podría tener un impacto en la prevalencia de PICS y requiere precaución en la interpretación.

Pese a la aceptación de estas limitaciones, creemos que no invalidan los resultados obtenidos.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia del Síndrome Post-Cuidados Intensivos fue elevada, afectando a dos de cada tres pacientes a los tres meses de ser dados de alta vivos de la Unidad de Cuidados Intensivos.

2. La principal dimensión afectada del Síndrome Post-Cuidados Intensivos fue la respiratoria, seguida de la física y emocional. La esfera cognitiva únicamente se afectó en el 10,2% de los pacientes. Esta patología motivó cierto grado de dependencia en el 25% de los pacientes, siendo en la mayoría leve-moderada. Casi la mitad de los pacientes, a los tres meses, no se habían reincorporado a la vida laboral.

3. Múltiples variables se relacionan con el desarrollo del Síndrome Post-Cuidados Intensivos mediante análisis univariante. Mediante análisis multivariante, cinco factores aparecen como predictivos independientes: la edad (aumentando el riesgo 1,012 veces por año incrementado), la estancia hospitalaria (aumentando el riesgo 1,067 veces por día de estancia), el desarrollo de debilidad adquirida en UCI (aumentando el riesgo 4,173 veces), el desarrollo de infecciones nosocomiales durante la estancia en UCI (aumentando el riesgo 1,833 veces) y el valor del índice de comorbilidad de Charlson (aumentando el riesgo 1,373 por punto incrementado).

4. La presencia del Síndrome Post-Cuidados Intensivos se relaciona con la ola de la pandemia, presentando un máximo en la primera ola, un descenso a partir de ella, y con una prevalencia mínima en la quinta ola. Tras el cese de la pandemia, se observa un incremento del PICS en los pacientes ingresados.

5. La presencia del Síndrome Post-Cuidados Intensivos afectó a uno de cada cuatro familiares o cuidador principal que acompaña al paciente en la primera consulta a los tres meses del alta.

6. La presencia del Síndrome Post-Cuidados Intensivos en el paciente se relacionó con una mayor sobrecarga medida mediante la escala Zarit y una mayor puntuación en la escala de ansiedad en el familiar o cuidador principal. Aunque los familiares o cuidadores de pacientes con PICS mostraban mayor puntuación en el cuestionario que medía depresión y presentaban un mayor número de PICS-F, estos dos últimos hallazgos no alcanzaron la significación estadística.

7. Al año de evolución, el 46% de los pacientes seguían presentando PICS, precisando tratamiento médico o rehabilitador, bien en la consulta post-UCI o en la de los diferentes especialistas a los que habían sido derivados.

8. Las pruebas que exploraban las diferentes dimensiones del Síndrome Post-Cuidados Intensivos no mostraban una adecuada correlación, excepto entre la puntuación de la ansiedad y depresión medida mediante la escala HADS.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas Castell C, Mejía Bermúdez J, Coronel C, Ortiz Ruiz G. Insuficiencia respiratoria aguda. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2016 Jun;16:1–24.
2. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax. 2017 Jun;72(Suppl 1):ii1–90.
3. Levy GY, Castro J, Cardenas JA, Rodriguez B, Moreno D, Chaustre I, et al. Sleep habits in Venezuela and its correlation with heart and lung disease. Chest. 2005 Oct;128(4):385S.
4. Rodríguez Serrano DA, Chicot Llano M, Iglesias Franco J, Díaz Rodríguez E. Insuficiencia respiratoria aguda. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2014 Oct;11(63):3727–34.
5. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Dec;18(12):1201–11.
6. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2023. https://apps.who.int/iris/handle/10665/232250.
7. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2431–41.
8. LeDuc JW, Barry MA. SARS, the First Pandemic of the 21st Century1. Emerg Infect Dis. 2004 Nov;10(11):e26–e26.
9. An Pediatr (Barc) 2005;62(Supl 1):6-11. 2005;6–11.
10. Vaqué J, Calicó I. ¿Volverá el síndrome respiratorio agudo grave? [Severe acute respiratory syndrome: will it come back?]. Med Clin (Barc). 2003 Nov 22;121(18):700–2. Spanish.
11. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. J Immunol Res. 2019 Apr 7;2019:6491738.
12. Choi WS, Kang CI, Kim Y, Choi JP, Joh JS, Shin HS, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea. Infect Chemother. 2016 Jun;48(2):118–26.

13. Who Mers-Cov Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. PLoS Curr. 2013 Nov 12;5.
14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
15. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4.
16. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Biochimie. 2020 Dec;179:85–100.
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11.
18. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. Med Intensiva. 2020 Oct;44(7):429–38.
19. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):275–99.
20. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Situación de COVID-19 en España a 3 de julio de 2023. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
21. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016 Aug;14(8):523–34.
22. Huang JM, Jan SS, Wei X, Wan Y, Ouyang S. Evidence of the Recombinant Origin and Ongoing Mutations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020.

23. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021 Feb;23(2):e3303.
24. Wong HH, Kumar P, Tay FPL, Moreau D, Liu DX, Bard F. Genome-Wide Screen Reveals Valosin-Containing Protein Requirement for Coronavirus Exit from Endosomes. J Virol. 2015 Nov;89(21):11116–28.
25. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? PLoS Biol. 2018 Aug;16(8):e3000003.
26. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev. 2020 Jun;7(6):1012–23.
27. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020 Apr;55(4).
28. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. 2020 Aug;45(8):100618.
29. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1105–8.
30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
31. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Jul;19(7):877–88.
32. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. Aging. 2020 Mar 31;12(8):6492–510.
33. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
34. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19

and typical ARDS: a matched cohort study. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2187–96.

35. Pu D, Zhai X, Zhou Y, Xie Y, Tang L, Yin L, et al. A narrative review of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (CARDS): “typical” or “atypical” ARDS? Ann Transl Med. 2022 Aug;10(16):908.
36. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review. Expert Rev Respir Med. 2021 Feb;15(2):183–95.
37. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care. 2020 Apr 16;24(1):154.
38. Potus F, Mai V, Lebret M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, Lajoie AC, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Aug 1;319(2):L277–88.
39. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. Diagnostics (Basel). 2020 Dec 6;10(12).
40. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? Crit Care. 2020 May 6;24(1):198.
41. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420–2.
42. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet. 2020 Aug 1;396(10247):320–32.
43. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1089–98.
44. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782–93.

45. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda J V, Beezhold DH. Efficacy of face shields against cough aerosol droplets from a cough simulator. J Occup Environ Hyg. 2014;11(8):509–18.
46. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
47. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adisesh A, Khunti K, et al. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. BMJ Open Respir Res. 2020 Oct;7(1).
48. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1;201(11):1430–4.
49. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):434–5.
50. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):204–16.
51. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. Eur Respir Rev. 2020 Mar 31;29(155).
52. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;17(0):E020.
53. Montrief T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. Am J Emerg Med. 2020 Oct;38(10):2160–8.
54. Fink JB, Ehrmann S, Li J, Dailey P, McKiernan P, Darquenne C, et al. Reducing Aerosol-Related Risk of Transmission in the Era of COVID-19: An Interim Guidance Endorsed by the International Society of Aerosols in Medicine. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2020 Dec;33(6):300–4.

55. Adir Y, Segol O, Kompaniets D, Ziso H, Yaffe Y, Bergman I, et al. COVID-19: minimising risk to healthcare workers during aerosol-producing respiratory therapy using an innovative constant flow canopy. Eur Respir J. 2020 May;55(5).
56. Al Lawati A, Khamis F, Al Habsi S, Al Dalhami K. Risk of COVID-19 Infection in Healthcare Workers Exposed During Use of Non-invasive Ventilation in a Tertiary Care Hospital in Oman. Oman Med J. 2021 Mar;36(2):e236.
57. El-Hage W, Hingray C, Lemogne C, Yrondi A, Brunault P, Bienvenu T, et al. Les professionnels de santé face à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19) : quels risques pour leur santé mentale ? [Health professionals facing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: What are the mental health risks?]. Encephale. 2020 Jun;46(3S):S73–80. French.
58. Kursumovic E, Lennane S, Cook TM. Deaths in healthcare workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis. Anaesthesia. 2020 Aug;75(8):989–92.
59. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. Elife. 2020 May 11;9.
60. Delikhoon M, Guzman MI, Nabizadeh R, Norouzian Baghani A. Modes of Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Factors Influencing on the Airborne Transmission: A Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 6;18(2).
61. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1449–58.
62. Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. J Med Virol. 2021 Apr;93(4):2307–20.
63. Medeiros Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira Marculino Figueiredo DC, Toledo Vianna RP, Costa de Lima K, Gil-García E. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas [Factors associated with the incidence and mortality from

COVID-19 in the autonomous communities of Spain]. Gac Sanit. 2021;35(5):445–52. Spanish.

64. The European Surveillance System (TESSy). European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy.
65. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. Eur Respir Rev. 2022 Dec 31;31(166).
66. Kondilis E, Tarantilis F, Benos A. Essential public healthcare services utilization and excess non-COVID-19 mortality in Greece. Public Health. 2021 Sep;198:85–8.
67. Alicandro G, Remuzzi G, La Vecchia C. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020. Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):e27–8.
68. Kontopantelis E, Mamas MA, Deanfield J, Asaria M, Doran T. Excess mortality in England and Wales during the first wave of the COVID-19 pandemic. J Epidemiol Community Health (1978). 2021 Mar;75(3):213–23.
69. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G. Analysis of Excess All-Cause Mortality and COVID-19 Mortality in Peru: Observational Study. Trop Med Infect Dis. 2022 Mar 5;7(3).
70. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. BMJ. 2021 May 19;373:n1137.
71. Nielsen J, Nørgaard SK, Lanzieri G, Vestergaard LS, Moelbak K. Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic. Sci Rep. 2021 Oct 21;11(1):20815.
72. Gianicolo EAL, Russo A, Büchler B, Taylor K, Stang A, Blettner M. Gender specific excess mortality in Italy during the COVID-19 pandemic accounting for age. Eur J Epidemiol. 2021 Feb;36(2):213–8.

73. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? Andrology. 2021 Jan;9(1):53–64.
74. Safavi-Naini SAA, Farsi Y, Alali WQ, Solhpour A, Pourhoseingholi MA. Excess all-cause mortality and COVID-19 reported fatality in Iran (April 2013-September 2021): age and sex disaggregated time series analysis. BMC Res Notes. 2022 Apr 5;15(1):130.
75. Peretz C, Rotem N, Keinan-Boker L, Furshpan A, Green M, Bitan M, et al. Excess mortality in Israel associated with COVID-19 in 2020-2021 by age group and with estimates based on daily mortality patterns in 2000-2019. Int J Epidemiol. 2022 Jun 13;51(3):727–36.
76. Sempé L, Lloyd-Sherlock P, Martínez R, Ebrahim S, McKee M, Acosta E. Estimation of all-cause excess mortality by age-specific mortality patterns for countries with incomplete vital statistics: a population-based study of the case of Peru during the first wave of the COVID-19 pandemic. Lancet regional health Americas. 2021 Oct;2:None.
77. Sinnathamby MA, Whitaker H, Coughlan L, Lopez Bernal J, Ramsay M, Andrews N. All-cause excess mortality observed by age group and regions in the first wave of the COVID-19 pandemic in England. Euro Surveill. 2020 Jul;25(28).
78. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. Sci Rep. 2023 Feb 6;13(1):2138.
79. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020 Aug 3;9(8).
80. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020 Dec;29:100639.
81. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2022 Mar 8;79(9):917–28.

82. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 20;76(16):1815–26.
83. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 27;325(16):1620–30.
84. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ. 2021 Oct 14;375:n2400.
85. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. Sci Rep. 2023 Feb 6;13(1):2138.
86. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med. 2021 Sep;114(9):428–42.
87. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). Med Intensiva (Engl Ed). 2021 Mar;45(2):104–21.
88. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2327–36.
89. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
90. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentré F, Burdet C, et al. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients

admitted to hospital with COVID-19. Lancet Infect Dis. 2022 Jun;22(6):764–5.

91. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497–511.
92. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
93. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048–57.
94. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. 2024. https://adsp.nm.org/uploads/1/4/3/0/143064172/nih_hosp_adult_guideline.pdf.
95. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1787–99.
96. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493–502.
97. Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishizhima K, Yamamoto T, Kuroda Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection associated with long-term corticosteroid use in a patient with impaired B-cell immunity. J Infect Chemother. 2022 Jul;28(7):971–4.
98. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
99. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and

Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1330–41.

100. Salvarani C, Massari M, Costantini M, Merlo DF, Mariani GL, Viale P, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2022 Oct;60(4).
101. Salton F, Confalonieri P, Centanni S, Mondoni M, Petrosillo N, Bonfanti P, et al. Prolonged higher dose methylprednisolone versus conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). Eur Respir J. 2023 Apr;61(4).
102. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. Expert Opin Investig Drugs. 2020 Dec;29(12):1407–12.
103. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):32–40.
104. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):24–31.
105. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
106. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20–30.
107. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ. 2021 Jan 20;372:n84.

108. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
109. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491–502.
110. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637–45.
111. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):511–21.
112. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Front Med. 2021 Jun;15(3):486–94.
113. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10;326(6):499–518.
114. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. 2023. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373975/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2-eng.pdf?sequence=1.
115. Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. Trends Pharmacol Sci. 2020 Aug;41(8):531–43.
116. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795–807.
117. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised

adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1407–18.

118. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):359–68.
119. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Sep;10(9):888–99.
120. Trøseid M, Arribas JR, Assoumou L, Holten AR, Poissy J, Terzić V, et al. Efficacy and safety of baricitinib in hospitalized adults with severe or critical COVID-19 (Bari-SolidAct): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Crit Care. 2023 Jan 10;27(1):9.
121. Hall FC, Cheriyan J, Cope AP, Galloway J, Wilkinson I, Bond S, et al. Efficacy and safety of baricitinib or ravulizumab in adult patients with severe COVID-19 (TACTIC-R): a randomised, parallel-arm, open-label, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2023 Dec;11(12):1064–74.
122. Paules CI, Wang J, Tomashek KM, Bonnett T, Singh K, Marconi VC, et al. A Risk Profile Using Simple Hematologic Parameters to Assess Benefits From Baricitinib in Patients Hospitalized With COVID-19: A Post Hoc Analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-2. Ann Intern Med. 2024 Mar;177(3):343–52.
123. Montejano R, de la Calle-Prieto F, Velasco M, Guijarro C, Queiruga-Parada J, Jiménez-González M, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine and Baricitinib for Patients at High Risk of Severe Coronavirus Disease 2019: The PANCOVID Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e116–25.
124. Astola Hidalgo I, Fernández Rodríguez A, Martínez Revuelta E, Martínez Revuelta M, Ojea AM, Herrero Puente P, et al. [Results of the use of plasma from convalescent patients of COVID 19 in critically ill patients]. Med Intensiva. 2023 Apr;47(4):232–4.

125. Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, et al. Convalescent Plasma Treatment in Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2022;13:817829.
126. Hueso T, Pouderoux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. Blood. 2020 Nov 12;136(20):2290–5.
127. Rodionov RN, Biener A, Spieth P, Achleitner M, Hölig K, Aringer M, et al. Potential benefit of convalescent plasma transfusions in immunocompromised patients with COVID-19. Lancet Microbe. 2021 Apr;2(4):e138.
128. Gulick RM, Pau AK, Daar E, Evans L, Gandhi RT, Tebas P, et al. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. Ann Intern Med. 2024 Nov;177(11):1547–57.
129. Iannizzi C, Chai KL, Piechotta V, Valk SJ, Kimber C, Monsef I, et al. Convalescent plasma for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Feb 1;2(2):CD013600.
130. Misset B, Piagnerelli M, Hoste E, Dardenne N, Grimaldi D, Michaux I, et al. Convalescent Plasma for Covid-19-Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients. N Engl J Med. 2023 Oct 26;389(17):1590–600.
131. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
132. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061.
133. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
134. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26;368:m1091.
135. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844–7.

136. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001 Nov;86(5):1327–30.
137. He J, Zhang B, Zhou Q, Yang W, Xu J, Liu T, et al. The prognostic value of myocardial injury in COVID-19 patients and associated characteristics. Immun Inflamm Dis. 2021 Dec;9(4):1358–69.
138. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1995–2002.
139. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020 Jul;191:9–14.
140. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res. 2020 Jul;191:148–50.
141. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Jul 7;76(1):122–4.
142. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033–40.
143. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):2950–73.
144. Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. CMAJ. 2020 Oct 5;192(40):E1156–61.
145. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of

coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ. 2021 Feb 11;372:n311.

146. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):777–89.
147. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Dec 1;181(12):1612–20.
148. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2253–63.
149. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020 Jan 12. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332299/WHO-2019-nCoV-Clinical-2020.1-eng.pdf?sequence=1.
150. Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandiumenge Camps A, et al. Recomendaciones de «hacer» y «no hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Med Intensiva. 2020 Aug;44(6):371–88.
151. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. Arch Bronconeumol. 2020 Jul;56:11–8.

152. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052–9.
153. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020 Oct 1;180(10):1345–55.
154. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1612–4.
155. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2012–22.
156. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnapa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jan 1;203(1):54–66.
157. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, Cheyne CP, De Angelis D, Diaz-Ordaz K, et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):773–85.
158. Dupuis C, Bouadma L, de Montmollin E, Goldgran-Toledano D, Schwebel C, Reignier J, et al. Association Between Early Invasive Mechanical Ventilation and Day-60 Mortality in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Related to Coronavirus Disease-2019 Pneumonia. Crit Care Explor. 2021 Jan;3(1):e0329.
159. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. Crit Care. 2022 Jan 10;26(1):18.
160. Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With

Coronavirus Disease 2019 Infection. Crit Care Explor. 2020 Oct;2(10):e0262.

161. Quadros CA, Leal MCBDM, Baptista-Sobrinho C de A, Nonaka CKV, Souza BSDF, Milan-Mattos JC, et al. Preclinical validation of occupational and environmental safety of an isolation system for noninvasive ventilation in COVID-19 and other aerosol-transmitted infections. Expert Rev Med Devices. 2020 Nov;17(11):1211–20.
162. Oliveira MR, Back GD, de Mello Konzen V, Garcia-Araújo AS, da Luz Goulart C, Nunes Silva R, et al. Noninvasive ventilation in patients with COVID-19 from the perspective of the risk of contamination: a narrative review. Expert Rev Respir Med. 2022 Jan;16(1):67–77.
163. Pérez-Acosta G, Carrillo-Garcia T, Padrón-Espinosa P, Santana-Cabrera L, Blanco-López JJ, González-Martín JM, et al. Differences between the first and the second wave of critically ill COVID-19 patients admitted to the intensive care units. Int J Crit Illn Inj Sci. 2022;12(1):4–9.
164. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):e47–8.
165. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar-Hari M, et al. Trends in Intensive Care for Patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1;203(5):565–74.
166. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11.
167. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. Chest. 2020 Nov;158(5):1992–2002.
168. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. Crit Care. 2021 Mar 20;25(1):115.
169. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, et al. Implications of early respiratory support strategies on

disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. Crit Care. 2021 May 25;25(1):175.

170. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antolini L, Borelli M, De Giacomi F, et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARd-COVID). Ann Am Thorac Soc. 2021 Jun;18(6):1020–6.
171. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, et al. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. Intern Emerg Med. 2021 Aug;16(5):1183–90.
172. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Laura Vega M, Toledo A, et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. Respir Care. 2021 Dec;66(12):1831–9.
173. Beran A, Srour O, Malhas SE, Mhanna M, Ayesh H, Sajdeya O, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. Respir Care. 2022 Sep;67(9):1177–89.
174. Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. Can Respir J. 2022 Aug 31;2022:9914081.
175. Angus DC, Carlet J, 2002 Brussels Roundtable Participants. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. Intensive Care Med. 2003 Mar;29(3):368–77.
176. Guillon A, Hermetet C, Barker KA, Jouan Y, Gaborit C, Ehrmann S, et al. Long-term survival of elderly patients after intensive care unit admission for acute respiratory infection: a population-based, propensity score-matched cohort study. Crit Care. 2020 Dec 29;24(1):384.
177. Iwashyna TJ. Trajectories of Recovery and Dysfunction after Acute Illness, with Implications for Clinical Trial Design. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Aug 15;186(4):302–4.
178. Wang S, Allen D, Kheir YN, Campbell N, Khan B. Aging and Post–Intensive Care Syndrome: A Critical Need for Geriatric Psychiatry. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2018 Feb;26(2):212–21.

179. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. J Intensive Care. 2023 May 23;11(1):23.
180. Colbenson GA, Johnson A, Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. Breathe (Sheff). 2019 Jun;15(2):98–101.
181. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet. 2020 Jan;395(10219):200–11.
182. Zhang Z, Spieth PM, Chiumello D, Goyal H, Torres A, Laffey JG, et al. Declining Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: An Analysis of the Acute Respiratory Distress Syndrome Network Trials. Crit Care Med. 2019 Mar;47(3):315–23.
183. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306–16.
184. Telias I, Wilcox ME. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. Crit Care. 2019 Mar 9;23(1):82.
185. Jawa NA, Maslove DM, Sibley S, Muscedere J, Hunt M, Hanley M, et al. IMPACT-ICU feasibility study: pragmatic mixed-methods randomised controlled trial of a follow-up care intervention for survivors of critical illness and caregivers. BMJ Open. 2025 Jan 2;15(1):e086799.
186. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):502–9.
187. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):502–9.
188. Vrettou CS, Jolley SE, Mantziou V, Dimopoulou I. Clinical Comparison of Post-intensive Care Syndrome and Long Coronavirus Disease. Crit Care Clin. 2025 Jan;41(1):89–102.

189. Angus DC, Carlet J, 2002 Brussels Roundtable Participants. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. Intensive Care Med. 2003 Mar;29(3):368–77.
190. Ahmad MH, Teo SP. Post-intensive Care Syndrome. Ann Geriatr Med Res. 2021 Jun;25(2):72–8.
191. Jones C. Recovery post ICU. Intensive Crit Care Nurs. 2014 Oct;30(5):239–45.
192. Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. Crit Care. 2021 Mar 17;25(1):108.
193. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Jackson JC, et al. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness*. Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):1393–401.
194. Lone NI, Gillies MA, Haddow C, Dobbie R, Rowan KM, Wild SH, et al. Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jul 15;194(2):198–208.
195. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011 Apr 7;364(14):1293–304.
196. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1670–9.
197. Inoue S, Nakanishi N, Amaya F, Fujinami Y, Hatakeyama J, Hifumi T, et al. Post-intensive care syndrome: Recent advances and future directions. Acute Medicine & Surgery. 2024 Jan 20;11(1).
198. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):502–9.
199. van Beusekom I, Bakhshi-Raiez F, de Keizer NF, van der Schaaf M, Termorshuizen F, Dongelmans DA. Dutch ICU survivors have more consultations with general practitioners before and after ICU admission

compared to a matched control group from the general population. PLoS One. 2019 May 23;14(5):e0217225.

200. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. Crit Care. 2013 May 28;17(3):R100.
201. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. J Intensive Care. 2023 May 23;11(1):23.
202. He X, Song Y, Cao Y, Miao L, Zhu B. Post intensive care syndrome: A review of clinical symptoms, evaluation, intervention. Heliyon. 2024 May 30;10(10):e31278.
203. Patients and families: patient testimonials. Critical illness, brain dysfunction, and survivorship (CIBS) center. 2024.
204. Fernández-Gonzalo S, Navarra-Ventura G, Gomà G, Godoy-González M, Oliveras L, Ridao Sais N, et al. Characterization of postintensive care syndrome in a prospective cohort of survivors of COVID-19 critical illness: a 12-month follow-up study. Can J Anaesth. 2024 Sep;71(9):1282–301.
205. Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. Ann Intensive Care. 2022 Dec 2;12(1):58.
206. Ekong M, Monga TS, Daher JC, Sashank M, Soltani SR, Nwangene NL, et al. From the Intensive Care Unit to Recovery: Managing Post-intensive Care Syndrome in Critically Ill Patients. Cureus. 2024 May;16(5):e61443.
207. Yao L, Li Y, Yin R, Yang L, Ding N, Li B, et al. Incidence and influencing factors of post-intensive care cognitive impairment. Intensive Crit Care Nurs. 2021 Dec;67:103106.
208. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Medicine & Surgery. 2019 Jul 25;6(3):233–46.
209. Ahmad MH, Teo SP. Post-intensive Care Syndrome. Ann Geriatr Med Res. 2021 Jun;25(2):72–8.
210. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. J Transl Int Med. 2017 Jun;5(2):90–2.

211. Cuninghame S, Jerath A, Gorsky K, Sivajohan A, Francoeur C, Withington D, et al. Effect of inhaled anaesthetics on cognitive and psychiatric outcomes in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2023 Aug;131(2):314–27.
212. LaBuzetta JN, Rosand J, Vranceanu AM. Review: Post-Intensive Care Syndrome: Unique Challenges in the Neurointensive Care Unit. Neurocrit Care. 2019 Dec 4;31(3):534–45.
213. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post–intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. Australian Critical Care. 2020 May;33(3):287–94.
214. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):239–50.
215. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020 Dec 28;24(1):176.
216. Zhou M, Zhang J, Xu Z, Gu H, Chen Z, Ding Y. Incidence of and risk factors for post–intensive care syndrome among Chinese respiratory intensive care unit patients: A cross-sectional, prospective study. Australian Critical Care. 2023 Jul;36(4):464–9.
217. Gao S, Liang X, Pan Z, Zhang X, Zhang L. Effect size estimates of risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. Intensive Crit Care Nurs. 2024 Nov 18;87:103888.
218. Gao S, Liang X, Lyu Y, Zhang X, Zhang L. Prevalence of and risk factors analysis for post-intensive care syndrome among survivors of critical care during 3-month longitudinal follow-up. Nurs Crit Care. 2025 Jan 14.
219. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. J Transl Int Med. 2017 Jun;5(2):90–2.
220. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):239–50.

221. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. Aust Crit Care. 2020 May;33(3):287–94.
222. Flaws D, Fraser JF, Laupland K, Lavana J, Patterson S, Tabah A, et al. Time in ICU and post-intensive care syndrome: how long is long enough? Crit Care. 2024 Jan 23;28(1):34.
223. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic. Crit Care Med. 2021 Sep 1;49(9):1427–38.
224. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020 Apr 28;24(1):176.
225. Nakanishi N, Liu K, Kawakami D, Kawai Y, Morisawa T, Nishida T, et al. Post-Intensive Care Syndrome and Its New Challenges in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Review of Recent Advances and Perspectives. J Clin Med. 2021 Aug 28;10(17).
226. Giménez-Esparza Vich C, Oliver Hurtado B, Relucio Martinez MA, Sanchez Pino S, Portillo Requena C, Simón Simón JD, et al. Síndrome postcuidados intensivos en pacientes y familiares. Análisis de cohortes COVID-19 y no COVID-19, con seguimiento presencial a los tres meses y al año. Med Intensiva. 2024 Aug;48(8):445–56.
227. Nanwani-Nanwani K, López-Pérez L, Giménez-Esparza C, Ruiz-Barranco I, Carrillo E, Arellano MS, et al. Prevalence of post-intensive care syndrome in mechanically ventilated patients with COVID-19. Sci Rep. 2022 May 13;12(1):7977.
228. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Medicine & Surgery. 2019 Jul 25;6(3):233–46.
229. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. New England Journal of Medicine. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.
230. Martín-Vicente P, López-Martínez C, Lopez-Alonso I, López-Aguilar J, Albaiceta GM, Amado-Rodríguez L. Molecular mechanisms of postintensive care syndrome. Intensive Care Med Exp. 2021 Dec 3;9(1):58.

231. Boelens YFN, Melchers M, van Zanten ARH. Poor physical recovery after critical illness: incidence, features, risk factors, pathophysiology, and evidence-based therapies. Curr Opin Crit Care. 2022 Aug;28(4):409–16.
232. Nakanishi N, Tsutsumi R, Hara K, Matsuo M, Sakaue H, Oto J. Urinary Titin N-Fragment as a Biomarker of Muscle Atrophy, Intensive Care Unit-Acquired Weakness, and Possible Application for Post-Intensive Care Syndrome. J Clin Med. 2021 Feb 6;10(4):614.
233. Hashem MD, Hopkins RO, Colantuoni E, Dinglas VD, Sinha P, Aronson Friedman L, et al. Six-month and 12-month patient outcomes based on inflammatory subphenotypes in sepsis-associated ARDS: secondary analysis of SAILS-ALTOS trial. Thorax. 2022 Jan;77(1):22–30.
234. Brummel NE, Hughes CG, Thompson JL, Jackson JC, Pandharipande P, McNeil JB, et al. Inflammation and Coagulation during Critical Illness and Long-Term Cognitive Impairment and Disability. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 15;203(6):699–706.
235. Parker AM, Sinha P, Needham DM. Biological Mechanisms of Cognitive and Physical Impairments after Critical Care. Rethinking the Inflammatory Model? Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 15;203(6):665–7.
236. Vrettou CS, Mantziou V, Vassiliou AG, Orfanos SE, Kotanidou A, Dimopoulou I. Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. Life (Basel). 2022 Jan 12;12(1).
237. Dawson C, Clunie G, Evison F, Duncan S, Whitney J, Houchen-Wolloff L, et al. Prevalence of swallow, communication, voice and cognitive compromise following hospitalisation for COVID-19: the PHOSP-COVID analysis. BMJ Open Respir Res. 2023 Jul 26;10(1):e001647.
238. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. J Intensive Care Soc. 2015 May;16(2):126–36.
239. Tortuyaux R, Davion JB, Jourdain M. Intensive care unit-acquired weakness: Questions the clinician should ask. Rev Neurol (Paris). 2022 Jan;178(1–2):84–92.

240. Tanaka K, Watanabe K, Kashiwagi H. Association between postextubation dysphagia and physical function in survivors of critical illness: A retrospective study. Clin Nutr ESPEN. 2022 Feb;47:147–51.
241. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit–acquired Weakness in Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Dec 15;190(12):1437–46.
242. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. Neurohospitalist. 2017 Jan;7(1):41–8.
243. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. Intensive Care Med. 2020 Nov;46(11):2083–5.
244. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, Gahbauer EA, Leo-Summers LS, Gill TM. Factors Associated with Functional Recovery among Older Intensive Care Unit Survivors. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Aug 1;194(3):299–307.
245. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. J Am Geriatr Soc. 2012 Jun;60(6):1070–7.
246. Barnato AE, Albert SM, Angus DC, Lave JR, Degenholtz HB. Disability among elderly survivors of mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr 15;183(8):1037–42.
247. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. Crit Care Med. 2014 Apr;42(4):849–59.
248. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. Lancet Respir Med. 2014 May;2(5):369–79.
249. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. Crit Care. 2019 Dec 28;23(1):103.

250. Macht M, Wimbish T, Bodine C, Moss M. ICU-acquired swallowing disorders. Crit Care Med. 2013 Oct;41(10):2396–405.
251. Macht M, White SD, Moss M. Swallowing Dysfunction After Critical Illness. Chest. 2014 Dec;146(6):1681–9.
252. Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. Chest. 2010 Mar;137(3):665–73.
253. American Speech-Language-Hearing Association. Report on the ASHA Speech-Language Pathology Health Care Survey 2011. SLP health care survey summary report: number and type of responses. https://www.asha.org/siteassets/surveys/2023-slp-health-care-survey-workforce-trends-2005-2023.pdf?srsltid=AfmBOorbcGyLcewFmbI-Xks7s2l9RYhVUf3xjYAlAD0Y8e_-2iPGmIAk.
254. Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Diagnosis and treatment of post-extubation dysphagia: results from a national survey. J Crit Care. 2012 Dec;27(6):578–86.
255. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke. 2005 Dec;36(12):2756–63.
256. Logemann JA. Multidisciplinary management of dysphagia. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1994;48(2):235–8.
257. Fernández-Gonzalo S, Navarra-Ventura G, Bacardit N, Gomà Fernández G, de Haro C, Subirà C, et al. Cognitive phenotypes 1 month after ICU discharge in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. Crit Care. 2020 Dec 21;24(1):618.
258. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jun 15;185(12):1307–15.
259. Au E, Thangathurai G, Saripella A, Yan E, Englesakis M, Nagappa M, et al. Postoperative Outcomes in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery With Preoperative Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anesth Analg. 2023 Jun 1;136(6):1016–28.

260. Chen L, Au E, Saripella A, Kapoor P, Yan E, Wong J, et al. Postoperative outcomes in older surgical patients with preoperative cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2022 Sep;80:110883.
261. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. Gen Hosp Psychiatry. 2001 Mar;23(2):90–6.
262. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):340–7.
263. Elliott R, Yarad E, Webb S, Cheung K, Bass F, Hammond N, et al. Cognitive impairment in intensive care unit patients: A pilot mixed-methods feasibility study exploring incidence and experiences for recovering patients. Aust Crit Care. 2019 Mar;32(2):131–8.
264. Yanagi N, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, et al. Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. PLoS One. 2021 Mar 10;16(3):e0244564.
265. Wunsch H, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Ali N, Angus DC, et al. Psychiatric diagnoses and psychoactive medication use among nonsurgical critically ill patients receiving mechanical ventilation. JAMA. 2014 Mar 19;311(11):1133–42.
266. Wade DM, Howell DC, Weinman JA, Hardy RJ, Mythen MG, Brewin CR, et al. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. Crit Care. 2012 Oct 15;16(5):R192.
267. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, Kok L, de Lange DW, Cremer OL, et al. Long-Term Mental Health Problems After Delirium in the ICU*. Crit Care Med. 2016 Oct;44(10):1808–13.
268. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. Crit Care. 2018 Dec 23;22(1):310.

