

Factors de risc associats al dèficit cognitiu del malalt crític ingressat a l'UCI per causa no neurològica: Una revisió sistemàtica

Treball Final de Màster de Neuropsicologia

Autora: Henar Elías Cembranos

Director: Marc Turón Viñas

20 de juny de 2022



Agraïments

A la meva família, sobretot a la meva mare, el meu pare i la meva germana, que han estat i són la meva inspiració.

A la meva parella, Toni i les meves amigues Sarah i Melanie, per la paciència i suport incondicional.

Al meu tutor Marc, pel criteri professional i orientació al llarg d'aquest camí.

A tots ells, mil gràcies.

Resum

La disfunció cognitiva persistent després de patir una malaltia crítica és una complicació habitual i incapacitant posterior a l'atenció a l'UCI. La seva prevalença es cada cop major degut a l'augment de l'ús de l'UCI i l'increment en la taxa de supervivència dels pacients. Tanmateix, l'epidemiologia no ha estat prou estudiada i es desconeix amb exactitud els agents i mecanismes d'acció implicats. En aquesta revisió es recull l'evidència existent i s'analitza per a determinar quins són els factors de risc associats al desenvolupament de seqüeles cognitives en malalts crítics que ingressen a l'UCI per causa no neurològica. Dels 286 registres identificats, es van seleccionar i examinar 12 estudis observacionals en anglès obtinguts a partir de les bases de dades PubMed i Google Scholar. De cada article es va extreure informació sobre l'autor i any de publicació de l'estudi, mostra i la mida de la mostra, l'edat dels participants, la durada del seguiment, la definició de deteriorament cognitiu, alteracions i factors de risc associats. El delirium va ser el factor de risc més estudiat i el que va presentar una major associació amb el desenvolupament de deteriorament cognitiu post-UCI a curt i llarg termini. Les principals limitacions fan referència a l'heterogeneïtat de la metodologia emprada que limita la comparació entre estudis, la possible presència d'un biaix a causa de factors de confusió no mesurats i de publicació. És necessari continuar explorant els factors de risc associats a la disfunció cognitiva dels supervivents per poder identificar objectius per desenvolupar estratègies preventives.

Paraules clau

Cures intensives, dèficit cognitiu, delirium, deteriorament cognitiu, factors de risc, malaltia crítica, UCI.

Abstract

Persistent cognitive dysfunction after critical illness is a common and disabling complication after ICU care. Its prevalence is increasing due to the increase in the use of the ICU and the increase in the survival rate of patients. However, the epidemiology has not been sufficiently studied and the factors and mechanisms of action involved remain unknown. This review gathers existing evidence and analyzes it to determine the main risk factors associated to the development of cognitive sequelae in critically ill patients admitted to the ICU for non-neurological cause. Of the 286 records identified, 12 observational studies in English were selected and examined from the PubMed and Google Scholar databases. From each article information was extracted about the author and year of publication of the study, sample and sample size, age of participants, duration of follow-up, definition of cognitive impairment, alteration and risk factors. Delirium was the most studied risk factor and the one with the strongest association with the development of post-ICU cognitive impairments in the short- and long-term. The main limitations include the heterogeneity of the methodology used reducing the comparison between studies, the possible presence of a bias due to unmeasured confounding factors and publication bias. It is necessary to continue exploring the risk factors associated with cognitive dysfunction in survivors in order to identify targets for developing preventive strategies.

Keywords

Cognitive decline, cognitive impairment, critical illness, delirium, ICU, intensive care, risk factors.

Índex

Resum	4
Abstract	5
Índex	6
1. Introducció	7
2. Mètodes	9
3. Resultats	11
4. Discussió	17
5. Referències bibliogràfiques	21

1. Introducció

L'ús de les unitats de cures intensives (UCI) ha augmentat en les últimes dècades com a conseqüència dels avenços mèdics i tecnològics, amb el consegüent increment en la proporció de pacients que sobreviuen a un episodi de malaltia crítica (Wolters et al., 2013).

