



## ORIGINAL

## 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



Carola Giménez-Esparza Vich<sup>a,\*</sup>, Beatriz Oliver Hurtado<sup>a</sup>,  
 María Angeles Relucio Martínez<sup>a</sup>, Salomé Sanchez Pino<sup>a</sup>,  
 Cristina Portillo Requena<sup>a</sup>, José David Simón Simón<sup>a</sup>,  
 Isabel María Pérez Gómez<sup>a</sup>, Fernando Mario Andrade Rodado<sup>a</sup>,  
 Fadoua Laghzaoui Harbouli<sup>a</sup>, Fernando Javier Sotos Solano<sup>a</sup>,  
 Carlos Augusto Montenegro Moure<sup>a</sup> y Andrés Carrillo Alcaraz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Vega Baja Orihuela, Alicante, España

<sup>b</sup> Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

Recibido el 2 de enero de 2024; aceptado el 12 de marzo de 2024

Disponible en Internet el 22 de abril de 2024

### PALABRAS CLAVE

Síndrome post-cuidados intensivos;  
 Paciente;  
 Cuidador principal;  
 COVID;  
 Esfera física;  
 Esfera cognitiva;  
 Esfera psíquica;  
 Calidad de vida

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la prevalencia y características del síndrome post-cuidados intensivos paciente (SPCI-P) y familiar/cuidador (SPCI-F) en dos cohortes (COVID y no COVID) y analizar factores riesgo de SPCI-P.

**Diseño:** Prospectivo, observacional cohortes (marzo 2018-2023), seguimiento a tres meses y al año.

**Ámbito:** Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) polivalente, 14 camas, hospital nivel II.

**Pacientes o participantes:** Pacientes: 265, familiares: 209. Criterios de inclusión pacientes: edad > 18 años, ventilación mecánica > 48 horas, estancia UCI > 5 días, delirium, *shock* séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo, parada cardíaca. Criterios de inclusión familiares: acudir a consulta.

**Intervenciones:** Seguimiento a tres meses y al año del alta hospitalaria.

**Variables de interés principales:** Pacientes: sociodemográficas, clínicas, evolutivas, alteraciones físicas, psíquicas y cognitivas, dependencia y calidad de vida. Familiares: estado mental y sobrecarga física.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carolagimenezesparzavich@gmail.com](mailto:carolagimenezesparzavich@gmail.com) (C. Giménez-Esparza Vich).

**Resultados:** SPCI-P 64,9%, sin diferencias entre grupos. Pacientes COVID más alteraciones físicas que los no-COVID ( $p=0,028$ ). Estos últimos mayor deterioro funcional ( $p=0,005$ ), peor calidad de vida ( $p=0,003$ ), más alteraciones nutricionales ( $p=0,004$ ) y deterioro cognitivo ( $p<0,001$ ). SPCI-F 19,1%, más frecuente en familiares de pacientes no-COVID (17,6% vs. 5,5%;  $p=0,013$ ). Factores predictivos independientes de SPCI-P: primeros años estudio (OR: 0,484), mayor comorbilidad (OR: 1,158), delirium (OR: 2,935), varios motivos de inclusión consulta (OR: 3,171) y midazolam (OR: 4,265).

**Conclusiones:** Prevalencia de SPCI-P y SPCI-F similar en ambas cohortes. Principales factores asociados a SPCI-P: mayor comorbilidad, delirium, midazolam, haber sido incluido en la consulta por más de un motivo y primeros años del estudio.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Post-intensive care syndrome;  
Patient;  
Primary caregiver;  
COVID;  
Physical sphere;  
Cognitive sphere;  
Psychic sphere;  
Quality of life

## Postintensive care syndrome in patients and family members. Analysis of COVID-19 and non-COVID-19 cohorts, with face-to-face follow-up at three months and one year

### Abstract

**Objective:** Compare prevalence and profile of post-intensive care patient (P-PICS) and family/caregiver (F-PICS) syndrome in two cohorts (COVID and non-COVID) and analyse risk factors for P-PICS.

**Design:** Prospective, observational cohort (March 2018- 2023), follow-up at three months and one year.

**Setting:** 14-bed polyvalent Intensive Care Unit (ICU), Level II Hospital.

**Patients or participants:** 265 patients and 209 relatives. Inclusion criteria patients: age > 18 years, mechanical ventilation > 48 hours, ICU stay > 5 days, delirium, septic shock, acute respiratory distress syndrome, cardiac arrest. Inclusion criteria family: those who attended.

**Interventions:** Follow-up 3 months and 1 year after hospital discharge.

**Main variables of interest:** Patients; sociodemographic, clinical, evolutive, physical, psychological and cognitive alterations, dependency degree and quality of life. Main caregivers: mental state and physical overload.

**Results:** 64.9% PICS-P, no differences between groups. COVID patients more physical alterations than non-COVID ( $p=0.028$ ). These more functional deterioration ( $p=0.005$ ), poorer quality of life ( $p=0.003$ ), higher nutritional alterations ( $p=0.004$ ) and cognitive deterioration ( $p<0.001$ ). 19.1% PICS-F, more frequent in relatives of non-COVID patients (17.6% vs. 5.5%;  $p=0.013$ ). Independent predictors of PICS-P: first years of the study (OR: 0.484), higher comorbidity (OR: 1.158), delirium (OR: 2.935), several reasons for being included (OR: 3.171) and midazolam (OR: 4.265).

**Conclusions:** Prevalence PICS-P and PICS-F between both cohorts was similar. Main factors associated with the development of SPCI-P were: higher comorbidity, delirium, midazolam, inclusion for more than one reason and during the first years.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad crítica puede modificar la trayectoria vital de pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y resultar en una experiencia traumática para la familia. 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 consultas post-UCI<sup>1</sup>. Con una adecuada prevención, detección y seguimiento, podemos minimizar la aparición de síntomas y signos relacionados con el síndrome post-UCI (SPCI), tanto en pacientes (SPCI-P), como familiares o cuidadores principales (SPCI-F)<sup>2-3</sup>.