269. Docherty C, McPeake J, Quasim T, MacTavish P, Devine H, O'Brien P, et al. The relationship between pain, anxiety and depression in patients with post-intensive care syndrome. J Crit Care. 2023 Dec;78:154359.
270. Davydow DS, Gifford JM, Desai S V., Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. Intensive Care Med. 2009 May 23;35(5):796–809.
271. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety- disorders. Anxiety disorders. 2024.
272. Goldstein-Piekarski AN, Williams LM, Humphreys K. A trans-diagnostic review of anxiety disorder comorbidity and the impact of multiple exclusion criteria on studying clinical outcomes in anxiety disorders. Transl Psychiatry. 2016 Jun 28;6(6):e847–e847.
273. First MB, Clarke DE, Yousif L, Eng AM, Gogtay N, Appelbaum PS. *DSM-5-TR* : Rationale, Process, and Overview of Changes. Psychiatric Services. 2023 Aug 1;74(8):869–75.
274. Pai A, Suris A, North C. Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. Behavioral Sciences. 2017 Feb 13;7(1):7.
275. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic Stress Disorder in Critical Illness Survivors. Crit Care Med. 2015 May;43(5):1121–9.
276. Gawlytta R, Kesselmeier M, Scherag A, Niemeyer H, Böttche M, Knaevelsrud C, et al. Internet-based cognitive-behavioural writing therapy for reducing post-traumatic stress after severe sepsis in patients and their spouses (REPAIR): results of a randomised-controlled trial. BMJ Open. 2022 Mar 9;12(3):e050305.
277. Pant U, Frishkopf M, Park T, Norris CM, Papathanassoglou E. A Neurobiological Framework for the Therapeutic Potential of Music and Sound Interventions for Post-Traumatic Stress Symptoms in Critical Illness Survivors. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 6;19(5).
278. Smith S, Rahman O. Postintensive Care Syndrome. 2025.
279. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ. Symptoms of Depression in Survivors of Severe Sepsis: A Prospective Cohort Study of

Older Americans. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2013 Sep;21(9):887–97.

280. Abraham CM, Obremskey WT, Song Y, Jackson JC, Ely EW, Archer KR. Hospital Delirium and Psychological Distress at 1 Year and Health-Related Quality of Life After Moderate-to-Severe Traumatic Injury Without Intracranial Hemorrhage. Arch Phys Med Rehabil. 2014 Dec;95(12):2382–9.
281. Yuan C, Timmins F, Thompson DR. Post-intensive care syndrome: A concept analysis. Int J Nurs Stud. 2021 Feb;114:103814.
282. Kang J, Jeong YJ. Embracing the new vulnerable self: A grounded theory approach on critical care survivors' post-intensive care syndrome. Intensive Crit Care Nurs. 2018 Dec;49:44–50.
283. Unoki T, Kitayama M, Sakuramoto H, Ouchi A, Kuribara T, Yamaguchi T, et al. Employment status and its associated factors for patients 12 months after intensive care: Secondary analysis of the SMAP-HoPe study. PLoS One. 2022 Mar 18;17(3):e0263441.
284. Su H, Fuentes AL, Chen H, Malhotra A, Gallo LC, Song Y, et al. The Financial Impact of Post Intensive Care Syndrome. Crit Care Clin. 2025 Jan;41(1):103–19.
285. Johanna Josepha op't Hoog SA, Eskes AM, Johanna van Mersbergen-de Bruin MP, Pelgrim T, van der Hoeven H, Vermeulen H, et al. The effects of intensive care unit-initiated transitional care interventions on elements of post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. Australian Critical Care. 2022 May;35(3):309–20.
286. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1670–9.
287. Kawakami D, Fujitani S, Morimoto T, Dote H, Takita M, Takaba A, et al. Prevalence of post-intensive care syndrome among Japanese intensive care unit patients: a prospective, multicenter, observational J-PICS study. Crit Care. 2021 Dec 16;25(1):69.

288. Gerth AMJ, Hatch RA, Young JD, Watkinson PJ. Changes in health-related quality of life after discharge from an intensive care unit: a systematic review. Anaesthesia. 2019 Jan 6;74(1):100–8.
289. Renner C, Jeitziner MM, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, et al. Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. Crit Care. 2023 Jul 31;27(1):301.
290. Bryant SE, McNabb K. Postintensive Care Syndrome. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019 Dec;31(4):507–16.
291. Pant U, Vyas K, Meghani S, Park T, Norris CM, Papathanassoglou E. Screening tools for post–intensive care syndrome and post-traumatic symptoms in intensive care unit survivors: A scoping review. Australian Critical Care. 2023 Sep;36(5):863–71.
292. J.E. Ware KKSJr, MKBGandek. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. New England Medical Center; 1993.
293. John E. Ware MKMA, SDK. How To Score the SF-12 Physical & Mental Health Summary Scales. Second. New England Medical Center; 1995.
294. Jeong YJ, Kang J. Development and validation of a questionnaire to measure post-intensive care syndrome. Intensive Crit Care Nurs. 2019 Dec;55:102756.
295. Kang J, Jeong YJ, Hong J. Cut-Off Values of the Post-Intensive Care Syndrome Questionnaire for the Screening of Unplanned Hospital Readmission within One Year. J Korean Acad Nurs. 2020;50(6):787.
296. Monahan, Boustani, Alder, Galvin J, Perkins, Healey, et al. Practical clinical tool to monitor dementia symptoms: the HABC-Monitor. Clin Interv Aging. 2012 Jun;143.
297. Horlait G, Beaudart C, Bougard L, Bornheim S, Colson C, Misset B, et al. Post-intensive care screening: French translation and validation of the Healthy Aging Brain Care-Monitor, hybrid version. Health Qual Life Outcomes. 2022 Apr 2;20(1):59.
298. Liang S, Wang X, Li C, Shao L. Screening for post-intensive care syndrome: Validation of the Healthy Aging Brain Care Monitor Self-Report Chinese version. Nurs Crit Care. 2024 Jul 17;29(4):824–9.

299. Hartigan I. A comparative review of the Katz ADL and the Barthel Index in assessing the activities of daily living of older people. Int J Older People Nurs. 2007 Sep 16;2(3):204–12.
300. Compston A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. Brain. 2010 Oct 1;133(10):2838–44.
301. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Dec 15;190(12):1437–46.
302. Luo N, Li M, Chevalier J, Lloyd A, Herdman M. A comparison of the scaling properties of the English, Spanish, French, and Chinese EQ-5D descriptive systems. Quality of Life Research. 2013 Oct 25;22(8):2237–43.
303. Castro-Vega I, Veses Martin S, Cantero Llorca J, Salom Vendrell C, Bañuls Morant C, Hernández Mijares A. Validación del cribado nutricional "Malnutrition Screening Tool" comparado con la Valoración Nutricional Completa y otros cribados en distintos ámbitos socio-sanitarios. Nutr Hosp. 2018 Feb 16;35(2):351-358. Spanish.
304. Skinner EH, Berney S, Warrillow S, Denehy L. Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. Crit Care Resusc. 2009 Jun;11(2):110–5.
305. Agarwal B, Aglawe DR, Sawant BD. Physical Function in Critically Ill Patients during the Duration of ICU and Hospital Admission. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2022 Mar 30;26(3):314–8.
306. Denehy L, de Morton NA, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, et al. A physical function test for use in the intensive care unit: validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored). Phys Ther. 2013 Dec;93(12):1636–45.
307. Connolly B. Describing and measuring recovery and rehabilitation after critical illness. Curr Opin Crit Care. 2015 Oct;21(5):445–52.

308. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, Hawthorne G, et al. Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. Crit Care. 2013 Jul 24;17(4):R156.
309. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr 30;53(4):695–9.
310. Pfoh ER, Chan KS, Dinglas VD, Girard TD, Jackson JC, Morris PE, et al. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. Crit Care. 2015 Dec 1;19(1):220.
311. Collet MO, Egerod I, Thomsen T, Wetterslev J, Lange T, Ebdrup BH, et al. Risk factors for long-term cognitive impairment in ICU survivors: A multicenter, prospective cohort study. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Jan 12;65(1):92–9.
312. Abayomi SN, Sritharan P, Yan E, Saripella A, Alhamdah Y, Englesakis M, et al. The diagnostic accuracy of the Mini-Cog screening tool for the detection of cognitive impairment-A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024;19(3):e0298686.
313. Woon FL, Dunn CB, Hopkins RO. Predicting cognitive sequelae in survivors of critical illness with cognitive screening tests. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Aug 15;186(4):333–40.
314. Nakanishi N, Liu K, Kawauchi A, Okamura M, Tanaka K, Katayama S, et al. Instruments to assess post-intensive care syndrome assessment: a scoping review and modified Delphi method study. Crit Care. 2023 Nov 7;27(1):430.
315. Kohler J, Borchers F, Endres M, Weiss B, Spies C, Emmrich JV. Cognitive Deficits Following Intensive Care. Dtsch Arztebl Int. 2019 Sep 20;116(38):627–34.
316. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese

middle-aged and older population: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2021 Dec 4;21(1):485.

317. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb 21;33(2):379–88.
318. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungrojn S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongsawat J, et al. The Montreal Cognitive Assessment—Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. J Am Geriatr Soc. 2015 Dec 9;63(12):2550–4.
319. Duro D, Simões MR, Ponciano E, Santana I. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. J Neurol. 2010 May 25;257(5):728–34.
320. Norris D, Clark MS, Shipley S. The Mental Status Examination. Am Fam Physician. 2016 Oct 15;94(8):635–41.
321. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. J Clin Exp Neuropsychol. 1998 Jun 9;20(3):310–9.
322. Jutte JE, Needham DM, Pfoh ER, Bienvenu OJ. Psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale 3 months after acute lung injury. J Crit Care. 2015 Aug;30(4):793–8.
323. Milton A, Brück E, Schandl A, Bottai M, Sackey P. Early psychological screening of intensive care unit survivors: a prospective cohort study. Crit Care. 2017 Dec 9;21(1):273.
324. Echeburúa E, Amor PJ, Sarasua B, Zubizarreta I, Holgado-Tello FP, Muñoz JM. Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5: propiedades psicométricas. Terapia psicológica. 2016 Jul;34(2):111–28.
325. Cagino LM, Seagly KS, McSparron JI. Survivorship After Critical Illness and Post-Intensive Care Syndrome. Clin Chest Med. 2022 Sep;43(3):551–61.
326. Schwitzer E, Jensen KS, Brinkman L, DeFrancia L, VanVleet J, Baqi E, et al. Survival ≠ Recovery. CHEST Critical Care. 2023 Jun;1(1):100003.

327. Spies CD, Krampe H, Paul N, Denke C, Kiselev J, Piper SK, et al. Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings - Results of an expert consensus and feasibility field test. J Intensive Care Soc. 2021 May;22(2):159–74.
328. Paul N, Cittadino J, Weiss B, Krampe H, Denke C, Spies CD. Subjective Ratings of Mental and Physical Health Correlate With EQ-5D-5L Index Values in Survivors of Critical Illness: A Construct Validity Study. Crit Care Med. 2023 Mar 1;51(3):365–75.
329. Dinglas VD, Cherukuri SPS, Needham DM. Core outcomes sets for studies evaluating critical illness and patient recovery. Curr Opin Crit Care. 2020 Oct;26(5):489–99.
330. Major ME, Kwakman R, Kho ME, Connolly B, McWilliams D, Denehy L, et al. Surviving critical illness: what is next? An expert consensus statement on physical rehabilitation after hospital discharge. Crit Care. 2016 Oct 29;20(1):354.
331. Friedman D, Grimaldi L, Cariou A, Aegerter P, Gaudry S, Ben Salah A, et al. Impact of a Postintensive Care Unit Multidisciplinary Follow-up on the Quality of Life (SUIVI-REA): Protocol for a Multicenter Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2022 May 9;11(5):e30496.
332. Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Hopkins RO, Iwashyna TJ, et al. Exploring the Scope of Post–Intensive Care Syndrome Therapy and Care. Crit Care Med. 2014 Dec;42(12):2518–26.
333. Barr J, Downs B, Ferrell K, Talebian M, Robinson S, Kolodisner L, et al. Improving Outcomes in Mechanically Ventilated Adult ICU Patients Following Implementation of the ICU Liberation (ABCDEF) Bundle Across a Large Healthcare System. Crit Care Explor. 2024 Jan 19;6(1):e1001.
334. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. Crit Care Med. 2019 Jan;47(1):3–14.
335. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and

Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):e825–73.

336. Barr J, Ghaferi AA, Costa DK, Hedlin HK, Ding VY, Ross C, et al. Organizational Characteristics Associated With ICU Liberation (ABCDEF) Bundle Implementation by Adult ICUs in Michigan. Crit Care Explor. 2020 Aug;2(8):e0169.
337. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the “ABCDE” approach. Curr Opin Crit Care. 2011 Feb;17(1):43–9.
338. Lee Y, Kim K, Lim C, Kim J. Effects of the ABCDE bundle on the prevention of post-intensive care syndrome: A retrospective study. J Adv Nurs. 2020 Feb 29;76(2):588–99.
339. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. Acute and Critical Care. 2022 Feb 28;37(1):1–25.
340. Temesgen N, Chekol B, Tamirie T, Eshetie D, Simeneh N, Feleke A. Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit – A Systematic Review and evidence based guideline. Annals of Medicine & Surgery. 2021 Jun;66.
341. Richards ND, Weatherhead W, Howell S, Bellamy M, Mujica-Mota R. Continuous infusion ketamine for sedation of mechanically ventilated adults in the intensive care unit: A scoping review. J Intensive Care Soc. 2024 Feb 20;25(1):59–77.
342. Liriano F, Hatten C, Schwartz TL. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review. Drugs Context. 2019 Apr 8;8:1–7.
343. Chhina AK, Loyd GE, Szymanski TJ, Nowak KA, Peruzzi WT, Yeldo NS, et al. Frequency and Analysis of Unplanned Extubation in Coronavirus Disease 2019 Patients. Crit Care Explor. 2020 Dec;2(12):e0291.
344. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):239–50.

345. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. Crit Care. 2020 Aug 8;24(1):491.
346. Balakrishna A, Walsh EC, Hamidi A, Berg S, Austin D, Pino RM, et al. An examination of sedation requirements and practices for mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19. Am J Health Syst Pharm. 2021 Oct 25;78(21):1952–61.
347. Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. Anesth Analg. 2020 Jul;131(1):e40–1.
348. Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. Acute and critical care. 2019 May;34(2):117–25.
349. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Crit Care Med. 2010 Jul;38(7):1513–20.
350. 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 Oct;47(10):1089–103.
351. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. Intensive Care Med. 2020 Apr 19;46(4):637–53.
352. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review*. Crit Care Med. 2016 Jun;44(6):1198–205.
353. Nakamura K, Kawasaki A, Suzuki N, Hosoi S, Fujita T, Hachisu S, et al. Grip Strength Correlates with Mental Health and Quality of Life after Critical Care: A Retrospective Study in a Post-Intensive Care Syndrome Clinic. J Clin Med. 2021 Jul 8;10(14).
354. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018 May 5;8(5):e019998.

355. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):335–8.
356. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). Monaldi Arch Chest Dis. 2020 Mar 26;90(1).
357. Nakamura K, Nakano H, Naraba H, Mochizuki M, Hashimoto H. Early rehabilitation with dedicated use of belt-type electrical muscle stimulation for severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020 Jun 15;24(1):342.
358. Liu K, Nakamura K, Katsukawa H, Elhadi M, Nydahl P, Ely EW, et al. ABCDEF Bundle and Supportive ICU Practices for Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection: An International Point Prevalence Study. Crit Care Explor. 2021 Mar;3(3):e0353.
359. Jabre P, Tazarourte K, Azoulay E, Borron SW, Belpomme V, Jacob L, et al. Offering the opportunity for family to be present during cardiopulmonary resuscitation: 1-year assessment. Intensive Care Med. 2014 Jul;40(7):981–7.
360. Kandori K, Okada Y, Ishii W, Narumiya H, Maebayashi Y, Iizuka R. Association between visitation restriction during the COVID-19 pandemic and delirium incidence among emergency admission patients: a single-center retrospective observational cohort study in Japan. J Intensive Care. 2020;8:90.
361. Rose L, Yu L, Casey J, Cook A, Metaxa V, Pattison N, et al. Communication and Virtual Visiting for Families of Patients in Intensive Care during the COVID-19 Pandemic: A UK National Survey. Ann Am Thorac Soc. 2021 Oct;18(10):1685–92.
362. Sasangohar F, Dhala A, Zheng F, Ahmadi N, Kash B, Masud F. Use of telecritical care for family visitation to ICU during the COVID-19 pandemic: an interview study and sentiment analysis. BMJ Qual Saf. 2021 Sep;30(9):715–21.
363. Liu K, Nakamura K, Katsukawa H, Elhadi M, Nydahl P, Ely EW, et al. ABCDEF Bundle and Supportive ICU Practices for Patients With

Coronavirus Disease 2019 Infection: An International Point Prevalence Study. Crit Care Explor. 2021 Mar;3(3):e0353.