Malgrat el considerable augment en els índexs de supervivència, en l'actualitat hi ha evidència que els supervivents de les malalties crítiques presenten a l'alta i a llarg termini important morbiditats clíniques alienes a la causa d'ingrés. Una important complicació a llarg termini és la presència de dèficits cognitius (Wolters et al., 2013). Els supervivents freqüentment presenten una forma prologada de disfunció cognitiva, que pot persistir mesos o anys després de l'alta hospitalària, caracteritzada per l'aparició de nous dèficits cognitius o exacerbacions d'alteracions preexistents en la cognició (Pandharipande et al., 2013). Existeix gran variabilitat en la gravetat i la prevalença, situant-se la incidència informada a través dels estudis entre el 4 i el 64% dels pacients (Wolters et al., 2013).

A nivell neuropsicològic s'ha observat una afectació en diversos dominis cognitius, amb dèficits significatius en la memòria, l'atenció, les funcions executives (Desai et al., 2011; Inoue et al., 2019), el llenguatge i les habilitats visuoespacials (Inoue et al., 2019). Les conseqüències d'aquestes disfuncions cognitives a llarg termini disminueixen la qualitat de vida de pacients i familiars. Els supervivents de l'UCI poden presentar una reducció de la capacitat per realitzar activitats de la vida diària així com una pèrdua substancial d'autonomia que pot impedir a la persona afectada retornar a la seva vida social i laboral. L'atenció mèdica necessària que es deriva pot suposar una elevada despesa econòmica (Sakusic i Rabinstein, 2018).

El deteriorament cognitiu a llarg termini després d'una malaltia crítica pot convertir-se en un problema social i de salut pública creixent, donada la gran quantitat de pacients amb malalties agudes que reben tractament en les UCI arreu del món (Pandharipande et al., 2013). És per aquest motiu que el fet d'explorar els factors de risc associats a la disfunció cognitiva dels supervivents és particularment important per a poder identificar objectius per desenvolupar estratègies preventives (Sakusic i Rabinstein, 2018).

Sobre l'estudi dels factors de risc per al dèficit cognitiu, Sakusic i Rabinstein (2018) fan una distinció entre factors de risc modificables i no modificables. En aquest últim grup s'ha reportat una forta evidència en l'associació entre l'edat avançada, un menor nivell educatiu o menor intel·ligència prèvia, sexe femení, comorbiditat amb altres patologies i dèficits cognitius preexistents amb un major risc de deterioració cognitiva persistent posterior a l'UCI, amb un impacte major que el generat per la gravetat de la malaltia aguda (Desai et al., 2011; Inoue et al., 2019; Sakusic i Rabinstein, 2018). Encara que la seva possible influència s'ha explorat en múltiples estudis, el coneixement continua sent incomplet (Sakusic i Rabinstein, 2018) de manera que pacients joves i relativament sans no es troben exempts del risc de desenvolupar deteriorament cognitiu després d'haver patit una malaltia crítica (Wolters et al., 2013).

Pel que fa als factors de risc potencialment modificables s'ha examinat múltiples agents, sent el delirium o síndrome confusional a l'UCI el que presenta una associació més forta i constant amb el desenvolupament de dèficits cognitius posteriors, incrementant-se el risc quan l'episodi de delirium es prolonga al llarg del temps (Inoue et al., 2019; Sakusic i Rabinstein, 2018).

Tot i les evidències de la capacitat predictora de l'episodi de delirium, s'ha observat un deteriorament significatiu en pacients que aparentment mai van presentar cap episodi, el que suggereix mecanismes addicionals independents que es podrien relacionar amb la presència d'altres factors de risc (Desai, 2011). Entre aquests factors potencialment modificables que també s'han explorat es destaca hipoxèmia, hipoglucèmia, hipotensió, ventilació mecànica, sèpsia, insuficiència renal, i longitud d'estada a l'UCI, principalment (Desai, 2011; Inoue et al., 2019; Sakusic i Rabinstein, 2018).