En una revisión sistemática se identificaron 60 factores de riesgo para presentar SPCI-P, de los cuales aproximadamente la mitad estaban relacionados con el paciente, y la otra mitad con la UCI<sup>4</sup>. Las intervenciones deben dirigirse a los factores de riesgo modificables relacionados con la UCI. La aplicación del paquete de medidas ABCDEF (A: evaluar, prevenir y tratar el dolor; B: retirada de sedación y pruebas de ventilación espontánea; C: elección de sedantes y analgésicos; D: evaluar, prevenir y tratar el delirium; E: movilización precoz y ejercicio, y F: inclusión y empoderamiento de la familia) puede mejorar la atención centrada en el paciente y la experiencia de pacientes y familiares<sup>5</sup>.

En pacientes COVID-19 se han identificado múltiples factores de riesgo relacionados con el SPCI<sup>6,7</sup>, además de

barreras que dificultan la aplicación del paquete de medidas ABCDEF<sup>8</sup>, haciendo a esta población especialmente vulnerable al desarrollo del síndrome. Además, la enfermedad respiratoria aguda grave causada por la infección por SARS-CoV-2 puede causar síntomas de larga duración («long COVID»), que persisten mucho tiempo después del alta hospitalaria y que pueden mostrar un solapamiento con el SPCI y exacerbar sus síntomas<sup>9</sup>. El SPCI-F también podría haberse agravado durante la pandemia debido al distanciamiento de los seres queridos y la dificultad de acompañamiento en caso de duelo<sup>10</sup>. Esto ha motivado la recomendación de realizar una consulta post-UCI a pacientes seleccionados, con una primera visita individualizada después del alta hospitalaria, para predecir, identificar y tratar problemas a largo plazo relacionados con la enfermedad crítica<sup>11,12</sup>.

El objetivo principal de este estudio es comparar prevalencia y características sociodemográficas y clínicas del SPCI-P y SPCI-F, en dos cohortes de pacientes (COVID vs. no-COVID). Objetivo secundario: factores de riesgo asociados al SPCI-P.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional de dos cohortes de pacientes críticos (COVID-19 y otros diagnósticos) y sus familiares. Entre marzo de 2018 y marzo de 2023 se incluyeron todos los pacientes dados de alta vivos de UCI, con edad igual o mayor 18 años que cumplían, al menos, uno de los siguientes criterios: ventilación mecánica (VM) invasiva y no invasiva > 48 horas, estancia en UCI > 5 días, delirium, shock séptico, síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA) y parada cardiorrespiratoria (PCR). También se incluyeron en el estudio todos los familiares o cuidadores principales que acudieron a la consulta. Se excluyeron pacientes con antecedentes de afecciones psiquiátricas graves, déficits cognitivos severos, dependencia funcional grave y pacientes trasladados a otros centros o pertenecientes a una zona geográfica sin posibilidad de acudir a evaluaciones posteriores. Se informó a todos los pacientes sobre la inclusión en el estudio y ofrecieron su consentimiento. El estudio fue realizado de acuerdo con los principios determinados por la Declaración de Helsinki<sup>13</sup> y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

### Variables

Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas relacionadas con el ingreso en la UCI. Tras el alta domiciliaria, se evaluaron variables relacionadas con aparición de alteraciones físicas (musculoesqueléticas, nutricionales y respiratorias), psíquicas y cognitivas, así como grado de dependencia y calidad de vida del paciente. También se analizaron variables relacionadas con alteraciones del estado mental y sobrecarga física del cuidador principal.

## Protocolo de estudio y evaluación del seguimiento

Se concertó una cita presencial en consulta post-UCI de forma individualizada tras el alta hospitalaria para pacientes y cuidadores principales, adaptándose durante la pandemia a la situación epidemiológica. Si el paciente no fue dado de alta en la primera consulta, se le citó de nuevo al año del alta hospitalaria, y dependiendo de la sintomatología y los hallazgos en las pruebas realizadas fueron referidos a otras especialidades médicas. Todos los pacientes y familiares realizaron un cuestionario de satisfacción respecto a su ingreso en la UCI y la consulta.

A todos los pacientes se les realizó anamnesis y exploración física completa. Para evaluar alteraciones musculoesqueléticas se valoró fuerza y atrofia muscular, dolores y limitaciones articulares y parestesias. Para las respiratorias, el grado de disnea con escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC)<sup>14</sup> y otras relacionadas con la intubación orotraqueal (granulomas, parálisis de cuerdas vocales, etc.). Además, a los pacientes con disnea y/o VM > 48 h se les solicitó una espirometría. El estado nutricional se evaluó mediante el test de cribado MUST<sup>15</sup>. El estado mental (tanto de pacientes como de cuidadores) mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)<sup>16</sup> y la Escala de Gravedad del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT)<sup>17</sup> y la función cognitiva mediante la prueba de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)<sup>18</sup>. El grado de dependencia se midió con la escala de Barthel<sup>19</sup> y la calidad de vida con el cuestionario *Short Form Healty Survey* (SF-12)<sup>20</sup>. La sobrecarga del cuidador se evaluó con la escala Zarit<sup>21</sup> ([Material suplementario Tabla S1](#)).

Los pacientes y/o familiares cumplían criterios de SPCI si presentaban alteraciones en al menos una de las esferas (física, psíquica o cognitiva)<sup>3,12</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartil) y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba  $Ji^2$  de Pearson,  $Ji^2$  de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher. La comparación entre variables cuantitativas y una categórica de dos opciones se realizó mediante las pruebas t de Student y la prueba de Mann Whitney. Para analizar las variables predictivas independientes para desarrollo de SPCI se realizó análisis multivariante mediante regresión logística, usando el «*stepwise forward method*» (PIN\0,10, POUT\0,05) para corregir la colinealidad. Las variables introducidas en el análisis han sido las variables clínicamente relevantes y las que en el análisis univariante mostraban una relación con un valor  $p < 0,20$ . Se realizó un análisis de propensión apareado mediante el método «*nearest-neighbor*» sin reemplazamiento con una ratio 1:1. Cada paciente del grupo COVID se apareó con uno del grupo no-COVID mediante las siguientes variables: edad, género, SAPS III, SOFA al ingreso, meses entre alta y consulta, índice de Charlson, SDRA, shock séptico, delirium, necesidad de VM/VMI/VNI > 48 horas, sedación profunda y días de estancia UCI. Para determinar la efectividad del apareamiento mediante el análisis de

propensión, se calculó la diferencia de media estandarizada y, así, el valor menor del 10% indica un apareamiento adecuado. Las comparaciones de las variables en los grupos apareados se han realizado mediante las pruebas de McNemar y Wilcoxon. Todas las comparaciones se han realizado a dos colas y se ha tomado un valor  $p$  igual o menor a 0,05 como nivel de significación. Para todos los análisis estadísticos se ha utilizado el paquete informático SPSS versión 27® (IBM™, Armonk, NY) y el paquete R versión 3.4.0® (The R Foundation for Statistical Computing Platform™, Viena, Austria).