364. Asimakopoulou E, Madianos M. [Depression and post-traumatic stress disorder among patients in intensive care units]. Psychiatriki. 2014;25(4):257–69.
365. Monti L, Marconi E, Bocci MG, Kotzalidis GD, Mazza M, Galliani C, et al. COVID-19 pandemic in the intensive care unit: Psychological implications and interventions, a systematic review. World J Psychiatry. 2023 Apr 19;13(4):191–217.
366. Dr. Gautam Rawal, Dr. Sankalp Yadav, Dr. Raj Kumar. Post-Traumatic Stress Disorder: A Review from Clinical Perspective. International Journal of Indian Psychology. 2016 Mar 25;3(2).
367. Wang Y, Yin XY, He X, Zhou CM, Shen JC, Tong JH. Parvalbumin interneuron-mediated neural disruption in an animal model of postintensive care syndrome: prevention by fluoxetine. Aging. 2021 Feb 22;13(6):8720–36.
368. Knapp P, Beck AT. Cognitive therapy: foundations, conceptual models, applications and research. Braz J Psychiatry. 2008 Oct;30 Suppl 2:s54-64.
369. Petrinec AB, Hughes JW, Zullo MD, Wilk C, George RL. Smartphone Delivery of Cognitive Behavioral Therapy for Postintensive Care Syndrome-Family: Protocol for a Pilot Study. JMIR Res Protoc. 2021 Aug 4;10(8):e30813.
370. Berger P, Braude D. Post–intensive care syndrome: Screening and management in primary care. Aust J Gen Pract. 2021 Oct 1;50(10):737–40.
371. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition. 2023 Sep;42(9):1671–89.
372. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Mar 1;175(5):480–9.

373. Wischmeyer PE, Puthucheary Z, San Millán I, Butz D, Grocott MPW. Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise. Curr Opin Crit Care. 2017 Aug;23(4):269–78.
374. Hill JC, Millán IS. Validation of musculoskeletal ultrasound to assess and quantify muscle glycogen content. A novel approach. Phys Sportsmed. 2014 Sep;42(3):45–52.
375. Rives-Lange C, Zimmer A, Merazka A, Carette C, Martins-Bexinga A, Hauw-Berlemont C, et al. Evolution of the nutritional status of COVID-19 critically-ill patients: A prospective observational study from ICU admission to three months after ICU discharge. Clin Nutr. 2022 Dec;41(12):3026–31.
376. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. JAMA. 2020 Nov 10;324(18):1899–901.
377. Gobbi M, Brunani A, Arreghini M, Baccalaro G, Dellepiane D, La Vela V, et al. Nutritional status in post SARS-Cov2 rehabilitation patients. Clin Nutr. 2022 Dec;41(12):3055–60.
378. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation Levels in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Requiring Invasive Ventilation. An Observational Study. Ann Am Thorac Soc. 2021 Jan;18(1):122–9.
379. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020 Jun;39(6):1631–8.
380. Suganuma S, Nakamura K, Kato H, Hemmi M, Kawabata K, Hosozawa M, et al. Impact of Nutritional Therapy during Intensive Care Unit Admission on Post-Intensive Care Syndrome in Patients with COVID-19. Ann Nutr Metab. 2024 Nov 4;1–10.
381. Luetz A, Grunow JJ, Mörgeli R, Rosenthal M, Weber-Carstens S, Weiss B, et al. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post–Intensive Care Unit Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2019 Oct 11;40(05):673–86.
382. Vlake JH, van Bommel J, Wils EJ, Bienvenu J, Hellemons ME, Korevaar TI, et al. Intensive Care Unit–Specific Virtual Reality for Critically Ill Patients

With COVID-19: Multicenter Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2022 Jan 31;24(1):e32368.

383. Aloi JA. The nurse and the use of narrative: an approach to caring. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2009 Oct;16(8):711–5.
384. Sin WM, Chow KM. Effect of Music Therapy on Postoperative Pain Management in Gynecological Patients: A Literature Review. Pain Management Nursing. 2015 Dec;16(6):978–87.
385. Cox CE, Hough CL, Jones DM, Ungar A, Reagan W, Key MD, et al. Effects of mindfulness training programmes delivered by a self-directed mobile app and by telephone compared with an education programme for survivors of critical illness: a pilot randomised clinical trial. Thorax. 2019 Jan;74(1):33–42.
386. Brown SM, Bose S, Banner-Goodspeed V, Beesley SJ, Dinglas VD, Hopkins RO, et al. Approaches to Addressing Post–Intensive Care Syndrome among Intensive Care Unit Survivors. A Narrative Review. Ann Am Thorac Soc. 2019 Aug;16(8):947–56.
387. Blair KTA, Eccleston SD, Binder HM, McCarthy MS. Improving the Patient Experience by Implementing an ICU Diary for Those at Risk of Post-intensive Care Syndrome. J Patient Exp. 2017 Mar;4(1):4–9.
388. Hu D, Ji X, Li Y, Liang Y, Chen J. Effect of intensive care unit diary on quality of life of intensive care unit survivors and their relatives: A systematic review and meta-analysis. Nurs Open. 2023 Aug 31;10(8):4985–94.
389. Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Périer A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. Crit Care Med. 2012 Jul;40(7):2033–40.
390. Petrinec AB, Mazanec PM, Burant CJ, Hoffer A, Daly BJ. Coping Strategies and Posttraumatic Stress Symptoms in Post-ICU Family Decision Makers. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1205–12.
391. Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, Rigaud JP, Thieulot-Rolin N, Mercier E, et al. Effect of an ICU Diary on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Patients Receiving Mechanical Ventilation. JAMA. 2019 Jul 16;322(3):229.

392. Floris L, Madeddu A, Deiana V, Pasero D, Terragni P. The use of the ICU diary during the COVID-19 pandemic as a tool to enhance critically ill patient recovery. Minerva Anestesiol. 2021 Apr;87(4):490–1.
393. Liu K, Nakamura K, Katsukawa H, Elhadi M, Nydahl P, Ely EW, et al. ABCDEF Bundle and Supportive ICU Practices for Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection: An International Point Prevalence Study. Crit Care Explor. 2021 Mar;3(3):e0353.
394. Bruyneel A, Gallani MC, Tack J, d'Hondt A, Canipel S, Franck S, et al. Impact of COVID-19 on nursing time in intensive care units in Belgium. Intensive Crit Care Nurs. 2021 Feb;62:102967.
395. Available from: http://www.icu-dia- ry.org/diary/start.html. 2019.
396. Chaboyer W, James H, Kendall M. Transitional care after the intensive care unit: current trends and future directions. Crit Care Nurse. 2005 Jun;25(3):16–8, 20–2, 24-6 passim; quiz 29.
397. Niven DJ, Bastos JF, Stelfox HT. Critical Care Transition Programs and the Risk of Readmission or Death After Discharge From an ICU. Crit Care Med. 2014 Jan;42(1):179–87.
398. Dettling-Ihnenfeldt DS, De Graaff AE, Nollet F, Van Der Schaaf M. Feasibility of Post-Intensive Care Unit Clinics: an observational cohort study of two different approaches. Minerva Anestesiol. 2015 Aug;81(8):865–75.
399. Haines KJ, McPeake J, Hibbert E, Boehm LM, Aparanji K, Bakhru RN, et al. Enablers and Barriers to Implementing ICU Follow-Up Clinics and Peer Support Groups Following Critical Illness: The Thrive Collaboratives. Crit Care Med. 2019 Sep;47(9):1194–200.
400. Volk B, Grassi F. Treatment of the post-ICU patient in an outpatient setting. Am Fam Physician. 2009 Mar 15;79(6):459–64.
401. Griffiths JA, Barber VS, Cuthbertson BH, Young JD. A national survey of intensive care follow-up clinics. Anaesthesia. 2006 Oct 11;61(10):950–5.
402. Egerod I, Risom SS, Thomsen T, Storli SL, Eskerud RS, Holme AN, et al. ICU-recovery in Scandinavia: A comparative study of intensive care follow-up in Denmark, Norway and Sweden. Intensive Crit Care Nurs. 2013 Apr;29(2):103–11.

403. Drewitz KP, Hasenpusch C, Bernardi C, Brandstetter S, Fisser C, Pielmeier K, et al. Piloting an ICU follow-up clinic to improve health-related quality of life in ICU survivors after a prolonged intensive care stay (PINA): feasibility of a pragmatic randomised controlled trial. BMC Anesthesiol. 2023 Oct 14;23(1):344.
404. Jónasdóttir RJ, Jónsdóttir H, Gudmundsdottir B, Sigurdsson GH. Psychological recovery after intensive care: Outcomes of a long-term quasi-experimental study of structured nurse-led follow-up. Intensive Crit Care Nurs. 2018 Feb;44:59–66.
405. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, Davydow D, Brunkhorst F, Ehlert U, et al. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health–Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis. JAMA. 2016 Jun 28;315(24):2703.
406. Nakanishi N, Liu K, Hatakeyama J, Kawauchi A, Yoshida M, Sumita H, et al. Post-intensive care syndrome follow-up system after hospital discharge: a narrative review. J Intensive Care. 2024 Jan 12;12(1):2.
407. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, McPeake J, Alderson P. Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 2;11(11):CD012701.
408. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. BMJ. 2009 Oct 16;339:b3723.
409. Jensen JF, Thomsen T, Overgaard D, Bestle MH, Christensen D, Egerod I. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2015 May;41(5):763–75.
410. Walter K. An Inside Look at a Post-COVID-19 Clinic. JAMA. 2021 May 25;325(20):2036–7.
411. Scheunemann LP, Girard TD. Advancing Telehealth-Based Screening for Postintensive Care Syndrome: A Coronavirus Disease 2019 Paradigm Shift. Crit Care Med. 2021 Sep 1;49(9):1569–72.

412. Davidson L, Bellamy C, Guy K, Miller R. Peer support among persons with severe mental illnesses: a review of evidence and experience. World Psychiatry. 2012 Jun 12;11(2):123–8.
413. Haines KJ, Sevin CM, Hibbert E, Boehm LM, Aparanji K, Bakhru RN, et al. Key mechanisms by which post-ICU activities can improve in-ICU care: results of the international THRIVE collaboratives. Intensive Care Med. 2019 Jul 4;45(7):939–47.
414. Damianakis T, Tough A, Marziali E, Dawson DR. Therapy Online: A Web-Based Video Support Group for Family Caregivers of Survivors With Traumatic Brain Injury. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2016 Jul;31(4):E12–20.
415. Haines KJ, Beesley SJ, Hopkins RO, McPeake J, Quasim T, Ritchie K, et al. Peer Support in Critical Care: A Systematic Review. Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):1522–31.
416. Smith JM, Lee AC, Zeleznik H, Coffey Scott JP, Fatima A, Needham DM, et al. Home and Community-Based Physical Therapist Management of Adults With Post–Intensive Care Syndrome. Phys Ther. 2020 Jul 19;100(7):1062–73.
417. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich A V, Kenes MT, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. Lancet Respir Med. 2021 Nov;9(11):1328–41.
418. Major ME, Dettling-Ihnenfeldt D, Ramaekers SPJ, Engelbert RHH, van der Schaaf M. Feasibility of a home-based interdisciplinary rehabilitation program for patients with Post-Intensive Care Syndrome: the REACH study. Crit Care. 2021 Aug 5;25(1):279.
419. Schmidt K, Gensichen J, Gehrke-Beck S, Kosilek RP, Kühne F, Heintze C, et al. Management of COVID-19 ICU-survivors in primary care: - a narrative review. BMC Fam Pract. 2021 Jul 24;22(1):160.
420. Fleischmann-Struzek C, Rose N, Born S, Freytag A, Ditscheid B, Storch J, et al. [White Paper - Improving the care of patients with impairments following sepsis and infections]. Dtsch Med Wochenschr. 2022 Apr;147(8):485–91.

421. Barrett ML, Smith MW, Elixhauser A, Honigman LS, Pines JM. Utilization of Intensive Care Services, 2011. 2006.
422. Harvey MA. The truth about consequences—Post-intensive care syndrome in intensive care unit survivors and their families. Crit Care Med. 2012 Aug;40(8):2506–7.
423. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):618–24.
424. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition, Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
425. Kang J. Being devastated by critical illness journey in the family: A grounded theory approach of post-intensive care syndrome-family. Intensive Crit Care Nurs. 2023 Oct;78:103448.
426. Shirasaki K, Hifumi T, Nakanishi N, Nosaka N, Miyamoto K, Komachi MH, et al. Postintensive care syndrome family: A comprehensive review. Acute medicine & surgery. 2024;11(1):e939.
427. Nosaka N, Noguchi A, Takeuchi T, Wakabayashi K. Long-term prevalence of PTSD symptom in family members of severe COVID-19 patients: a serial follow-up study extending to 18 months after ICU discharge. J Intensive Care. 2024 Dec 18;12(1):53.
428. Sanderson EAM, Humphreys S, Walker F, Harris D, Carduff E, McPeake J, et al. Risk factors for complicated grief among family members bereaved in intensive care unit settings: A systematic review. PLoS One. 2022;17(3):e0264971.
429. Bağcaz A, Kılıç C. Differential correlates of prolonged grief and depression after bereavement in a population-based sample. J Trauma Stress. 2024 Apr 21;37(2):231–42.
430. Choi J, Tate JA, Donahoe MP, Ren D, Hoffman LA, Chasens ER. Sleep in family caregivers of ICU survivors for two months post-ICU discharge. Intensive Crit Care Nurs. 2016 Dec;37:11–8.
431. Verceles AC, Corwin DS, Afshar M, Friedman EB, McCurdy MT, Shanholtz C, et al. Half of the family members of critically ill patients experience excessive daytime sleepiness. Intensive Care Med. 2014 Aug;40(8):1124–31.

432. van Beusekom I, Bakhshi-Raiez F, de Keizer NF, Dongelmans DA, van der Schaaf M. Reported burden on informal caregivers of ICU survivors: a literature review. Crit Care. 2016 Jan 21;20:16.
433. Stayt LC, Venes TJ. Outcomes and experiences of relatives of patients discharged home after critical illness: a systematic integrative review. Nurs Crit Care. 2019 May;24(3):162–75.
434. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC, Bryce CL. Posttraumatic Stress and Complicated Grief in Family Members of Patients in the Intensive Care Unit. J Gen Intern Med. 2008 Nov 9;23(11):1871–6.
435. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, Chevret S, Aboab J, Adrie C, et al. Risk of Post-traumatic Stress Symptoms in Family Members of Intensive Care Unit Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2005 May 1;171(9):987–94.
436. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris G, Ingleby S, Eddleston J, et al. Post-traumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. Intensive Care Med. 2004 Mar;30(3):456–60.
437. Pochard F, Darmon M, Fassier T, Bollaert PE, Cheval C, Coloigner M, et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients before discharge or death. A prospective multicenter study. J Crit Care. 2005 Mar;20(1):90–6.
438. Siegel MD, Hayes E, Vanderwerker LC, Loseth DB, Prigerson HG. Psychiatric illness in the next of kin of patients who die in the intensive care unit*. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1722–8.
439. Beesley SJ, Hopkins RO, Holt-Lunstad J, Wilson EL, Butler J, Kuttler KG, et al. Acute Physiologic Stress and Subsequent Anxiety Among Family Members of ICU Patients. Crit Care Med. 2018 Feb;46(2):229–35.
440. Komachi M, Kamibeppu K. Acute Stress Symptoms in Families of Patients Admitted to the Intensive Care Unit during the First 24 Hours Following Admission in Japan. Open J Nurs. 2015;05(04):325–35.
441. Białek K, Sadowski M. Stress, anxiety, depression and basic hope in family members of patients hospitalised in intensive care units – preliminary report. Anaesthesiol Intensive Ther. 2021;53(2):134–40.