Per mitjà de la present revisió sistemàtica es busca integrar les troballes obtingudes en els estudis empírics referents als factors de risc i mecanismes d'afectació del malalt crític que desenvolupa dèficits cognitius posteriors al seu ingrés i tractament a l'UCI per una causa no neurològica. Partint de la premissa anterior, la pregunta d'investigació que guia el treball es pot definir com: En pacients supervivents de l'UCI per un dany no neurològic l'exposició a factors de risc durant el seu ingrés i tractament en comparació a l'absència d'aquests incrementa el desenvolupament de seqüeles cognitives posteriors a l'alta hospitalària?

Amb la finalitat de mantenir un enfocament específic en els factors de risc que sorgeixen de l'atenció crítica i el seu impacte en la cognició, pacients amb dany neurològic primari s'exclouen d'aquesta revisió, ja que la naturalesa de tals lesions prèvies a l'UCI podria alterar els resultats que es pretenen avaluar.

2. Mètodes

La revisió sistemàtica s'ha realitzat seguint els criteris i les recomanacions contingudes a la declaració PRISMA (Liberati et al., 2009).

Per tal d'assolir els objectius plantejats, els criteris d'inclusió dels estudis s'han basat en l'acrònim PICOS, on es va definir els participants com a pacients que han patit un episodi de malaltia crítica per una causa no neurològica i han sobreviscut a l'estada a l'UCI, la intervenció s'ha basat en l'exposició a factors de risc associats al deteriorament cognitiu, la comparació s'ha dut a terme amb l'absència de factors de risc per al deteriorament cognitiu, el resultat s'ha obtingut a partir de la mesura dels dèficits cognitius per mitjà de proves neuropsicològiques estandarditzades i, finalment, referent al disseny dels estudis s'han seleccionat estudis observacionals de cohorts prospectius o retrospectius i de cas-control. S'ha aplicat una restricció temporal de la cerca a estudis publicats entre els anys 2008 i 2022 ambdós inclosos, amb la finalitat d'abastar l'evidència científica més recent en aquest camp. La cerca s'ha limitat a articles publicats en anglès o castellà.

La cerca de la literatura es va realitzar per mitjà de la base de dades PubMed amb data de l'última cerca a 21 d'abril de 2022. Les paraules clau utilitzades per a la cerca dels articles es van dividir en tres categories. La primera feia referència a la malaltia crítica: *ICU*, *"intensive care"* i *"critical ill"*, la segona categoria als dèficits cognitius: *"cognitive impairment"*, *"cognitive decline"*, *"cognitive sequelae"*, *"cognitive outcome"* i *"cognitive dysfunction"* i la tercera englobava els factors de risc associats: *"risk factor"*. Es va afegir truncament perquè la base de dades inclogués totes les variables semàntiques de les paraules en qüestió. Es va fer ús de l'operador booleà AND per unir els termes relatius a la malaltia crítica, els dèficits cognitius i els factors de risc, i l'OR per els termes inclosos a cada grup. El resultat final de la conjugació dels termes va ser la següent sintaxi:

```
((ICU[Title/Abstract]) OR "intensive care"[Title/Abstract]) OR "critical ill"[Title/Abstract])
AND (((("cognitive impairment"[Title/Abstract]) OR "cognitive decline"[Title/Abstract])
OR "cognitive sequelae"[Title/Abstract]) OR "cognitive outcome"[Title/Abstract]) OR
"cognitive dysfunction"[Title/Abstract]) AND (risk factor*)
```

Per al procés de selecció dels estudis es va incloure els articles als quals es va obtenir accés al text complet. En la primera fase del garbellament es va realitzar la lectura del títol, el resum i les paraules claus de cada article on es van aplicar els següents criteris generals d'exclusió per a la selecció dels articles rellevants: (1) articles no escrits en els idiomes assenyalats (anglès o castellà); (2) estudis no empírics, categoria en la qual es va incloure revisions, llibres o manuals i estudis que no es corresponguessin amb un disseny de cas-control o cohorts; (3) estudis que incloïen pacients amb dany neurològic primari com a causa principal d'ingrés en l'UCI (4) estudis que incloïen participants amb dèficits cognitius coneguts o un diagnòstic de deteriorament cognitiu previ a l'episodi de malaltia crítica (5) articles que no mesuraven factors de risc (6) articles que no valoraven el rendiment cognitiu per mitjà de proves neuropsicològiques; i (7) estudis no publicats

entre 2008-2022 (15 anys), ambdós inclosos. Després de la primera selecció d'estudis es va procedir a la lectura del text complet dels restants per dur a terme una segona selecció, seguint els mateixos criteris.