## Resultados

Se analizaron 265 pacientes y 209 familiares/cuidadores. Ciento cuatro (39,2%) ingresaron por COVID-19 (grupo COVID) y 161 (60,8%) por otras etiologías (grupo no-COVID).

### Características sociodemográficas, clínicas y evolutivas durante la estancia en UCI

Las principales características de pacientes de cada grupo se muestran en la [tabla 1](#). Los pacientes del grupo no-COVID presentaban mayor edad ( $p < 0,001$ ), más comorbilidades ( $p < 0,001$ ) y mayor gravedad medida con SAPS III ( $p = 0,006$ ) y SOFA al ingreso ( $p < 0,001$ ). La estancia en UCI (mediana 10 frente a 7 días;  $p < 0,001$ ) y hospital (mediana 19 frente a 14 días;  $p < 0,001$ ) fueron mayores en el grupo COVID.

### Fármacos relacionados con la analgesedación durante la estancia en UCI

Los principales fármacos utilizados para analgesedación se muestran en la [tabla 1](#). Aunque no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con sedación profunda, su duración fue mayor en el grupo no-COVID (mediana de nueve días) que en el COVID (mediana seis días) ( $p = 0,007$ ).

### Presencia de SPCI en la primera consulta

La relación entre grupos de pacientes analizados, el desarrollo de SPCI y la presencia de complicaciones físicas, psíquicas y cognitivas en primera consulta son mostradas en la [tabla 2](#). Ciento setenta y dos (64,9%) pacientes presentaron SPCI, sin diferencias significativas entre grupos. Los pacientes del grupo COVID mostraban más alteraciones físicas que los no-COVID ( $p = 0,028$ ). El deterioro físico funcional ( $p = 0,005$ ), peor puntuación en la calidad de vida ( $p = 0,003$ ), alteraciones nutricionales ( $p = 0,004$ ) y deterioro cognitivo ( $p < 0,001$ ) fueron más frecuentes en el grupo no-COVID.

El SPCI estuvo presente en 40 (19,1%) familiares y/o cuidadores principales. Únicamente el ZARIT familiar difiere entre grupos, mostrando mayor sobrecarga los familiares de pacientes no-COVID (17,6% frente a 5,5% en grupo COVID;  $p = 0,013$ ).

La derivación a diferentes especialistas médicos (77,4% pacientes) se muestra en [Tabla S2 del Material Suplementario](#). Únicamente la interconsulta a Neumología fue más frecuente en el grupo COVID (20 casos, 19,2%) que en no-COVID (9 casos, 5,6%) ( $p < 0,001$ ).

## Evolución en la segunda consulta

Tras la primera consulta, 184 (69,4%) pacientes fueron dados de alta y 81 (30,6%) fueron citados en segunda consulta ([tabla 3](#)).

### Evolución al año

De los 265 pacientes analizados, en 18 no se pudo determinar la mortalidad al año al no haber transcurrido este tiempo desde el alta hospitalaria. En los 247 restantes, la mortalidad no difiere entre el grupo COVID (1 caso, 1%) y el no-COVID (6 casos, 4,2%) [[tabla 4](#)]. Tanto el reingreso en UCI como el hospitalario fueron más frecuentes en el grupo no-COVID ([tabla 4](#)).

### Factores de riesgo de desarrollo de SPCI-P

Los factores de riesgo para desarrollar SPCI en pacientes analizados se muestran en la [tabla 5](#). Mediante análisis multivariante, los factores predictivos independientes fueron: haber ingresado en los primeros años del estudio (OR: 0,484; IC-95%: 0,251-0,933), mayor comorbilidad índice de Charlson (OR: 1,158; IC-95%: 1,009-1,329), delirium (OR: 2,935; IC-95%: 1,530-5,630), varios motivos de ser incluido en consulta postUCI (OR: 3,171; IC-95%: 1,592-6,315) y tratamiento con midazolam (OR: 4,265; IC-95%: 1,608-11,310).

### Evolución de pacientes mediante análisis de propensión apareado

Tras el ajuste de múltiples variables de confusión mediante análisis de propensión apareado, el desarrollo de SPCI no difirió entre los grupos COVID y no-COVID ([tabla 6](#)). Únicamente las alteraciones nutricionales ( $p = 0,021$ ), el reingreso hospitalario ( $p < 0,001$ ) y una peor calidad de vida en el seguimiento (SF-12  $46,3 \pm 12,5$  frente a  $50,3 \pm 10,4$ ;  $p = 0,037$ ) fueron más frecuentes en el grupo no-COVID.

## Discusión

El hallazgo más importante de este estudio es que la prevalencia de SPCI-P y SPCI-F fue similar en ambas cohortes (COVID y no-COVID) en primera consulta de seguimiento, siendo del 65,2%, y 19,1%, en pacientes y familiares, respectivamente. Sin embargo, en el seguimiento al año hubo un mayor porcentaje de pacientes no-COVID que seguían presentando signos o síntomas de SPCI-P. Además, hubo diferencias en el tipo de alteraciones que presentaron ambas cohortes tanto de pacientes como de familiares. En pacientes, las más frecuentes fueron las físicas, sobre todo en el grupo COVID (42,3% vs. 29,2%,  $p = 0,028$ ) a expensas de un mayor número, no significativo, de alteraciones musculoesqueléticas y respiratorias que, sin embargo, en el seguimiento al año fueron más frecuentes en pacientes no-COVID. Respecto al grado de dependencia funcional y la calidad de vida, estas fueron peores en el grupo de pacientes no-COVID.