442. Choi J, Lingler JH, Donahoe MP, Happ MB, Hoffman LA, Tate JA. Home discharge following critical illness: A qualitative analysis of family caregiver experience. Heart Lung. 2018;47(4):401–7.
443. Putowski Z, Rachfalska N, Majewska K, Megger K, Krzych Ł. Identification of risk factors for post-intensive care syndrome in family members (PICS-F) among adult patients: a systematic review. Anaesthesiol Intensive Ther. 2023;55(3):168–78.
444. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. One-Year Outcomes in Caregivers of Critically Ill Patients. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1831–41.
445. Douglas SL, Daly BJ, O'Toole E, Hickman RL. Depression among white and nonwhite caregivers of the chronically critically ill. J Crit Care. 2010 Jun;25(2):364.e11-364.e19.
446. Downey L, Hayduk LA, Curtis JR, Engelberg RA. Measuring Depression-Severity in Critically Ill Patients' Families with the Patient Health Questionnaire (PHQ): Tests for Unidimensionality and Longitudinal Measurement Invariance, with Implications for CONSORT. J Pain Symptom Manage. 2016 May;51(5):938–46.
447. Van Pelt DC, Milbrandt EB, Qin L, Weissfeld LA, Rotondi AJ, Schulz R, et al. Informal Caregiver Burden among Survivors of Prolonged Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jan 15;175(2):167–73.
448. Petrinec AB, Martin BR. Post-intensive care syndrome symptoms and health-related quality of life in family decision-makers of critically ill patients. Palliat Support Care. 2018 Dec 26;16(6):719–24.
449. McPeake J, Devine H, MacTavish P, Fleming L, Crawford R, Struthers R, et al. Caregiver strain following critical care discharge: An exploratory evaluation. J Crit Care. 2016 Oct;35:180–4.
450. Matt B, Schwarzkopf D, Reinhart K, König C, Hartog CS. Relatives' perception of stressors and psychological outcomes – Results from a survey study. J Crit Care. 2017 Jun;39:172–7.
451. Van Pelt DC, Schulz R, Chelluri L, Pinsky MR. Patient-Specific, Time-Varying Predictors of Post-ICU Informal Caregiver Burden. Chest. 2010 Jan;137(1):88–94.

452. Myhren H, Ekeberg Ø, Stokland O. Satisfaction with communication in ICU patients and relatives: Comparisons with medical staffs' expectations and the relationship with psychological distress. Patient Educ Couns. 2011 Nov;85(2):237–44.
453. Azoulay E, Resche-Rigon M, Megarbane B, Reuter D, Labbé V, Cariou A, et al. Association of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome With Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Family Members After ICU Discharge. JAMA. 2022 Mar 15;327(11):1042.
454. Zante B, Erne K, Grossenbacher J, Camenisch SA, Schefold JC, Jeitziner MM. Symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) in next of kin during suspension of ICU visits during the COVID-19 pandemic: a prospective observational study. BMC Psychiatry. 2021 Sep 29;21(1):477.
455. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. Crit Care Med. 2017 Jan;45(1):103–28.
456. Saeid Y, Salaree M, Ebadi A, Moradian S. Family intensive care unit syndrome: An integrative review. Iran J Nurs Midwifery Res. 2020;25(5):361.
457. Serrano P, Kheir YNP, Wang S, Khan S, Scheunemann L, Khan B. Aging and Postintensive Care Syndrome– Family: A Critical Need for Geriatric Psychiatry. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2019 Apr;27(4):446–54.
458. Watland S, Solberg Nes L, Ekeberg Ø, Rostrup M, Hanson E, Ekstedt M, et al. The Caregiver Pathway Intervention Can Contribute to Reduced Post-Intensive Care Syndrome Among Family Caregivers of ICU Survivors: A Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2025 Mar 1;53(3):e555-e566.
459. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, et al. Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit. JAMA. 2019 Jul 16;322(3):216.
460. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, Tieszen M, Kon AA, Shepard E, et al. Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. Crit Care Med. 2007 Feb;35(2):605–22.
461. H. B. Let's open the door! Intensive Care Med. 2002 Oct 1;28(10):1371–2.

462. Cypress BS. Family Presence on Rounds. Dimensions of Critical Care Nursing. 2012;31(1):53–64.
463. Skoog M, Milner KA, Gatti-Petito J, Dintyala K. The Impact of Family Engagement on Anxiety Levels in a Cardiothoracic Intensive Care Unit. Crit Care Nurse. 2016 Apr 1;36(2):84–9.
464. Love Rhoads S, Trikalinos TA, Levy MM, Amass T. Intensive Care Based Interventions to Reduce Family Member Stress Disorders: A Systematic Review of the Literature. The Journal of Critical Care Medicine. 2022 Aug 12;8(3):145–55.
465. Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Périer A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. Crit Care Med. 2012 Jul;40(7):2033–40.
466. Sayde GE, Stefanescu A, Conrad E, Nielsen N, Hammer R. Implementing an intensive care unit (ICU) diary program at a large academic medical center: Results from a randomized control trial evaluating psychological morbidity associated with critical illness. Gen Hosp Psychiatry. 2020 Sep;66:96–102.
467. Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, Rigaud JP, Thieulot-Rolin N, Mercier E, et al. Effect of an ICU Diary on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jul 16;322(3):229–39.
468. Nielsen AH, Angel S, Egerod I, Lund TH, Renberg M, Hansen TB. The effect of family-authored diaries on posttraumatic stress disorder in intensive care unit patients and their relatives: A randomised controlled trial (DRIP-study). Aust Crit Care. 2020 Mar;33(2):123–9.
469. Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Périer A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. Crit Care Med. 2012 Jul;40(7):2033–40.
470. Barreto BB, Luz M, Rios MN de O, Lopes AA, Gusmao-Flores D. The impact of intensive care unit diaries on patients' and relatives' outcomes: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 Dec 16;23(1):411.
471. Azoulay E, Pochard F, Chevret S, Jourdain M, Bornstain C, Wernet A, et al. Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter,

prospective, randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Feb 15;165(4):438–42.

472. Azoulay E, Chevret S, Leleu G, Pochard F, Barboteu M, Adrie C, et al. Half the families of intensive care unit patients experience inadequate communication with physicians. Crit Care Med. 2000 Aug;28(8):3044–9.
473. Cairns PL, Buck HG, Kip KE, Rodriguez CS, Liang Z, Munro CL. Stress Management Intervention to Prevent Post–Intensive Care Syndrome–Family in Patients' Spouses. American Journal of Critical Care. 2019 Nov 1;28(6):471–6.
474. Petrinec AB, Wilk C, Hughes JW, Zullo MD, George RL. Self-Care Mental Health App Intervention for Post–Intensive Care Syndrome–Family: A Randomized Pilot Study. American Journal of Critical Care. 2023 Nov 1;32(6):440–8.
475. Curtis JR, Ciechanowski PS, Downey L, Gold J, Nielsen EL, Shannon SE, et al. Development and evaluation of an interprofessional communication intervention to improve family outcomes in the ICU. Contemp Clin Trials. 2012 Nov;33(6):1245–54.
476. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, Gold J, Ciechanowski PS, Shannon SE, et al. Randomized Trial of Communication Facilitators to Reduce Family Distress and Intensity of End-of-Life Care. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 15;193(2):154–62.
477. Garrouste-Orgeas M, Max A, Lerin T, Grégoire C, Ruckly S, Kloeckner M, et al. Impact of Proactive Nurse Participation in ICU Family Conferences: A Mixed-Method Study. Crit Care Med. 2016 Jun;44(6):1116–28.
478. Burns JP, Mello MM, Studdert DM, Puopolo AL, Truog RD, Brennan TA. Results of a clinical trial on care improvement for the critically ill. Crit Care Med. 2003 Aug;31(8):2107–17.
479. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev. 1988 Jan;8(1):77–100.
480. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. J Gen Intern Med. 2001 Sep;16(9):606–13.

481. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. Arch Intern Med. 2006 May 22;166(10):1092.
482. Prins A, Bovin MJ, Smolenski DJ, Marx BP, Kimerling R, Jenkins-Guarnieri MA, et al. The Primary Care PTSD Screen for DSM-5 (PC-PTSD-5): Development and Evaluation Within a Veteran Primary Care Sample. J Gen Intern Med. 2016 Oct 11;31(10):1206–11.
483. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991 Nov 1;14(6):540–5.
484. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. Gerontologist. 1980 Dec;20(6):649–55.
485. Medicine SoCC. Patient and family resources. https://www.sccm.org/about-sccm/patient-and-family-resources
486. Medicine SoCC. Discharge from the ICU. https://www.sccm.org/clinical-resources/guidelines/guidelines/icu-admission,-discharge,-and-triage-guidelines.
487. Caring for someone with a terminal illness. 2017. https://healthtalk.org/experiences/caring-someone-terminal-illness/messages-other-people-caring-someone-terminal-illness/
488. Ågren S, Eriksson A, Fredrikson M, Hollman-Frisman G, Orwelius L. The health promoting conversations intervention for families with a critically ill relative: A pilot study. Intensive Crit Care Nurs. 2019 Feb;50:103–10.
489. Lasiter S, Oles SK, Mundell J, London S, Khan B. Critical Care Follow-up Clinics. Clinical Nurse Specialist. 2016 Jul;30(4):227–37.
490. Sevin CM, Bloom SL, Jackson JC, Wang L, Ely EW, Stollings JL. Comprehensive care of ICU survivors: Development and implementation of an ICU recovery center. J Crit Care. 2018 Aug;46:141–8.
491. Kentish-Barnes N, Chevret S, Champigneulle B, Thirion M, Souppart V, Gilbert M, et al. Effect of a condolence letter on grief symptoms among relatives of patients who died in the ICU: a randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2017 Apr;43(4):473–84.
492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. N Engl J Med. 2007 Feb 1;356(5):469–78.

493. Moss SJ, Wollny K, Poulin TG, Cook DJ, Stelfox HT, Ordons AR des, et al. Bereavement interventions to support informal caregivers in the intensive care unit: a systematic review. BMC Palliat Care. 2021 May 12;20(1):66.
494. Kentish-Barnes N, Chevret S, Valade S, Jaber S, Kerhuel L, Guisset O, et al. A three-step support strategy for relatives of patients dying in the intensive care unit: a cluster randomised trial. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):656–64.
495. Bohart S, Egerod I, Bestle MH, Overgaard D, Christensen DF, Jensen JF. Recovery programme for ICU survivors has no effect on relatives' quality of life: Secondary analysis of the RAPIT-study. Intensive Crit Care Nurs. 2018 Aug;47:39–45.
496. Zante B, Camenisch SA, Schefold JC. Interventions in Post-Intensive Care Syndrome-Family: A Systematic Literature Review. Crit Care Med. 2020 Sep;48(9):e835–40.
497. Gardashkhani S, Ajri-Khameslou M, Heidarzadeh M, Rajaei Sedigh S. Post-Intensive Care Syndrome in Covid-19 Patients Discharged From the Intensive Care Unit. J Hosp Palliat Nurs. 2021 Dec 1;23(6):530–8.
498. Bonner-Jackson A, Vangal R, Li Y, Thompson N, Chakrabarti S, Krishnan K. Factors Associated with Cognitive Impairment in Patients with Persisting Sequelae of COVID-19. Am J Med. 2025 Feb;138(2):337-345.
499. Fanshawe JB, Sargent BF, Badenoch JB, Saini A, Watson CJ, Pokrovskaya A, et al. Cognitive domains affected post-COVID-19; a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol. 2025 Jan;32(1).
500. Costas-Carrera A, Sánchez-Rodríguez MM, Ojeda A, Rodríguez-Rey MA, Martín-Villalba I, Primé-Tous M, et al. Neuropsychological functioning and its correlates at 1 year follow-up of severe COVID-19. Psychogeriatrics. 2024 Jul;24(4):765–77.
501. van Veenendaal N, van der Meulen IC, Onrust M, Paans W, Dieperink W, van der Voort PHJ. Six-Month Outcomes in COVID-19 ICU Patients and Their Family Members: A Prospective Cohort Study. Healthcare. 2021 Jul 8;9(7):865.
502. Flaws D, Patterson S, Bagshaw T, Boon K, Kenardy J, Sellers D, et al. Caring for critically ill patients with a mental illness: A discursive paper providing an overview and case exploration of the delivery of intensive care

to people with psychiatric comorbidity. Nurs Open. 2023 Nov 13;10(11):7106–17.

503. La MK, Thompson Bastin ML, Gisewhite JT, Johnson CA, Flannery AH. Impact of restarting home neuropsychiatric medications on sedation outcomes in medical intensive care unit patients. J Crit Care. 2018 Feb;43:102–7.
504. Li M, Chang MH, Miranda-Valdes Y, Vest K, Kish TD. Impact of early home psychotropic medication reinitiation on surrogate measures of intensive care unit delirium. Mental Health Clinician. 2019 Jul 1;9(4):263–8.
505. Herbst NP, Danesh V, Lewis A, Sevin CM. Multidisciplinary Team Approaches to Assessing and Addressing Post Intensive Care Syndrome. Crit Care Clin. 2025 Jan;41(1):157–70.
506. Sevin CM, Boehm LM, Hibbert E, Bastin AJ, Jackson JC, Meyer J, et al. Optimizing Critical Illness Recovery: Perspectives and Solutions From the Caregivers of ICU Survivors. Crit Care Explor. 2021 May 12;3(5):e0420.
507. Brown J. ICU Recovery Center helps ease burden of critical illness. October 29, 2015.
508. Herbst NP, Eaton TL, Ely EW. Post-Intensive Care Syndrome. Crit Care Clin. 2025 Jan;41(1):i.
509. Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. N Engl J Med. 2023 Mar 9;388(10):913–24.
510. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):502–9.
511. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. Crit Care. 2013 Apr 27;17(2):R81.
512. Snell KP, Beiter CL, Hall EL, Junod AS, Wilson BJ, Lepone DK, et al. A Novel Approach to ICU Survivor Care: A Population Health Quality Improvement Project. Crit Care Med. 2020 Dec;48(12):e1164–70.
513. Boehm LM, Danesh V, Eaton TL, McPeake J, Pena MA, Bonnet KR, et al. Multidisciplinary ICU Recovery Clinic Visits. Chest. 2023 Apr;163(4):843–54.

514. CAIRO. Critical and acute illness recovery organization. https://www.cairorecovery.com.
515. Tan T, Brett SJ, Stokes T, Guideline Development Group. Rehabilitation after critical illness: summary of NICE guidance. BMJ. 2009 Mar 25;338:b822.
516. Global COVID-19 clinical platform case report form (CRF) for post COVID condition (Post COVID-19 CRF). World Health Organization, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-).
517. Danesh V, Boehm LM, Eaton TL, Arroliga AC, Mayer KP, Kesler SR, et al. Characteristics of Post-ICU and Post-COVID Recovery Clinics in 29 U.S. Health Systems. Crit Care Explor. 2022 Mar 9;4(3):e0658.
518. Connolly B, Milton-Cole R, Adams C, Battle C, McPeake J, Quasim T, et al. Recovery, rehabilitation and follow-up services following critical illness: an updated UK national cross-sectional survey and progress report. BMJ Open. 2021 Oct 4;11(10):e052214.
519. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. Respirology. 2003 Nov;8 Suppl(Suppl 1):S36-40.
520. Sayde GE, Stefanescu A, Hammer R. Interdisciplinary Treatment for Survivors of Critical Illness due to COVID-19: Expanding the Post-Intensive Care Recovery Model and Impact on Psychiatric Outcomes. J Acad Consult Liaison Psychiatry. 2023;64(3):226–35.
521. Accoce M, Calvo Delfino M, Cardoso G, Castro L, Pérez J, Dorado JH. Successive prone positioning sessions in mechanically ventilated patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19: case series. Med Intensiva. 2022 Nov;46(11):652–4.
522. Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. Lancet Psychiatry. 2022 Oct;9(10):815–27.
523. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2023 Jun 17;401(10393):e21–33.

524. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601–15.
525. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, Boyd JA, Griffith DM, Huby G, et al. Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):901–10.
526. Rajan S, Khunti K, Alwan N, et al. Policy Brief 39: In the wake of the pandemic: preparing for long COVID. World Health Organization, 2021. https://www.who.int/europe/publications/i/item/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid.
527. Sánchez-García AM, Martínez-López P, Gómez-González AM, Rodriguez-Capitán J, Pavón-Morón FJ, Jiménez-López RJ, et al. Post-Intensive Care Unit Multidisciplinary Approach in Patients with Severe Bilateral SARS-CoV-2 Pneumonia. Int J Med Sci. 2023;20(1):1–10.
528. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. Eur Respir J. 2020 Dec;56(6).
529. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. J Korean Med Sci. 2020 Dec 7;35(47):e418.
530. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. Eur Respir J. 2021 Sep;58(3).
531. Vannorsdall TD, Brigham E, Fawzy A, Raju S, Gorgone A, Pletnikova A, et al. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. J Acad Consult Liaison Psychiatry. 2022;63(2):133–43.
532. Gilmartin M, Collins J, Mason S, Horgan A, Cuadrado E, Ryberg M, et al. Post-Intensive Care COVID Survivorship Clinic: A Single-Center Experience. Crit Care Explor. 2022 May;4(5):e0700.
533. Mayer KP, Parry SM, Kalema AG, Joshi RR, Soper MK, Steele AK, et al. Safety and Feasibility of an Interdisciplinary Treatment Approach to

Optimize Recovery From Critical Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor. 2021 Aug 19;3(8):e0516.