Existe una gran variabilidad sobre la prevalencia del SPCI-P y el SPCI-F<sup>2</sup> en diferentes estudios y las alteracio-

**Tabla 1** Características sociodemográficas, clínicas y evolutivas durante la estancia en UCI

	Total (n = 265)	COVID-19 (n = 104)	No COVID-19 (n = 161)	Valor p
<i>Edad</i>	61,7 ± 16,2	56,4 ± 13,1	65,2 ± 17,1	< 0,001
<i>Género, hombre, n (%)</i>	177 (66,8)	67 (64,4)	110 (68,3)	0,510
<i>Año</i>				< 0,001
2018	67 (25,3)	-	67 (41,6)	
2019	41 (15,5)	-	41 (25,5)	
2020	69 (26,0)	54 (51,9)	15 (9,3)	
2021	65 (24,2)	45 (43,3)	19 (11,8)	
2022	24 (9,1)	5 (4,8)	19 (11,8)	
<i>Meses entre alta y consulta</i>	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (2-6,5)	0,422
<i>Índice de Charlson</i>	2 (1-4)	1 (0-3)	3 (1-5)	< 0,001
<i>SAPS III</i>	54,7 ± 11,8	52,4 ± 8,3	56,1 ± 13,5	0,006
<i>SOFA Ingreso</i>	4,1 ± 2,7	3,2 ± 1,6	4,6 ± 3,0	< 0,001
<i>Motivo de inclusión, n (%)</i>				
VM > 48 horas	151 (57,0)	77 (74,0)	74 (46,0)	< 0,001
VMI > 48 horas	109 (41,4)	48 (46,2)	61 (37,9)	0,182
Días VMI	15 (6-25)	14 (6-25)	15 (8-31,5)	0,015
VNI > 48 horas	60 (22,6)	41 (39,4)	19 (11,8)	< 0,001
Días VNI	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-3,5)	0,137
PCR	14 (5,3)	2 (1,9)	12 (7,5)	0,049
SDRA	129 (48,7)	102 (98,1)	27 (16,8)	< 0,001
Shock séptico	109 (41,1)	27 (26,0)	82 (50,9)	< 0,001
Delirium	114 (43,0)	34 (32,7)	80 (49,7)	0,006
Varios	194 (73,2)	94 (90,4)	100 (62,1)	< 0,001
<i>Motivo de ingreso, n (%)</i>				< 0,001
Cardiovascular	41 (15,5)	1 (1,0)	40 (24,8)	
Respiratorio	133 (50,2)	101 (97,1)	32 (19,9)	
Infeccioso	40 (15,1)	1 (1,0)	39 (24,2)	
Neurológico	10 (3,8)	-	10 (6,2)	
Postquirúrgico	23 (8,7)	-	23 (14,3)	
Otros	18 (6,8)	1 (1,0)	17 (10,6)	
<i>Sedación profunda, n (%)</i>	107 (40,4)	46 (44,2)	61 (37,9)	0,304
Días sedación profunda	7 (4,5-11)	6 (3-11)	9 (8-14)	0,007
<i>Dexmedetomidina, n (%)</i>	210 (79,2)	98 (94,2)	112 (69,6)	< 0,001
<i>Midazolam, n (%)</i>	49 (18,5)	25 (24,0)	24 (14,9)	0,062
<i>Propofol, n (%)</i>	130 (49,1)	47 (45,2)	83 (51,6)	0,312
<i>Isoflurano, n (%)</i>	19 (7,2)	14 (13,5)	5 (3,1)	0,001
<i>Opiáceos, n (%)</i>	162 (61,1)	82 (78,8)	80 (49,7)	< 0,001
<i>Neurolépticos, n (%)</i>	101 (38,1)	41 (39,4)	60 (37,3)	0,724
<i>Bloqueantes neuromusculares, n (%)</i>	45 (17,0)	36 (34,6)	9 (5,6) 2 (2-8,5)	< 0,001 0,276
<i>Días bloqueantes neuromusculares</i>	4 (3-7)	5 (3-7)		
<i>Estancia UCI, días</i>	8 (5-14)	10 (5-17)	7 (4-11)	< 0,001
<i>Estancia hospital, días</i>	16 (10-27)	19 (13-31,5)	14 (8-25)	< 0,001

PCR: parada cardiorespiratoria; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SOFA: *Sequential organ failure assessment*; UCI: Unidad de Cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

nes más frecuentes, dependiendo de las características de los pacientes y los métodos de evaluación utilizados. En pacientes COVID-19, esta variabilidad es igual o incluso mayor. Diversos estudios realizados en Francia<sup>22</sup>, EE. UU.<sup>6</sup> y Holanda<sup>23</sup>, en pacientes COVID-19 con VM mostraron resultados muy diferentes. 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 SPCI<sup>24</sup>. Una de las

limitaciones fundamentales de estos estudios es que no se compararon los resultados con una cohorte de pacientes no COVID y que la mayor parte de los seguimientos (excepto el estudio español) no fueron presenciales.

Varios autores han informado que las deficiencias físicas, psicológicas y cognitivas observadas en los supervivientes de UCI tras COVID-19 eran comparables a las observadas en pacientes con otras enfermedades<sup>25,26</sup>. Además, se ha mostrado, que los pacientes supervivientes de SDRA pre-

**Tabla 2** Alteraciones físicas, cognitivas y mentales primera consulta post-UCI

	Total Pacientes/ Familiars (n = 265/209)	COVID-19 Pacientes/ Familiars (n = 104/73)	No COVID-19 Pacientes/ Familiars (n = 161/136)	Valor p
<i>SPCI- P, n (%)</i>	172 (64,9)	63 (60,6)	109 (67,7)	0,235
<i>Alteraciones físicas, n (%)</i>	91 (34,3)	44 (42,3)	47 (29,2)	0,028
Musculoesqueléticas, n (%)	75 (28,3)	35 (33,7)	40 (24,8)	0,120
Nutricionales, n (%)	32 (12,1)	5 (4,8)	27 (16,8)	0,004
Respiratorias, n (%)	60 (22,6)	28 (26,9)	32 (19,9)	0,181
<i>MUST n (%)</i>				0,310
Riesgo Intermedio (1 punto)	21 (67,7)	2 (40,0)	19 (70,4)	
Riesgo Alto (2 o más puntos)	11 (32,3)	3 (60,0)	8 (29,6)	
<i>Grado de Disnea mMRC, n (%)</i>				0,037
0	215 (81,1)	79 (76,0)	136 (84,5)	
1	24 (9,1)	9 (8,7)	15 (9,3)	
2	15 (5,7)	9 (8,7)	6 (3,7)	
3	6 (2,3)	5 (4,8)	1 (0,6)	
4	5 (1,9)	2 (1,9)	3 (1,9)	
Otras alteraciones respiratorias	14 (5,3)	6 (5,8)	8 (5,0)	0,776
<i>Espirometría*, n (%)</i>	77 (47,8)	55 (67,1)	22 (27,8)	<0,001
Patrón espirométrico*, n (%)				0,440
Obstructivo	2 (2,6)	1 (1,8)	1 (4,5)	
No obstructivo	50 (64,9)	34 (61,8)	16 (72,7)	
Normal	25 (32,5)	20 (36,4)	5 (22,7)	
Valores* (% valor teórico)				
CVF	75 ± 16	79 ± 13	65 ± 13	0,002
FEV1	81 ± 21	87 ± 17	65 ± 22	0,005
Índice de Tiffeneau	105 ± 14	108 ± 13	99 ± 13	<0,001
<i>Deterioro funcional simplificado, n (%)</i>	72 (27,2)	19 (18,3)	53 (32,9)	0,009
<i>Deterioro funcional, n (%)</i>				0,005
Independiente	193 (72,8)	85 (81,7)	108 (67,1)	
Dependencia leve	42 (15,6)	13 (12,5)	29 (18,0)	
Dependencia moderada	21 (7,8)	5 (4,8)	16 (9,9)	
Dependencia grave	9 (3,3)	1 (1,0)	8 (5,0)	
<i>Calidad vida SF-12</i>	48,9 ± 11,8	51,3 ± 9,4	47,2 ± 12,9	0,003
<i>Ansiedad, n (%)</i>	59 (22,3)	21 (20,2)	38 (23,6)	0,515
<i>Depresión, n (%)</i>	43 (16,2)	18 (17,3)	25 (15,5)	0,701
<i>TEPT paciente, n (%)</i>	37 (14,0)	15 (14,4)	22 (13,7)	0,862
<i>Deterioro cognitivo simplificado, n (%)</i>	78 (29,4)	16 (15,4)	62 (38,5)	<0,001
<i>Deterioro cognitivo, n (%)</i>				<0,001
No	187 (70,6)	88 (84,6)	99 (61,5)	
Leve	49 (18,5)	9 (8,7)	40 (24,8)	
Moderado	19 (7,2)	6 (5,8)	13 (8,1)	
Grave	10 (3,8)	1 (1,0)	9 (5,6)	
<i>SPCI-F**, n (%)</i>	40 (19,1)	11 (15,1)	29 (21,3)	0,273
<i>ZARIT familiar simplificado**, n (%)</i>	28 (13,4)	4 (5,5)	24 (17,6)	0,014
<i>ZARIT familiar**, n (%)</i>				0,076
No sobrecarga	180 (86,1)	69 (94,5)	111 (81,6)	
Leve	19 (9)	2 (2,7)	17 (12,5)	
Intensa	10 (4,8)	2 (2,8)	8 (5,8)	
<i>Ansiedad familiar**, n (%)</i>	24 (11,5)	9 (12,3)	15 (11,0)	0,779
<i>Depresión familiar**, n (%)</i>	10 (4,8)	4 (5,4)	6 (4,4)	0,747
<i>TEPT familiar**, n (%)</i>	1 (0,1)	1 (1,4)	-	0,349

CVF: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio máximo en primer segundo; mMRC: escala disnea modificada del *Medical Research Council*; SPCI: síndrome post-cuidados intensivos; TEPT: trastorno de estrés post-traumático.

\* En 77 casos a los que se hizo espirometría.

\*\* En 56 casos no se pudo determinar, por ausencia de familiar.

**Tabla 3** Secuelas físicas y neuropsicológicas en segunda consulta post-UCI

	Total (n = 69)	COVID-19 (n = 26)	No COVID-19 (n = 43)	Valor p
SPCI, n (%)	31 (44,9)	7 (26,9)	24 (55,8)	0,019
<i>Secuelas físicas, n (%)</i>				0,218
Sí	17 (24,6)	4 (15,4)	13 (30,2)	
No	24 (34,8)	12 (46,2)	12 (27,9)	
No procede	28 (40,6)	10 (38,5)	18 (41,9)	
<i>Deterioro físico funcional, n (%)</i>				0,006
Sí	12 (17,4)	-	12 (27,9)	
No	24 (34,8)	13 (50,0)	11 (25,6)	
No procede	33 (47,8)	13 (50,0)	20 (46,5)	
<i>Ansiedad, n (%)</i>				0,253
Sí	11 (15,9)	5 (19,2)	6 (14,0)	
No	28 (40,6)	13 (50,0)	15 (34,9)	
No procede	30 (43,5)	8 (30,8)	22 (51,2)	
<i>Depresión, n (%)</i>				0,280
Sí	8 (11,6)	4 (15,4)	4 (9,3)	
No	26 (37,7)	12 (46,2)	14 (32,6)	
No procede	35 (50,7)	10 (38,5)	25 (58,1)	
<i>TEPT, n (%)</i>				0,485
Sí	8 (11,6)	4 (15,4)	4 (9,3)	
No	23 (33,3)	10 (38,5)	13 (30,2)	
No procede	38 (55,1)	11 (46,2)	26 (60,5)	
<i>Deterioro cognitivo, n (%)</i>				0,204
Sí	9 (13,0)	1 (3,8)	8 (18,6)	
No	30 (43,5)	13 (50,0)	17 (39,5)	
No procede	30 (43,5)	12 (46,2)	18 (41,9)	
<i>Alta consulta Post-UCI, n (%)</i>				0,851
Sí	55 (79,7)	20 (76,9)	35 (81,4)	
No	10 (14,5)	4 (15,4)	6 (14,0)	
No procede	4 (5,8)	2 (7,7)	2 (4,7)	

SPCI: síndrome post-cuidados intensivos; TEPT: trastorno de estrés post-traumático.

**Tabla 4** Evolución al año

	Total (n = 247)	COVID-19 (n = 104)	No COVID-19 (n = 143)	Valor p
Mortalidad al año*, n (%)	7 (2,8)	1 (1,0)	6 (4,2)	0,244
Reingreso UCI al año, n (%)	16 (6,0)	1 (1,0)	15 (9,3)	0,005
Reingreso hospitalario al año, n (%)	61 (23,0)	3 (2,9)	58 (36,0)	< 0,001
Tiempo desde alta a reingreso**, n (%)				0,518
< 1 mes	15 (24,6)	1 (33,3)	14 (24,1)	
1-3 meses	18 (29,5)	1 (33,3)	17 (29,3)	
3-6 meses	18 (29,5)	1 (33,3)	17 (29,3)	
> 6 meses	10 (16,4)	-	10 (17,2)	

\* En 18 pacientes no pudo determinarse la mortalidad al no haber transcurrido un año desde el alta.