534. Kovaleva MA, Jones AC, Kimpel CC, Lauderdale J, Sevin CM, Stollings JL, et al. Patient and caregiver experiences with a telemedicine intensive care unit recovery clinic. Heart & Lung. 2023 Mar;58:47–53.
535. Potter KM, Danesh V, Butcher BW, Eaton TL, McDonald AD, Girard TD. Return to Driving After Critical Illness. JAMA Intern Med. 2023 May 1;183(5):493.
536. Telehealth-enhanced patient-oriented recovery trajectory after intensive care (TelePORT). Identifier NCT06014931. US national library of medicine. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06014931?term5TelePORT,Boehm&rank51.
537. Sevin CM, Jackson JC. Post-ICU Clinics Should Be Staffed by ICU Clinicians. Crit Care Med. 2019 Feb;47(2):268–72.
538. Eaton TL, McPeake J, Rogan J, Johnson A, Boehm LM. Caring for Survivors of Critical Illness: Current Practices and the Role of the Nurse in Intensive Care Unit Aftercare. American Journal of Critical Care. 2019 Nov 1;28(6):481–5.
539. Dixit D, Barbarello Andrews L, Radparvar S, Adams C, Kumar ST, Cardinale M. Descriptive analysis of the unwarranted continuation of antipsychotics for the management of ICU delirium during transitions of care: A multicenter evaluation across New Jersey. American Journal of Health-System Pharmacy. 2021 Jul 22;78(15):1385–94.
540. Parrott TD, Wallace MD, Niehoff KM, Eble SH, Blumenfeld L, Sevin CM, et al. Pharmacist review of chronic inhaler therapy appropriateness for hospitalized patients with COPD or asthma. Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2023 Dec 9;6(12):1304–12.
541. Moisey LL, Merriweather JL, Drover JW. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. Crit Care. 2022 Sep 8;26(1):270.
542. Jarden RJ, Sutton-Smith L, Boulton C. Oral intake evaluation in patients following critical illness: an ICU cohort study. Nurs Crit Care. 2018 Jul 16;23(4):179–85.

543. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, Lone N, Merriweather JL, Walsh TS, et al. The Burden of Specific Symptoms Reported by Survivors after Critical Illness. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 15;197(2):269–72.
544. Bellinghausen AL, Butcher BW, Ho LT, Nestor A, Morrell J, Chu F, et al. Respiratory Therapists in an ICU Recovery Clinic: Two Institutional Experiences and Review of the Literature. Respir Care. 2021 Dec 1;66(12):1885–91.
545. Brummel NE, Girard TD, Pandharipande PP, Thompson JL, Jarrett RT, Raman R, et al. Prevalence and Course of Frailty in Survivors of Critical Illness*. Crit Care Med. 2020 Oct;48(10):1419–26.
546. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011 Apr 7;364(14):1293–304.
547. Parry SM, Nalamalapu SR, Nunna K, Rabiee A, Friedman LA, Colantuoni E, et al. Six-Minute Walk Distance After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Intensive Care Med. 2021 Mar 5;36(3):343–51.
548. Danesh V, McDonald AD, Mcpeake JM, Eaton TL, Potter K, Su H, et al. Patient-provider Evaluation of Driving Decisions After Critical Illness: Qualitative Analysis of Intensive Care Unit Recovery Clinic Visits. In: C35 HEALTH SERVICES AND EPIDEMIOLOGY RESEARCH IN HOSPITALIZED AND CRITICALLY ILL POPULATIONS. American Thoracic Society; 2023. p. A4847–A4847.
549. Isenberg AS, White JS, Scheunemann LP, et al. Post intensive care syndrome (PICS): OT's role in ADL and IADL assessment. 2024. https://www.aota.org/publications/ot-practice/ot-practice-issues/2022/post-intensive-care-syndrome/open-post-intensive-care-syndrome.
550. Schefold JC, Berger D, Zürcher P, Lensch M, Perren A, Jakob SM, et al. Dysphagia in Mechanically Ventilated ICU Patients (DYnAMICS): A Prospective Observational Trial. Crit Care Med. 2017 Dec;45(12):2061–9.
551. Boehm LM, Bird CM, Warren AM, Danesh V, Hosey MM, McPeake J, et al. Understanding and Managing Anxiety Sensitivity During Critical Illness and Long-Term Recovery. American Journal of Critical Care. 2023 Nov 1;32(6):449–57.

552. Jones AC, Hilton R, Ely B, Gororo L, Danesh V, Sevin CM, et al. Facilitating Posttraumatic Growth After Critical Illness. American Journal of Critical Care. 2020 Nov 1;29(6):e108–15.
553. Fernando SM, Qureshi D, Sood MM, Pugliese M, Talarico R, Myran DT, et al. Suicide and self-harm in adult survivors of critical illness: population based cohort study. BMJ. 2021 May 5;n973.
554. Lewis A, Eaton T, Scheunemann L. 1050: Impact of a Social Worker on Patient Attendance to a Post-ICU Clinic. Crit Care Med. 2021 Jan 11;49(1):525–525.
555. Hauschildt KE, Seigworth C, Kamphuis LA, Hough CL, Moss M, McPeake JM, et al. Financial Toxicity After Acute Respiratory Distress Syndrome: A National Qualitative Cohort Study*. Crit Care Med. 2020 Aug 6;48(8):1103–10.
556. Khandelwal N, Engelberg RA, Hough CL, Cox CE, Curtis JR. The Patient and Family Member Experience of Financial Stress Related to Critical Illness. J Palliat Med. 2020 Jul 1;23(7):972–6.
557. Su H, Wong J, Kudla A, Park M, Trierweiler R, Capraro P, et al. Disability Phenotypes and Job Accommodations Utilization Among People with Physical Disability. J Occup Rehabil. 2023 Jun 2;33(2):352–61.
558. Wood MD, Maslove DM, Muscedere J, Scott SH, Boyd JG, Canadian Critical Care Trials Group. Robotic technology provides objective and quantifiable metrics of neurocognitive functioning in survivors of critical illness:A feasibility study. J Crit Care. 2018 Dec;48:228–36.
559. SCCM THRIVE initiative: after the ICU. https://www.sccm.org/about-sccm/patient-and-family-resources.
560. Eaton TL, Danesh V, Sevin CM, Potter K, Su H, Iwashyna TJ, et al. Importance of Reconnection With ICU Survivors to ICU Recovery Program Clinicians. CHEST Critical Care. 2023 Sep;1(2):100009.
561. Bellinghausen AL, LaBuzetta JN, Chu F, Novelli F, Rodelo AR, Owens RL. Lessons from an ICU recovery clinic: two cases of meralgia paresthetica after prone positioning to treat COVID-19-associated ARDS and modification of unit practices. Crit Care. 2020 Dec 27;24(1):580.

562. Brown Z, Bergman D, Holt L, Miller K, Frownfelter J, Bleau H, et al. Augmenting a Transitional Care Model With Artificial Intelligence Decreased Readmissions. J Am Med Dir Assoc. 2023 Jul;24(7):958–63.
563. Wu T, Wei Y, Wu J, Yi B, Li H. Logistic regression technique is comparable to complex machine learning algorithms in predicting cognitive impairment related to post intensive care syndrome. Sci Rep. 2023 Feb 11;13(1):2485.
564. Weissman GE, Harhay MO, Lugo RM, Fuchs BD, Halpern SD, Mikkelsen ME. Natural Language Processing to Assess Documentation of Features of Critical Illness in Discharge Documents of Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. Ann Am Thorac Soc. 2016 Sep;13(9):1538–45.
565. Driving rehabilitation and innovation for evaluating risk in post-intensive care unit survivors (DRIVE-PICS). Identifier NCT05999903. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999903?term5DRIVE-PICS&rank51.
566. REmotely monitored, mobile health-supported high intensity interval training after COVID-19 critical illness (REMM-HIIT-COVID-19) (REMMHIIT-COVID). Identifier NCT04664101. US national library of medicine.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04664101?term5RemotelyMonitored,Mobile-health-supportedHighIntensityIntervalTrainingafterCOVID-19CriticalIllness(REMM%20HIIT-Covid19)&rank51.
567. Hiser SL, Fatima A, Dinglas VD, Needham DM. Updates on Post-Intensive Care Syndrome After Acute Respiratory Distress Syndrome: Epidemiology, Core Outcomes, Interventions, and Long-Term Follow-Up. Clin Chest Med. 2024 Dec;45(4):917–27.
568. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr;22(4):e102–7.
569. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021 Feb;9(2):129.
570. CDC. Centers for disease control and prevention. Healthcare workers. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html.

571. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. JAMA. 2023 Jun 13;329(22):1934.
572. Ballering A V, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM, Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. Lancet. 2022 Aug 6;400(10350):452–61.
573. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post–COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 May 27;71(21):713–7.
574. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:93–135.
575. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study. 2022.
576. FAIR Health. Patients Diagnosed with Post-COVID Conditions: An Analysis of Private Healthcare Claims Using the Official ICD-10 Diagnostic Code (FAIR Health, 2022).
577. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Mills NL, Winter AJ, Black C, et al. True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study. Nat Commun. 2023 Nov 30;14(1):7892.
578. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022 Mar;28(3):583–90.
579. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):311–21.
580. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. Nat Commun. 2022 Aug 30;13(1):5104.

581. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. Front Neurol. 2022;13:1012668.
582. Demko ZO, Yu T, Mullapudi SK, Varela Heslin MG, Dorsey CA, Payton CB, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) impact quality of life at 6, 12 and 18 months post-infection. 2022.
583. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. Occup Med (Lond). 2005 Jan;55(1):20–31.
584. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022 Dec 31;54(1):1473–87.
585. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. EClinicalMedicine. 2021 Jan;31:100683.
586. Cadd M, Nunn M. An A-E assessment of post-ICU COVID-19 recovery. J Intensive Care. 2021 Mar 20;9(1):29.
587. Valent A, Dudoignon E, Ressaire Q, Dépret F, Plaud B. Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: A preliminary report from a French academic centre. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020 Dec;39(6):740–1.
588. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, Mather AM, Beach L, Bellomo R, et al. Comparison of 6-Month Outcomes of Survivors of COVID-19 versus Non–COVID-19 Critical Illness. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 15;205(10):1159–68.
589. Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ, Hadley EC, Redfield S, McMurry JA, et al. Long COVID risk and pre-COVID vaccination in an EHR-based cohort study from the RECOVER program. Nat Commun. 2023 May 22;14(1):2914.
590. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Abu Jabal K, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. NPJ Vaccines. 2022 Aug 26;7(1):101.

591. Danesh V, Arroliga AC, Bourgeois JA, Boehm LM, McNeal MJ, Widmer AJ, et al. Symptom Clusters Seen in Adult COVID-19 Recovery Clinic Care Seekers. J Gen Intern Med. 2023 Feb 14;38(2):442–9.
592. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, Bergquist T, Loomba JJ, Callahan TJ, et al. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. EBioMedicine. 2023 Jan;87:104413.
593. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. JAMA. 2022 Oct 25;328(16):1604.
594. van Zon SKR, Ballering A V, Brouwer S, Rosmalen JGM, Marike Boezen H, Mierau JO, et al. Symptom profiles and their risk factors in patients with post-COVID-19 condition: a Dutch longitudinal cohort study. Eur J Public Health. 2023 Dec 9;33(6):1163–70.
595. König BH, van Jaarsveld CH, Bischoff EW, Schers HJ, Lucassen PL, Olde Hartman TC. Prognostic factors for persistent fatigue after COVID-19: a prospective matched cohort study in primary care. British Journal of General Practice. 2023 May;73(730):e340–7.
596. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. Exp Physiol. 2023 Jan 22;108(1):12–27.
597. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? Chronic Dis Transl Med. 2021 Mar;7(1):14–26.
598. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Aug 26;48(9):2823–33.
599. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. Brain Sci. 2020 Dec 19;10(12):1012.
600. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post−COVID-19 Condition. JAMA Intern Med. 2023 Jun 1;183(6):566.

601. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. ACS Chem Neurosci. 2021 Feb 17;12(4):573–80.
602. Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, Carapella V, Borlotti A, Monteiro D, et al. Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. Open Heart. 2023 Feb;10(1):e002241.
603. Ebbesen BD, Giordano R, Valera-Calero JA, Hedegaard JN, Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L. Prevalence and Risk Factors of De Novo Widespread Post-COVID Pain in Nonhospitalized COVID-19 Survivors: A Nationwide Exploratory Population-Based Survey. J Pain. 2024 Jan;25(1):1–11.
604. Bai Y, Xu J, Chen L, Fu C, Kang Y, Zhang W, et al. Inflammatory response in lungs and extrapulmonary sites detected by [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in convalescing COVID-19 patients tested negative for coronavirus. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jul 9;48(8):2531–42.
605. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open. 2021 Mar 30;11(3):e048391.
606. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. Journal of Bone and Joint Surgery. 2020 Jul 15;102(14):1197–204.
607. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Sep 7;48(10):3187–97.
608. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. Nat Rev Rheumatol. 2020 Aug 4;16(8):413–4.
609. Hampshire A, Azor A, Atchison C, Trender W, Hellyer PJ, Giunchiglia V, et al. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. New England Journal of Medicine. 2024 Feb 29;390(9):806–18.
610. Al-Aly Z, Rosen CJ. Long Covid and Impaired Cognition — More Evidence and More Work to Do. New England Journal of Medicine. 2024 Feb 29;390(9):858–60.

611. Wong AC, Devason AS, Umana IC, Cox TO, Dohnalová L, Litichevskiy L, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell. 2023 Oct;186(22):4851-4867.e20.
612. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Romanello R, Ortelli P, Saltuari L, et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. Clinical Neurophysiology. 2021 May;132(5):1138–43.
613. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, et al. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. Journal of Nuclear Medicine. 2021 Jul 1;62(7):910–5.
614. Qin Y, Wu J, Chen T, Li J, Zhang G, Wu D, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. Journal of Clinical Investigation. 2021 Apr 15;131(8).
615. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. EClinicalMedicine. 2020 Aug;25:100484.
616. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. J Exp Med. 2021 Mar 1;218(3).
617. Mukaetova-Ladinska EB, Kronenberg G, Raha-Chowdhury R. COVID-19 and neurocognitive disorders. Curr Opin Psychiatry. 2021 Mar;34(2):149–56.
618. Azizi SA, Azizi SA. Neurological injuries in COVID-19 patients: direct viral invasion or a bystander injury after infection of epithelial/endothelial cells. J Neurovirol. 2020 Oct 2;26(5):631–41.
619. Zakia H, Pradana K, Iskandar S. Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. PLoS One. 2023 Apr 7;18(4):e0284075.
620. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. J Med Virol. 2021 Feb 30;93(2):1175–9.

621. Fernández-de-las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Cancela-Cilleruelo I, Guerrero-Peral A, Martín-Guerrero JD, García-Azorín D, et al. Post–COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. JAMA Netw Open. 2022 Nov 15;5(11):e2242106.
622. Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer T V, Tancredi J, et al. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2022 Jun 14;79(23):2325–30.
623. Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, Carapella V, Borlotti A, Monteiro D, et al. Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. Open Heart. 2023 Feb;10(1).
624. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. Cardiovasc Diabetol. 2021 Aug 23;20(1):172.
625. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, Ozkagnici A, Zengin N, Ponirakis G, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. British Journal of Ophthalmology. 2022 Dec;106(12):1635–41.
626. Stavileci B, Özdemir E, Özdemir B, Ereren E, Cengiz M. De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects. J Electrocardiol. 2022;72:44–8.
627. Grist JT, Collier GJ, Walters H, Kim M, Chen M, Abu Eid G, et al. Lung Abnormalities Detected with Hyperpolarized 129Xe MRI in Patients with Long COVID. Radiology. 2022 Dec;305(3):709–17.
628. Galán M, Vigón L, Fuertes D, Murciano-Antón MA, Casado-Fernández G, Domínguez-Mateos S, et al. Persistent Overactive Cytotoxic Immune Response in a Spanish Cohort of Individuals With Long-COVID: Identification of Diagnostic Biomarkers. Front Immunol. 2022;13:848886.
629. Pifarré F, Rosselló L, Hileno R, Palmi J, Bañeres L, Planas A, et al. The use of oxygen as a possible screening biomarker for the diagnosis of chronic fatigue. Apunts Sports Medicine. 2022 Apr;57(214):100379.