\*\* Sobre 61 pacientes con reingreso hospitalario.

sentan una limitación funcional persistente un año después del alta de UCI como consecuencia de atrofia y debilidad muscular<sup>27</sup>, y que la incapacidad para hacer ejercicio incluso a cinco años de seguimiento se debe principalmente a causas extrapulmonares<sup>28–30</sup>. De igual forma, la

VM prolongada es un factor de riesgo para las alteraciones físicas a largo plazo<sup>24</sup>. Esto explicaría el mayor porcentaje de alteraciones funcionales en los pacientes COVID que fueron incluidos principalmente por VM > 48 horas y SDRA.

**Tabla 5** Factores predictivos de SPCI-P

	SPCI (n = 172)	No SPCI (n = 93)	Valor p	OR ajustada (IC 95%)
<i>Edad, años</i>	63,5 ± 16,2	58,5 ± 15,9	0,015	
<i>Género, hombre, n (%)</i>	113 (65,7)	64 (68,8)	0,607	
<i>Año</i>			0,071	0,484 (0,251-0,933)
2018-2019	77 (44,8)	31 (33,3)		
2020-2022	95 (55,2)	62 (66,7)		
<i>COVID-19, n (%)</i>	63 (36,6)	41 (44,1)	0,235	
<i>Meses entre alta y consulta</i>	4 (3-6)	4 (3-7)	0,044	
<i>Índice de Charlson</i>	3 (1-5)	1 (0-4)	0,005	1,158 (1,009-1,329)
<i>SAPS III</i>	55,7 ± 11,1	52,8 ± 13,0	0,053	
<i>SOFA</i>	4,3 ± 2,6	3,7 ± 2,6	0,106	
<i>Motivo de inclusión, n (%)</i>				
VM > 48 horas	109 (63,4)	42 (45,2)	0,004	
VMI > 48 horas	85 (49,4)	24 (25,8)	< 0,001	
Días VMI	15 (6-25)	13 (8-30)	0,020	
VNI > 48 horas	39 (22,7)	21 (22,6)	0,986	
Días VNI	2 (1-4)	2 (1-4,5)	0,201	
PCR	10 (5,8)	4 (4,3)	0,599	
SDRA	82 (47,7)	47 (50,5)	0,656	
Shock séptico	80 (46,5)	29 (31,2)	0,016	
Delirium	94 (54,7)	20 (21,5)	< 0,001	2,935 (1,530-5,630)
Varios	136 (79,1)	58 (62,4)	0,003	3,171 (1,592-6,315)
<i>Motivo de ingreso, n (%)</i>			0,843	
Cardiovascular	25 (14,5)	16 (17,2)		
Respiratorio	85 (49,4)	48 (51,6)		
Infeccioso	29 (16,9)	11 (11,8)		
Neurológico	6 (3,5)	4 (4,3)		
Postquirúrgico	14 (8,1)	9 (9,7)		
Otros	13 (7,6)	5 (5,4)		
<i>Sedación profunda, n (%)</i>	84 (48,8)	23 (24,7)	< 0,001	
<i>Días sedación profunda</i>	5 (3-9)	3 (2-6)	< 0,071	
<i>Dexmedetomidina, n (%)</i>	145 (84,3)	65 (69,9)	0,005	
<i>Neurolépticos, n (%)</i>	85 (49,4)	16 (17,2)	< 0,001	
<i>Midazolam, n (%)</i>	43 (25,0)	6 (6,5)	< 0,001	4,265 (1,608-11,310)
<i>Propofol, n (%)</i>	99 (57,6)	31 (33,3)	< 0,001	
<i>Isoflurano, n (%)</i>	15 (8,7)	4 (4,3)	0,183	
<i>Opiáceos, n (%)</i>	107 (62,2)	55 (59,1)	0,625	
<i>BNM, n (%)</i>	37 (21,5)	8 (8,6)	0,008	
<i>Estancia UCI, días</i>	8 (5-18)	7 (4-10)	< 0,001	
<i>Estancia hospital, días</i>	18 (10-35)	13 (9-21)	0,001	

SPCI-P: síndrome post-cuidados intensivos paciente; SPCI: síndrome post-cuidados intensivos; OR: odd ratio; SAPS: Simplified Acute Physiology Score (escala fisiológica aguda simplificada); SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment (evaluación de fallo orgánico relacionado con sepsis); VM: ventilación mecánica, VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva; PCR: parada cardiorrespiratoria; SDRA: síndrome distrés respiratorio agudo; BNM: bloqueantes neuromusculares; UCI: unidad cuidados intensivos.

Sin embargo, la edad<sup>31</sup>, comorbilidad previa<sup>1</sup>, alteraciones nutricionales y gravedad de la enfermedad<sup>4</sup>, se han identificado como factores determinantes de mal pronóstico relacionados con una mayor dependencia funcional y peor calidad de vida a largo plazo, factores todos ellos presentes en nuestros pacientes no-COVID. Además, la gravedad de la enfermedad de ingreso en UCI también se ha relacionado con una mayor tasa de reingreso en UCI y hospitalario,

ambos significativamente mayores en nuestros pacientes del grupo no-COVID.

El deterioro cognitivo también fue más frecuente en pacientes no-COVID, debido a la mayor edad de estos pacientes, pero también al mayor número de días con sedación profunda y mayor incidencia de delirium, factores ambos claramente asociados a las alteraciones cognitivas a largo plazo<sup>32-33</sup>. La sedación profunda contribuye a aumen-

**Tabla 6** Características sociodemográficas, clínicas y evolutivas. Análisis de propensión apareado

	COVID-19 (n = 70)	No COVID-19 (n = 70)	Valor p	DME (%)
<i>Edad</i>	59,2 ± 16,7	59,5 ± 13,8	0,868	2
<i>Género, hombre, n (%)</i>	42 (60)	40 (60)	> 0,999	-
<i>Meses entre alta y consulta</i>	4 (3-5,2)	4 (3,6)	0,737	5,8
<i>Índice de Charlson</i>	1 (1-3)	1 (1-2,5)	0,682	3,2
<i>SAPS III</i>	54,7 ± 9,9	54,2 ± 9,4	0,708	4,5
<i>SOFA ingreso</i>	3,4 ± 1,8	3,5 ± 2,0	0,889	1,7
<i>Motivo de inclusión, n (%)</i>				
VM > 48 horas	44 (62,9)	42 (60,0)	0,860	4,2
VMI > 48 horas	32 (45,7)	34 (48,6)	0,774	3,8
VNI > 48 horas	22 (31,4)	18 (25,7)	0,875	6,9
<i>Sedación profunda, n (%)</i>	31 (44,3)	29 (41,4)	0,871	3,9
<i>Uso de dexmedetomidina, n (%)</i>	66 (94,3)	64 (91,4)	0,687	9,7
<i>Midazolam, n (%)</i>	16 (22,9)	13 (18,6)	0,664	7,8
<i>Propofol, n (%)</i>	42 (60,0)	40 (60,0)	> 0,999	-
<i>Isoflurano, n (%)</i>	6 (8,6)	5 (7,1)	> 0,999	5,3
<i>Opiáceos, n (%)</i>	54 (77,1)	52 (74,3)	0,839	4,9
<i>Neurolépticos, n (%)</i>	31 (44,3)	28 (40,0)	0,664	7,8
<i>Bloqueantes neuromusculares, n (%)</i>	21 (30,0)	23 (32,9)	0,687	9,7
<i>Estancia UCI, días</i>	9 (5-19)	8 (5-15)	0,220	3,1
<i>Estancia hospital, días</i>	20 (15-35)	16 (9-34)	0,212	0,6
SPCI, n (%)	42 (60,0)	43 (61,4)	> 0,999	
<i>Alteraciones físicas, n (%)</i>	32 (45,7)	20 (28,6)	0,081	
Musculoesqueléticas, n (%)	21 (30,0)	22 (31,4)	> 0,999	
Nutricionales, n (%)	5 (7,1)	13 (18,6)	0,021	
Respiratorias, n (%)	20 (28,6)	13 (18,6)	0,189	
<i>Deterioro funcional simplificado, n (%)</i>	13 (18,6)	18 (25,7)	0,359	
<i>Ansiedad, n (%)</i>	16 (22,9)	19 (27,1)	0,629	
<i>Depresión, n (%)</i>	14 (20,0)	13 (18,6)	> 0,999	
<i>TEPT, n (%)</i>	9 (17,1)	9 (12,9)	0,648	
<i>Cuestionario salud SF-12</i>	50,3 ± 10,4	46,3 ± 12,5	0,037	
<i>Deterioro cognitivo simplificado, n (%)</i>	9 (12,9)	17 (24,3)	0,115	
<i>SPCI familiar*, n (%)</i>	5 (11,6)	8 (12,5)	> 0,999	
<i>ZARIT familiar simplificado*, n (%)</i>	2 (4,7)	6 (9,4)	0,500	
<i>Ansiedad familiar*, n (%)</i>	5 (11,6)	7 (10,9)	> 0,999	
<i>Depresión familiar*, n (%)</i>	1 (1,4)	2 (2,9)	> 0,999	
<i>Mortalidad al año**, n (%)</i>	2 (2,9)	2 (3,1)	> 0,999	
<i>Reingreso UCI al año, n (%)</i>	1 (1,4)	7 (10,0)	0,070	
<i>Reingreso hospitalario al año, n (%)</i>	1 (1,4)	23 (32,9)	< 0,001	

DME: diferencia de medias estandarizada; SPCI: síndrome post-cuidados intensivos; TEPT: trastorno de estrés post-traumático; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

\* En 33 casos no se pudo determinar, por ausencia de familiar.

\*\* En 5 casos no se puede determinar la supervivencia al año.

tar la mortalidad y a empeorar los resultados clínicos, tanto a corto como a largo plazo (delirium y deterioro cognitivo)<sup>34-35</sup>.

Por tanto, aunque las alteraciones físicas (fundamentalmente musculoesqueléticas y respiratorias) fueran más frecuentes en el grupo COVID, consecuencia de su patología respiratoria (más pacientes con SDRA y VM > 48 horas), la mayor presencia de otros factores predictivos de mal pronóstico en el grupo de pacientes no-COVID, tales como mayor edad, comorbilidad, peor estado nutricional y gravedad de la enfermedad, influyeron y marcaron de forma importante la calidad de vida y el grado de dependencia en los primeros

meses de seguimiento, así como la persistencia del SPCI-P un año después del alta hospitalaria. Estos factores también influyeron en la tasa de reingreso hospitalario y en UCI al año<sup>1</sup>. Además de estos factores no modificables, otros externos al paciente y prevenibles en UCI, tales como la sedación profunda y el delirium, influyeron en un mayor deterioro cognitivo de pacientes no-COVID a largo plazo.

El SPCI-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%;  $p=0,013$ ), seguida de ansiedad. Existe gran variabilidad en cuanto a la preva-

lencia de SPCI-F en diferentes estudios<sup>36,37</sup>, describiéndose alteraciones mentales y físicas hasta en el 60% y 40%, respectivamente, dependiendo de las variables analizadas y métodos utilizados. De igual forma, se han identificado múltiples factores de riesgo para el SPCI-F<sup>38</sup> (gravedad de la enfermedad, comunicación, sexo femenino, etc.). En nuestra serie la incidencia fue menor y los cuidadores que presentaron mayor sobrecarga fueron los de pacientes con más dependencia y peor calidad de vida.

Los factores de riesgo identificados en nuestros pacientes para presentar SPCI-P fueron mayor comorbilidad, delirium, varios motivos de seguimiento en consulta post-UCI, tratamiento con midazolam y haber ingresado en los primeros años del estudio. Ya se ha comentado previamente la asociación de la comorbilidad previa, el delirium y otros factores, como la edad, con el SPCI. Además, el empleo de midazolam también se ha identificado como un factor importante asociado a este síndrome<sup>39</sup>. Respecto al haber ingresado en los primeros años de estudio, esta relación podría deberse a la mayor implementación del paquete de medidas ABCDEF a lo largo del periodo de estudio, que ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo<sup>1,40</sup>. En nuestra UCI pusimos en marcha en el año 2014 un programa de prevención del SPCI de forma gradual y progresiva (optimización y monitorización de analgesia y sedación y delirium, flexibilización del horario de visitas, mejora de comunicación y entretenimiento mediante relojes, TV, comunicadores aumentativos, etc.) que fue incorporándose a nuestros hábitos de trabajo y que culminaron en el año 2020 (durante la pandemia) con la incorporación de un fisioterapeuta y un psicólogo a nuestra Unidad. Esto habría influido en que el ingreso en los primeros años del estudio fuese un factor de riesgo para sufrir SPCI y que los pacientes COVID presentaran un menor deterioro físico funcional y cognitivo que los pacientes no-COVID (la mayoría de ellos anteriores a la pandemia).