630. Jason LA, Kalns J, Richarte A, Katz BZ, Torres C. Saliva Fatigue Biomarker Index As a Marker for Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community Based Sample. Fatigue. 2021;9(4):189–95.
631. Esfandyarpour R, Kashi A, Nemat-Gorgani M, Wilhelmy J, Davis RW. A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 May 21;116(21):10250–7.
632. Nkiliza A, Parks M, Cseresznye A, Oberlin S, Evans JE, Darcey T, et al. Sex-specific plasma lipid profiles of ME/CFS patients and their association with pain, fatigue, and cognitive symptoms. J Transl Med. 2021 Aug 28;19(1):370.
633. Bolton MJ, Chapman BP, Van Marwijk H. Low-dose naltrexone as a treatment for chronic fatigue syndrome. BMJ Case Rep. 2020 Jan 6;13(1).
634. Pitt B, Tate AM, Gluck D, Rosenson RS, Goonewardena SN. Repurposing low-dose naltrexone for the prevention and treatment of immunothrombosis in COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 Jun 8;8(4):402–5.
635. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. PLoS One. 2022;17(3):e0264331.
636. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021 Aug;38:101019.
637. Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L, et al. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. Front Med (Lausanne). 2021;8:754667.
638. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:861703.
639. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). Cardiovasc Diabetol. 2022 Aug 6;21(1):148.

640. Geng LN, Bonilla HF, Shafer RW, Miglis MG, Yang PC. Case Report of Breakthrough Long COVID and the Use of Nirmatrelvir-Ritonavir. 2022.
641. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:866113.
642. Thomas R, Williams M, Aldous J, Yanagisawa Y, Kumar R, Forsyth R, et al. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Concentrated Phytochemical-Rich Nutritional Capsule in Addition to a Probiotic Capsule on Clinical Outcomes among Individuals with COVID-19—The UK Phyto-V Study. COVID. 2022 Mar 22;2(4):433–49.
643. Belcaro G, Cornelli U, Cesarone MR, Scipione C, Scipione V, Hu S, et al. Preventive effects of Pycnogenol® on cardiovascular risk factors (including endothelial function) and microcirculation in subjects recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19). Minerva Med. 2022 Apr;113(2):300–8.
644. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 “long-haulers”? Chronic Dis Transl Med. 2021 Mar;7(1):14–26.
645. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda B V, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2021 Nov;96(11):2861–78.
646. The ME Association. A new treatment for Long Covid? The ME Association. 2021. https://meassociation.org.uk/2021/10/a-new-treatment-for-long-covid/.
647. Tölle M, Freitag H, Antelmann M, Hartwig J, Schuchardt M, van der Giet M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoadsorption. J Clin Med. 2020 Jul 30;9(8).
648. Liu LD, Duricka DL. Stellate ganglion block reduces symptoms of Long COVID: A case series. J Neuroimmunol. 2022 Jan 15;362:577784.

649. Heerdt PM, Shelley B, Singh I. Impaired systemic oxygen extraction long after mild COVID-19: potential perioperative implications. Br J Anaesth. 2022 Mar;128(3):e246–9.
650. Long COVID Physio. Exercise. Long COVID Physio https://longcovid.physio/exercise. 2022.
651. World Health Organization. Support for Rehabilitation Self-Management After COVID-19 Related Illness (WHO, 2021).
652. Wright J, Astill SL, Sivan M. The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 Apr 22;19(9).
653. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. Nature. 2022 Aug;608(7922):258–60.
654. Shirasaki K, Hifumi T, Isokawa S, Hashiuchi S, Tanaka S, Yanagisawa Y, et al. Postintensive Care Syndrome-Family Associated With COVID-19 Infection. Crit Care Explor. 2022 Jun 30;4(7):e0725.
655. Amass T, Van Scoy LJ, Hua M, Ambler M, Armstrong P, Baldwin MR, et al. Stress-Related Disorders of Family Members of Patients Admitted to the Intensive Care Unit With COVID-19. JAMA Intern Med. 2022 Jun 1;182(6):624.
656. McPeake J, Shaw M, MacTavish P, Blyth K, Devine H, Fleming G, et al. Long-Term Outcomes after Severe COVID-19 Infection: A Multicenter Cohort Study of Family Member Outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2021 Dec;18(12):2098–101.
657. Chen C, Wittenberg E, Sullivan SS, Lorenz RA, Chang YP. The Experiences of Family Members of Ventilated COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit: A Qualitative Study. American Journal of Hospice and Palliative Medicine®. 2021 Jul 1;38(7):869–76.
658. Beck K, Vincent A, Becker C, Keller A, Cam H, Schaefert R, et al. Prevalence and factors associated with psychological burden in COVID-19 patients and their relatives: A prospective observational cohort study. PLoS One. 2021 May 5;16(5):e0250590.
659. Shah R, Ali FM, Nixon SJ, Ingram JR, Salek SM, Finlay AY. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and

family members: a cross-sectional international online survey. BMJ Open. 2021 May;11(5):e047680.

660. Carrillo-Alcaraz A, Guia M, Lopez-Gomez L, Bayoumy P, Alonso-Fernández N, Martínez-Quintana ME, et al. Analysis of combined non-invasive respiratory support in the first six waves of the COVID-19 pandemic. Outcome according to the first respiratory support. Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2023 Feb;48:101208.
661. Carrillo-Alcaraz A, Guia M, Lopez-Gomez L, Bayoumy P, Higon-Cañigral A, Carrasco González E, et al. Comparison of non-invasive ventilation on bilevel pressure mode and CPAP in the treatment of COVID-19 related acute respiratory failure. A propensity score–matched analysis. Medicina Intensiva (English Edition). 2025 Jan;502146.
662. Ochoa Parra M. Historia y evolución de la medicina crítica: de los cuidados intensivos a la terapia intensiva y cuidados críticos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2017 Oct;17(4):258–68.
663. Burgueño Laguía P, Argudo E, Enríquez Corrales F, González Barrutia V, Sánchez-Satorra M, Morales-Codina M. Medicina Intensiva y Medicina Extrahospitalaria: ¿la integración supone la clave del éxito? Proyecto Integra. Med Intensiva. 2020 May;44(4):251–4.
664. Broman LM, Holzgraefe B, Palmér K, Frenckner B. The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2015 Dec 1;19(1):278.
665. McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, et al. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. BMJ. 1998 Jun 20;316(7148):1853–8.
666. Cardoso LTQ, Grion CMC, Matsuo T, Anami EHT, Kauss IAM, Seko L, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. Crit Care. 2011;15(1):R28.
667. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. Intensive care unit readmissions in U.S. hospitals: patient characteristics, risk factors, and outcomes. Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):3–10.
668. Abella Álvarez A, Torrejón Pérez I, Enciso Calderón V, Hermosa Gelbard C, Sicilia Urban JJ, Ruiz Grinspan M, et al. ICU without walls project. Effect of the early detection of patients at risk. Med Intensiva. 2013;37(1):12–8.

669. Abella A, Hermosa C, Enciso V, Torrejón I, Molina R, Salinas I, et al. Effect of the timing of admission upon patient prognosis in the Intensive Care Unit: On-hours versus off-hours. Medicina Intensiva (English Edition). 2016 Jan;40(1):26–32.
670. Extremera P, Añón JM, García de Lorenzo A. Are outpatient clinics justified in intensive care medicine? Med Intensiva. 2018 Mar;42(2):110–3.
671. Daste C, Ficarra S, Dumitrache A, Cariou A, Lefèbvre A, Pène F, et al. Post-intensive care syndrome in patients surviving COVID-19. Ann Phys Rehabil Med. 2021 Nov;64(6):101549.
672. Rousseau AF, Colson C, Minguet P, Kellens I, Collard M, Vancraybex C, et al. Characteristics of Mid-Term Post-Intensive Care Syndrome in Patients Attending a Follow-Up Clinic: A Prospective Comparison Between COVID-19 and Non-COVID-19 Survivors. Crit Care Explor. 2023 Jan;5(1):e0850.
673. Maley JH, Sandsmark DK, Trainor A, Bass GD, Dabrowski CL, Magdamo BA, et al. Six-Month Impairment in Cognition, Mental Health, and Physical Function Following COVID-19–Associated Respiratory Failure. Crit Care Explor. 2022 Mar 28;4(4):e0673.
674. Maley JH, Brewster I, Mayoral I, Siruckova R, Adams S, McGraw KA, et al. Resilience in Survivors of Critical Illness in the Context of the Survivors' Experience and Recovery. Ann Am Thorac Soc. 2016 Aug;13(8):1351–60.
675. Martínez E, Aguilera C, Márquez D, Ziegler G, Plumet J, Tschopp L, et al. Post intensive care syndrome in survivors of COVID-19 who required mechanical ventilation during the third wave of the pandemic: A prospective study. Heart Lung. 2023;62:72–80.
676. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, Aceto R, Iapichino G, Milani A, et al. Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19. Ann Intensive Care. 2021 Dec 4;11(1):91.
677. Hatakeyama J, Nakamura K, Inoue S, Liu K, Yamakawa K, Nishida T, et al. Two-year trajectory of functional recovery and quality of life in post-intensive care syndrome: a multicenter prospective observational study on mechanically ventilated patients with coronavirus disease-19. J Intensive Care. 2025 Feb 6;13(1):7.

678. Kosilek RP, Schmidt K, Baumeister SE, Gensichen J, SMOOTH Study Group. Frequency and risk factors of post-intensive care syndrome components in a multicenter randomized controlled trial of German sepsis survivors. J Crit Care. 2021 Oct;65:268–73.
679. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1525–34.
680. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):559–65.
681. Prével R, Coelho J, Orieux A, Philip P, Gruson D, Bioulac S. Psychological evaluation and support in COVID-19 critically ill patients: a feasibility study. Crit Care. 2021 Jun 24;25(1):218.
682. van Gassel RJJ, Bels J, Remij L, van Bussel BCT, Posthuma R, Gietema HA, et al. Functional Outcomes and Their Association With Physical Performance in Mechanically Ventilated Coronavirus Disease 2019 Survivors at 3 Months Following Hospital Discharge: A Cohort Study. Crit Care Med. 2021 Oct 1;49(10):1726–38.
683. Mongodi S, Salve G, Tavazzi G, Politi P, Mojoli F, COVID-19 Post-ICU team, et al. High prevalence of acute stress disorder and persisting symptoms in ICU survivors after COVID-19. Intensive Care Med. 2021 May;47(5):616–8.
684. Ramani C, Davis EM, Kim JS, Provencio JJ, Enfield KB, Kadl A. Post-ICU COVID-19 Outcomes: A Case Series. Chest. 2021 Jan;159(1):215–8.
685. Latronico N, Peli E, Calza S, Rodella F, Novelli MP, Cella A, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. Thorax. 2022 Mar;77(3):300–3.
686. Rousseau AF, Minguet P, Colson C, Kellens I, Chaabane S, Delanaye P, et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. Ann Intensive Care. 2021 Dec 29;11(1):118.
687. Iribarren-Diarasarri S, Bermúdez-Ampudia C, Barreira-Méndez R, Vallejo-Delacueva A, Bediaga-Díazdecerio I, Martínez-Alútiz S, et al. Síndrome

post-cuidados intensivos al mes del alta hospitalaria de pacientes críticos supervivientes a COVID-19. Med Intensiva. 2023 Sep;47(9):493–500.

688. Álvarez-Hernández J, Matía-Martín P, Cáncer-Minchot E, Cuerda C, NUTRICOVID study group of SENDIMAD. Long-term outcomes in critically ill patients who survived COVID-19: The NUTRICOVID observational cohort study. Clin Nutr. 2023 Oct;42(10):2029–35.
689. Altman MT, Knauert MP, Pisani MA. Sleep Disturbance after Hospitalization and Critical Illness: A Systematic Review. Ann Am Thorac Soc. 2017 Sep;14(9):1457–68.
690. Neville TH, Hays RD, Tseng CH, Gonzalez CA, Chen L, Hong A, et al. Survival After Severe COVID-19: Long-Term Outcomes of Patients Admitted to an Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 2022 Aug;37(8):1019–28.
691. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306–16.
692. Costas-Carrera A, Sánchez-Rodríguez MM, Cañizares S, Ojeda A, Martín-Villalba I, Primé-Tous M, et al. Neuropsychological functioning in post-ICU patients after severe COVID-19 infection: The role of cognitive reserve. Brain Behav Immun Health. 2022 May;21:100425.
693. Navarra-Ventura G, López-Aguilar J, Blanch L, Fernandez-Gonzalo S. Characterization and management of cognitive and emotional alterations in COVID-19 critically ill patients after ICU discharge. Medicina Intensiva (English Edition). 2022 Feb;46(2):112–3.
694. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, Digrande KF, Sherwood KD, Colantuoni E, et al. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2020 Jan;75(1):17–27.
695. Sivanathan L, Wunsch H, Vigod S, Hill A, Pinto R, Scales DC. Mental illness after admission to an intensive care unit. Intensive Care Med. 2019 Nov;45(11):1550–8.
696. Riegel B, Huang L, Mikkelsen ME, Kutney-Lee A, Hanlon AL, Murtaugh CM, et al. Early Post-Intensive Care Syndrome among Older Adult Sepsis Survivors Receiving Home Care. J Am Geriatr Soc. 2019 Mar 30;67(3):520–6.

697. Hatakeyama J, Inoue S, Liu K, Yamakawa K, Nishida T, Ohshimo S, et al. Prevalence and Risk Factor Analysis of Post-Intensive Care Syndrome in Patients with COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation: A Multicenter Prospective Observational Study. J Clin Med. 2022 Sep 28;11(19).
698. Dou JK, Liu H, Min J, Luo Y, Liu Q, Shi XZ, et al. Prevalence and associated factors with oral frailty in middle-aged and older hospitalized patients: a cross-sectional study. Front Public Health. 2025;13:1446862.
699. Cijs B, Valkenet K, Heijnen G, Visser-Meily JMA, van der Schaaf M. Patients With and Without COVID-19 in the Intensive Care Unit: Physical Status Outcome Comparisons 3 Months After Discharge. Phys Ther. 2023 Jul 1;103(7).
700. Rapin A, Boyer FC, Mourvillier B, Giordano Orsini G, Launois C, Taiar R, et al. Post-Intensive Care Syndrome Prevalence Six Months after Critical Covid-19: Comparison between First and Second Waves. J Rehabil Med. 2022 Oct 28;54:jrm00339.
701. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):747–54.
702. Asher M, Aderka IM. Gender differences in social anxiety disorder. J Clin Psychol. 2018 Oct 18;74(10):1730–41.
703. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. BMJ Nutr Prev Health. 2022;5(1):10–8.
704. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki NE, Melita H. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. Obes Res Clin Pract. 2021 Nov;15(6):523–35.
705. Davydow DS, Gifford JM, Desai S V., Needham DM, Bienvenu OJ. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Sep;30(5):421–34.
706. Calsavara AJC, Costa PA, Nobre V, Teixeira AL. Factors Associated With Short and Long Term Cognitive Changes in Patients With Sepsis. Sci Rep. 2018 Mar 14;8(1):4509.

707. Ojeda A, Calvo A, Cuñat T, Mellado-Artigas R, Costas-Carrera A, Sánchez-Rodriguez MM, et al. Effectiveness of a specific follow up program for the management of the mental components of post-intensive care syndrome and chronic pain after COVID-19: results from the PAIN-COVID randomized clinical trial. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition). 2024 May;71(5):349–59.
708. Herridge MS, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Oct 1;194(7):831–44.
709. Schandl A, Hedman A, Lyngå P, Fathi Tachinabad S, Svefors J, Roël M, et al. Long-term consequences in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Oct 25;65(9):1285–92.
710. Costas-Carrera A, Sánchez-Rodríguez MM, Cañizares S, Ojeda A, Martín-Villalba I, Primé-Tous M, et al. Neuropsychological functioning in post-ICU patients after severe COVID-19 infection: The role of cognitive reserve. Brain Behav Immun Health. 2022 May;21:100425.
711. Mart MF, Pun BT, Pandharipande P, Jackson JC, Ely EW. ICU Survivorship—The Relationship of Delirium, Sedation, Dementia, and Acquired Weakness. Crit Care Med. 2021 Aug 11;49(8):1227–40.
712. Caballero J, García-Sánchez M, Giménez-Esparza Vich C. Papel actual del midazolam en la sedación del paciente crítico ventilado: en contra. Med Intensiva. 2024 Mar;48(3):177–9.
713. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM, et al. Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. Chest. 2018 Oct;154(4):781–7.
714. Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Armstrong EJ. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2016 Nov;44(11):2070–8.
715. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-

19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. Brain Behav Immun. 2021 May;94:138–47.

716. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):239–50.
717. Tejero-Aranguren J, García del Moral R, Poyatos-Aguilera ME, Colmenero M. Family burden after critical illness: the forgotten caregivers. Medicina Intensiva (English Edition). 2024 Feb;48(2):69–76.
718. Johnson CC, Suchyta MR, Darowski ES, Collar EM, Kiehl AL, Van J, et al. Psychological Sequelae in Family Caregivers of Critically III Intensive Care Unit Patients. A Systematic Review. Ann Am Thorac Soc. 2019 Jul;16(7):894–909.
719. Johnson CC, Suchyta MR, Darowski ES, Collar EM, Kiehl AL, Van J, et al. Psychological Sequelae in Family Caregivers of Critically III Intensive Care Unit Patients. A Systematic Review. Ann Am Thorac Soc. 2019 Jul;16(7):894–909.
720. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):618–24.
721. Ito Y, Tsubaki M, Kobayashi M, Yagome S, Sakaguchi Y. Effect size estimates of risk factors for post-intensive care syndrome-family: A systematic review and meta-analysis. Heart & Lung. 2023 May;59:1–7.
722. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2016;43:23–9.
723. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2016 Sep;44(9):1744–53.
724. Righy C, Rosa RG, da Silva RTA, Kochhann R, Migliavaca CB, Robinson CC, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 Jun 11;23(1):213.

725. Gamberini L, Mazzoli CA, Prediletto I, Sintonen H, Scaramuzzo G, Allegri D, et al. Health-related quality of life profiles, trajectories, persistent symptoms and pulmonary function one year after ICU discharge in invasively ventilated COVID-19 patients, a prospective follow-up study. Respir Med. 2021 Nov;189:106665.

8. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de Salud SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
Excelente	**Muy buena**	**Buena**	**Regular**	**Mala**

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1 **Sí, me limita mucho**	2 **Sí, me limita un poco**	3 **No, no me limita nada**
2. **Esfuerzos moderados,** como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	☐	☐	☐
3. Subir **varios** pisos por la escalera	☐	☐	☐

Durante **las 4 últimas semanas,** ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física?**

	1 **Sí**	2 **No**
4. ¿**Hizo menos** de lo que hubiera querido hacer?	☐	☐
5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	☐	☐

Durante las **4 últimas semanas,** ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	1 **Sí**	2 **No**
6. ¿**Hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional**?	☐	☐
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**?	☐	☐

8. Durante las **4 últimas semanas,** ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
Nada	**Un poco**	**Regular**	**Bastante**	**Mucho**

Anexo 1. Cuestionario de Salud SF-12 (continuación)

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas.** En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. ...tuvo mucha energía?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. ...se sintió desanimado y triste?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

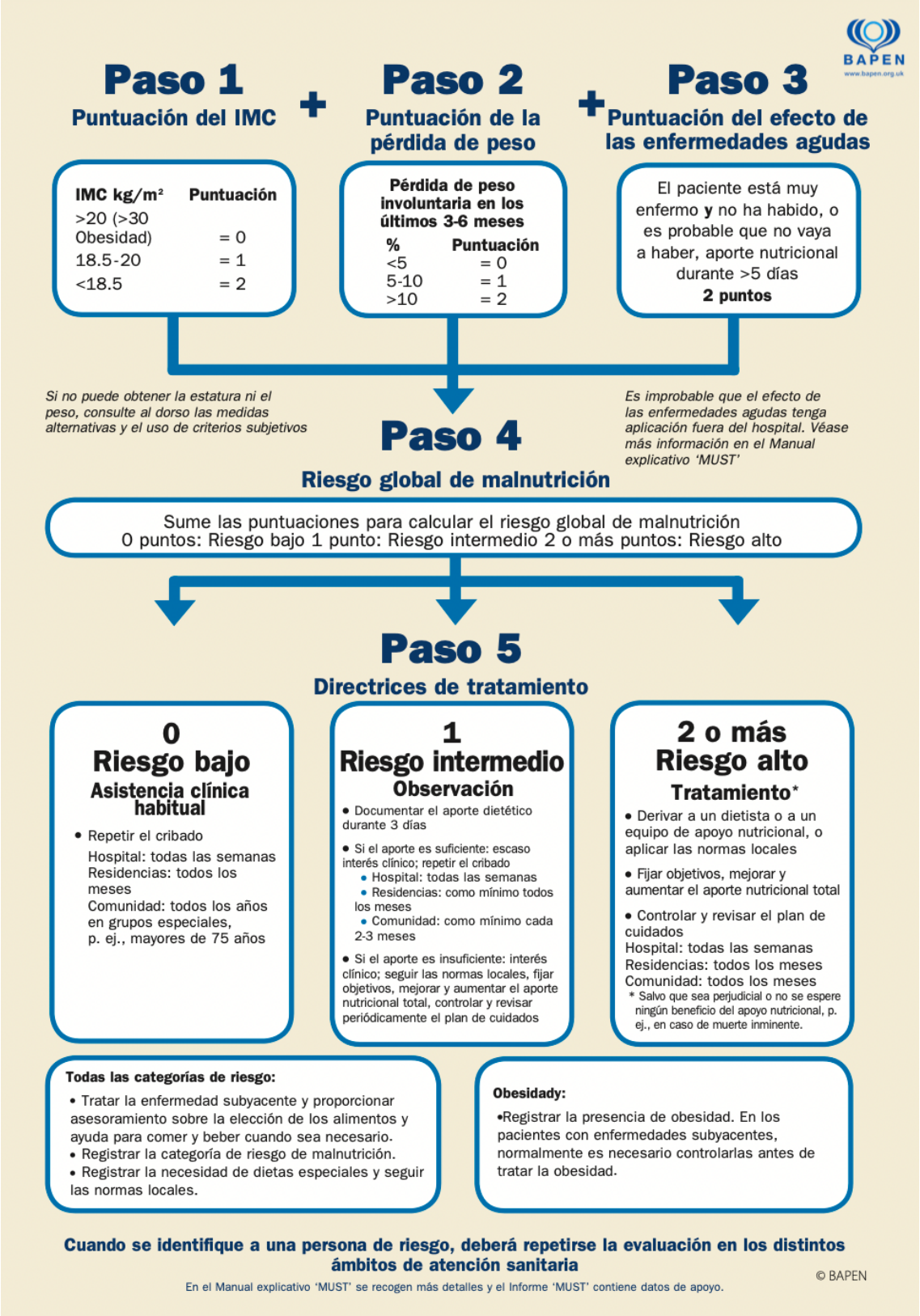
12. Durante las **4 últimas semanas,** ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1 Siempre	2 Casi	3 Algunas siempre	4 Sólo veces	5 Nunca alguna vez
☐	☐	☐	☐	☐

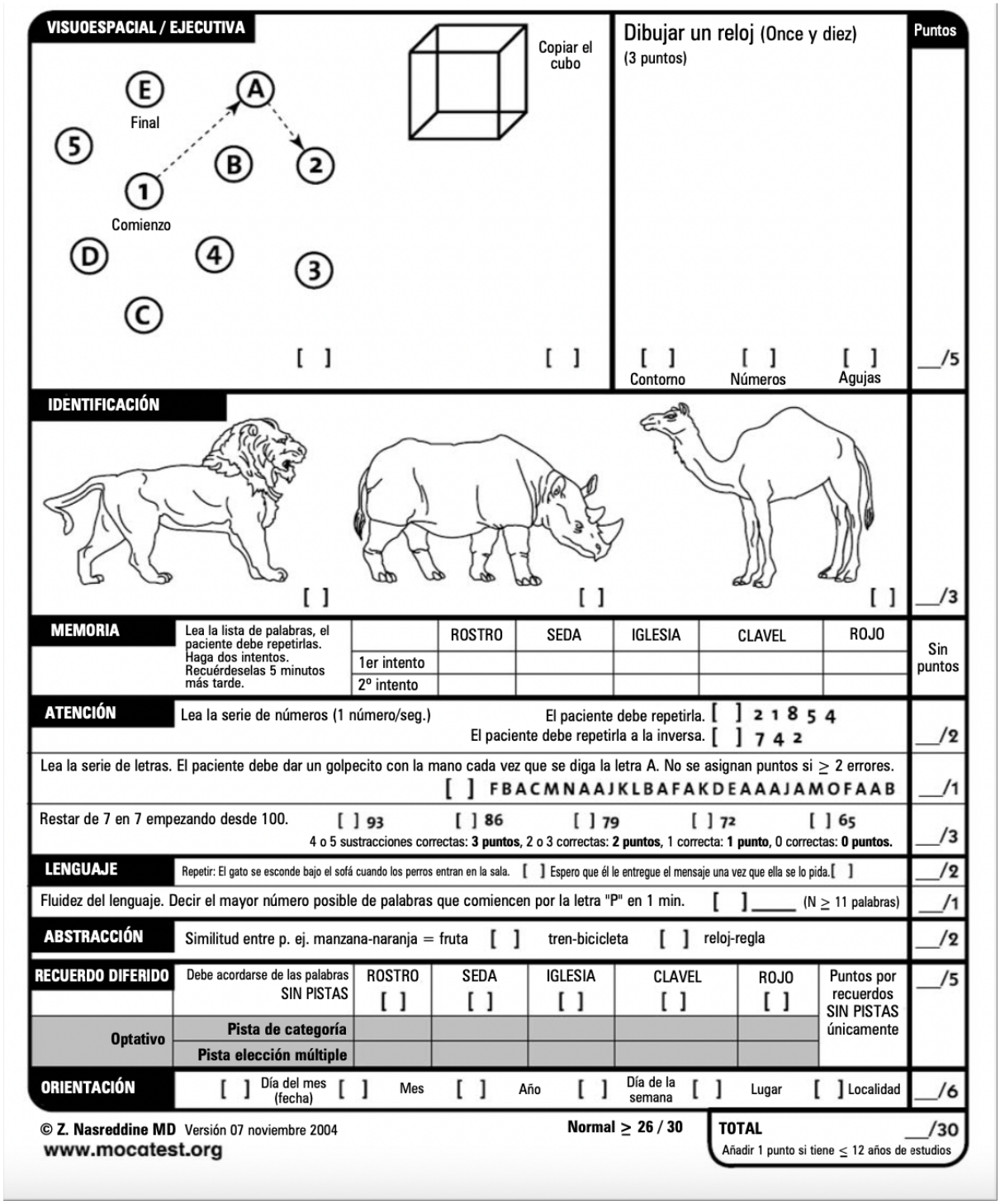
Anexo 2. Índice de Barthel (BI)

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Total:		
Comer		
	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse		
	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse		
	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse		
	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)		
	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (valórese la semana previa)		
	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete		
	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa…	10

Anexo 3. Escala MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)



Anexo 4. Escala MoCA (Montreal Cognitive Assessment)



VISUOESPACIAL / EJECUTIVA

Copiar el cubo

[ ] [ ]

Dibujar un reloj (Once y diez)
(3 puntos)

[ ] Contorno [ ] Números [ ] Agujas

Puntos ___/5

IDENTIFICACIÓN

[ ] [ ] [ ] ___/3

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO
1er intento					
2º intento					

Sin puntos

ATENCIÓN Lea la serie de números (1 número/seg.)

El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4

El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2 ___/2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B ___/1

Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4 o 5 sustracciones correctas: **3 puntos**, 2 o 3 correctas: **2 puntos**, 1 correcta: **1 punto**, 0 correctas: **0 puntos.** ___/3

LENGUAJE Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ] ___/2

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ]_____ (N ≥ 11 palabras) ___/1

ABSTRACCIÓN Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla ___/2

RECUERDO DIFERIDO

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
Optativo **Pista de categoría**						
Pista elección múltiple						

___/5

ORIENTACIÓN [ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad ___/6

© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004
www.mocatest.org

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL ___/30
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

Anexo 5. Escala Hospitalaria de Ansiedad y depresión (HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.
Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.
No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:
- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:
- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:
- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:
- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:
- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:
- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:
- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

Anexo 5. Escala HADS (continuación)

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:
- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuide como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. En absoluto

D.6. Espero las cosas con ilusión:
- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

Anexo 6. Escala de gravedad de síntomas revisada (EGS-R) del TEPT

Colocar en cada frase la puntuación de 0 a 3 según la frecuencia e intensidad del síntoma:
0: Nada **1**: Una vez por semana o menos/poco
2: De 2 a 4 veces por semana/bastante **3**: 5 o más veces por semana/mucho

A) REEXPERIMENTACION:

1. ¿Tiene recuerdos desagradables o recurrentes de su ingreso en la UCI, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones? ☐
2. ¿Tiene sueños desagradables y repetitivos en relación a dicho ingreso? ☐
3. ¿Realiza conductas o experimenta sentimientos que aparecen como si estuviera ocurriendo de nuevo? ☐
4. ¿Sufre un malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación al ingreso en UCI? ☐
5. ¿Experimenta una reactividad fisiológica al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto de dicho ingreso? ☐

PUNTUACION TOTAL SINTOMAS REEXPERIMENTACION (0-15):
(Puntuación de corte 5)

B) EVITACION:

1. ¿Se ve obligado a realizar esfuerzos para ahuyentar pensamientos, sentimientos o conversaciones asociadas al ingreso en UCI? ☐
2. ¿Tiene que esforzarse para evitar actividades, lugares o personas que evocan el recuerdo del ingreso en UCI? ☐
3. ¿Se siente incapaz de recordar alguno de los aspectos importantes de dicho ingreso? ☐
4. ¿Observa una disminución marcada del interés por las cosas o de la participación en actividades importantes o significativas? ☐
5. ¿Experimenta una sensación de distanciamiento o de extrañeza respecto a los demás? ☐
6. ¿Se siente limitado en la capacidad afectiva? ☐
7. ¿Nota que los planes o esperanzas de futuro han cambiado negativamente como de su paso por la UCI? ☐

PUNTUACION DE SÍNTOMAS DE EVITACION (1-15):
(Puntuación de corte 6)

Anexo 6. Escala de gravedad de síntomas revisada (EGS-R) del TEPT (continuación)

C) AUMENTO DE LA ACTIVACION:

1. ¿Siente dificultad para conciliar o mantener el sueño? ☐

2 ¿Está irritable o tiene explosiones de ira? ☐

3. ¿Tiene dificultades de concentración? ☐

4. ¿Está usted excesivamente alerta desde su ingreso en UCI? ☐

5. ¿Se sobresalta o se alarma más fácilmente desde que estuvo ingresado en la UCI? ☐

PUNTUACION SINTOMAS DE ACTIVACION (0-15):
(Punto de corte 4)

PUNTUACION TOTAL DE LA GRAVEDAD DEL TEPT (0-51): ☐

Escala complementaria: MANIFESTACIONES SOMATICAS DE ANSIEDAD (de 0 a 3):

- Respiración entrecortada o sensación de ahogo:
- Dolores de cabeza:
- Palpitaciones/taquicardia:
- Dolor/malestar torácico:
- Sudoración:
- Mareos, sensación de inestabilidad o desmayo:
- Náuseas o malestar abdominal:
- Sensación de extrañeza o de irrealidad:
- Entumecimiento o sensación de parestesias:
- Sofocos o escalofríos:
- Temblores o estremecimientos:
- Miedo a morir:
- Miedo a volverse o loco o a perder el control:

Trastorno de estrés postraumático:

Se requiere la presencia de 1 síntoma en el apartado A, de 3 en el B y de 2 en el C.

SI ☐ Agudo (1-3 meses) ☐
Crónico (> 3 meses) ☐

NO ☐

Anexo 7. Escala de carga del cuidador de Zarit

Puntuación:

0 Nunca **1** Rara vez **2** Algunas veces **3** Bastantes veces **4** Casi siempre

Preguntas		Respuesta				
		0	1	2	3	4
1.	¿Piensa que su familiar le pide más ayuda de la que realmente necesita?					
2.	¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar no tiene suficiente tiempo para Vd.?					
3.	¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?					
4.	¿Siente vergüenza por la conducta de su familiar?					
5.	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?					
6.	¿Piensa que el cuidar de su familiar afecta negativamente la relación que usted tiene con otros miembros de su familia?					
7.	¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?					
8.	¿Piensa que su familiar depende de Vd.?					
9.	¿Se siente tenso cuando está cerca de su familiar?					
10.	¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar de su familiar?					
11.	¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido al cuidado de su familiar?					
12.	¿Piensa que su vida social se ha visto afectada de manera negativa por tener que cuidar a su familiar?					
13.	¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido al cuidado de su familiar?					
14.	¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?					
15.	¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su					

Anexo 7. Escala de carga del cuidador de Zarit (continuación)

	familiar, además de sus otros gastos?
16.	¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?
17.	¿Siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?
18.	¿Desearía poder dejar el cuidado de un familiar a otra persona?
19.	¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?
20.	¿Piensa que debería hacer más por su familiar?
21.	¿Piensa que podría cuidar mejor a su familiar?
22.	Globalmente, ¿qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a tu familiar?

Cada ítem se valora así:

Puntuación de cada ítem (sumar todos para el resultado):

Frecuencia	Puntuación
Nunca	0
Casi nunca	1
A veces	2
Bastantes veces	3
Casi siempre	4

Puntuación máxima de 88 puntos. No existen normas ni puntos de corte establecidos. Sin embargo, suele considerarse indicativa de "no sobrecarga" una puntuación inferior a 46, y de "sobrecarga intensa" una puntuación superior a 56.