Este trabajo presenta fortalezas y debilidades. Se trata de un estudio con seguimiento presencial, que incluye un número relevante no solo de pacientes, sino también de familiares y compara dos cohortes diferentes COVID y no-COVID, siendo esta una fortaleza del estudio. En cuanto a las debilidades, en primer lugar, y debido a su carácter unicéntrico, la extrapolación de resultados puede verse comprometido al menos en parte. En segundo lugar, debido al seguimiento, algunas de las variables evolutivas no han sido aún medidas en el momento de realizar este trabajo. Finalmente, aunque la inclusión de variables analizadas ha sido exhaustiva, podríamos haber obviado alguna variable importante. Pese a ello, pensamos que las conclusiones del estudio siguen siendo válidas. Proponemos futuras investigaciones basadas en un registro nacional de SPCI.

## Conclusiones

No hubo diferencias en la incidencia de SPCI en pacientes y familiares de ambas cohortes (COVID vs. no-COVID) en la primera consulta de seguimiento, aunque al año fue más frecuente en pacientes no-COVID. Los principales factores asociados a desarrollar SPCI-P fueron: mayor comorbilidad, presencia de delirium, sedación con midazolam durante estancia en UCI, así como haber sido incluido en la consulta por más de un motivo y durante los primeros años del estu-

dio, en los que la implementación del paquete de medidas ABCDEF fue menor.

## Contribución de los autores

Carola Giménez-Esparza Vich: Recogida y base datos. Elaboración y redacción artículo. Beatriz Hurtado Oliver: Recogida y base datos. Redacción. María Angeles Relucio Martinez: Recogida y base datos. Redacción. Salomé Sanchez Pino: Recogida y base datos. Cristina Portillo Requena: Recogida y base datos. José David Simón Simón: Recogida y base datos. Isabel María Pérez Gómez: Recogida y base datos. Fernando Mario Andrade Rodado: Recogida y base datos. Fadoua Laghzaoui Harbouli: Recogida y base datos. Fernando Javier Sotos Solano: Recogida y base datos. Carlos Augusto Montenegro Moure: Recogida y base datos. Andrés Carrillo Alcaraz: Análisis estadístico y redacción.

## Financiación

No se ha recibido financiación total o parcial para la realización del estudio, ni ningún tipo de beca o soporte financiero

## Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los doctores José Manuel Añón Elizalde y José Abelardo García de Lorenzo por haber puesto a nuestra disposición toda la ayuda y documentación necesaria para iniciar las consultas post-UCI.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2024.03.008](https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.03.008).

## Bibliografía

- Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. *N Engl J Med*. 2023;388:913–24, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr2104669>.
- 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;10:3870, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10173870>.
- 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;40:502–9, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232da75>.
- Lee M, Kang J, Jeong Y. Risk factors for post-intensive care syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2020;33:287–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2019.10.004>.

5. Hiser SL, Fatima A, Ali M. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *J Intensive Care*. 2023;11:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-023-00670-7>.
6. Martillo M, Dangayach N, 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;49:1427–38, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005014>.
7. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Pun BT, Wesley Ely E, Jezowska I, et al. COVID-19: What Do We Need to Know about ICU Delirium during the SARS-CoV-2 Pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52:132–8, <http://dx.doi.org/10.5114/ait.2020.95164>.
8. Giménez-Esparza Vich C, Alcántara Carmona S, García Sánchez M. Delirium y COVID-19 Aspectos prácticos de una frecuente asociación. *Med Intensiva*. 2022;46:336–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.12.013>.
9. Venkatesan P. NICE Guideline on Long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9:129, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X).
10. Zante B, Erne K, Grossenbacher J, Camenisch SA, Scheffold 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;21:477, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-021-03468-9>.
11. Peach BC, Valenti M, Sole ML. A Call for the World Health Organization to Create International Classification of Disease Diagnostic Codes for Post-Intensive Care Syndrome in the Age of COVID-19. *World Med Health Policy*. 2021;13:373–82, <http://dx.doi.org/10.1002/wmh3.401>.
12. 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;48:1670–9, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004586>.
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
14. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93:580–6, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.3.580>.
15. Todorovic V, Russell C, Elia M. The 'MUST' explanatory booklet. Redditch, Inglaterra: BAPEN; 2003.
16. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
17. Echeburúa E, Corral P, Amor PJ, Zubizarreta I, Sarasua B. Escala de Gravedad de Síntomas del Trastorno de Estrés Post-traumático: Propiedades psicométricas. *Anal Modif Conduct*. 1997;23:503–26.
18. 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;53:695–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
19. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
20. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220–33, <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>.
21. Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, et al. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev Gerontol*. 1996;6:338–46.
22. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1525–34, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
23. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Jansen 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;327:559–65, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.0040>.
24. 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;12:7977, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-11929-8>.
25. 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;64:101549, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101549>.
26. 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;205:1159–68, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202110-2335OC>.
27. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:683–93, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022450>.
28. 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;364:1293–304, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1011802>.
29. Fazzini B, Battaglini D, Carenzo L, Pelosi P, Cecconi M, Puthuchery Z. Physical and psychological impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022;129:801–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.013>.
30. Vest MT, Murphy TE, Araujo KL, Pisani MA. Disability in activities of daily living, depression, and quality of life among older medical ICU survivors: a prospective cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:9, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-9-9>.
31. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016;103:e29–46, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10053>.
32. 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;369:1306–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>.
33. 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;38:1513–20, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>.
34. 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;46:e825–73, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>.
35. 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;49:1227–40, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005125>.
36. 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;374:1831–41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511160>.
37. Tejero-Aranguren J, García Del Moral R, Poyatos-Aguilera ME, Colmenero M. Family burden after critical illness: the forgotten caregivers. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2024;48:69–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.08.002>.
38. 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;59:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.01.005>.
39. Caballero J, García Sanchez M, Giménez-Esparza Vich C. Papel actual del midazolam en la sedación del paciente crítico ventilado: en contra. *Med Intensiva.* 2024;48:177–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2023.10.004>.
40. 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;47:3–14, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482>.