Una vegada seleccionats els articles que serien inclosos en la revisió sistemàtica, es va elaborar una taula estructurada en la qual es va extreure la informació rellevant de cadascuna de les publicacions seleccionades per la seva posterior anàlisi. En ella es van incloure les següents dades: (1) autor i any de publicació de l'estudi (2) mostra (3) mida de la mostra; (4) edat dels participants; (5) durada del seguiment; (6) definició de deteriorament cognitiu; (7) alteració; i (8) factors de risc associats.

Per a l'avaluació del risc de biaix de cadascun dels articles seleccionats, s'ha utilitzat la Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Aquesta escala valora la qualitat metodològica a partir de tres àrees: 1) Selecció; 2) Comparació de grups (entre cohorts o casos i controls) i 3) Resultats (cohorts) o Exposició (cas-controls). Als elements individuals se'ls assigna una estrella si el risc de biaix és baix excepte pel que fa a l'apartat de 2) Comparació de grups, on es poden atorgar dues estrelles. Una puntuació màxima de nou estrelles és possible obtenint una qualitat d'estudi valorada com alta (7-9 estrelles), moderada (4-6 estrelles) o baixa (1-3 estrelles); (Wells et al., 2004).

3. Resultats

Un total de 12 estudis van ser seleccionats per a la inclusió en la revisió sistemàtica. El total dels registres identificats de la cerca a PubMed va ser de 285. El procés de selecció dels estudis es troba representat a la **Figura 1** en forma de diagrama de flux, seguint la declaració PRISMA (Liberati et al., 2009).

Després d'haver seleccionat els 11 estudis per mitjà de PubMed i conclòs la seva lectura en profunditat i anàlisi, es va optar per incloure un nou article a la revisió manualment que no s'havia recuperat a partir de la sintaxi empleada per cercar a la base de dades. Estrup et al. (2018) en el seu estudi compara els resultats obtinguts amb els de Mitchell et al. (2018) i Pandharipande et al. (2013). Amb la finalitat d'aproximar-se a les dades facilitades a la comparació s'ha inclòs aquest últim estudi a la revisió. L'estudi de Mitchell et al. (2018) si es va poder recuperar a partir de les paraules clau utilitzades en la cerca.

A la **Taula 1** es troba la síntesi d'informació extreta de cadascun dels estudis inclosos (autor i any de publicació de l'estudi, mostra, mida de la mostra, edat dels participants, durada del seguiment, definició de deteriorament cognitiu, alteració i factors de risc associats). El delirium, present en un 58,3% dels estudis, és el factor de risc que s'ha identificat amb una major associació amb la disfunció cognitiva posterior a l'ingrés i tractament en pacients supervivents de l'UCI per una causa no neurològica. Altres factors de risc amb elevada incidència són: hiperglucèmia (25%), baix nivell educatiu previ a l'ingrés (25%) i longitud de l'estada a l'UCI (16,6%).

En aquesta línia, en la totalitat dels estudis s'ha objectivat una disfunció cognitiva, on la funció executiva, així com la velocitat de processament de la informació i les praxis constructives són les alteracions més prevalents.

Els autors han considerat que una funció cognitiva és deficitària a partir de codis de diagnòstic (25%), tests de cribatge (16,6%), 1 DS per sota de la mitjana (33,3%), 1.5 DS per sota de la mitjana (8,3) o bé diferenciant entre 1.5 DS per sota de la mitjana per a disfunció cognitiva lleu i 2 DS per sota de la mitjana com a greu (16,6%).

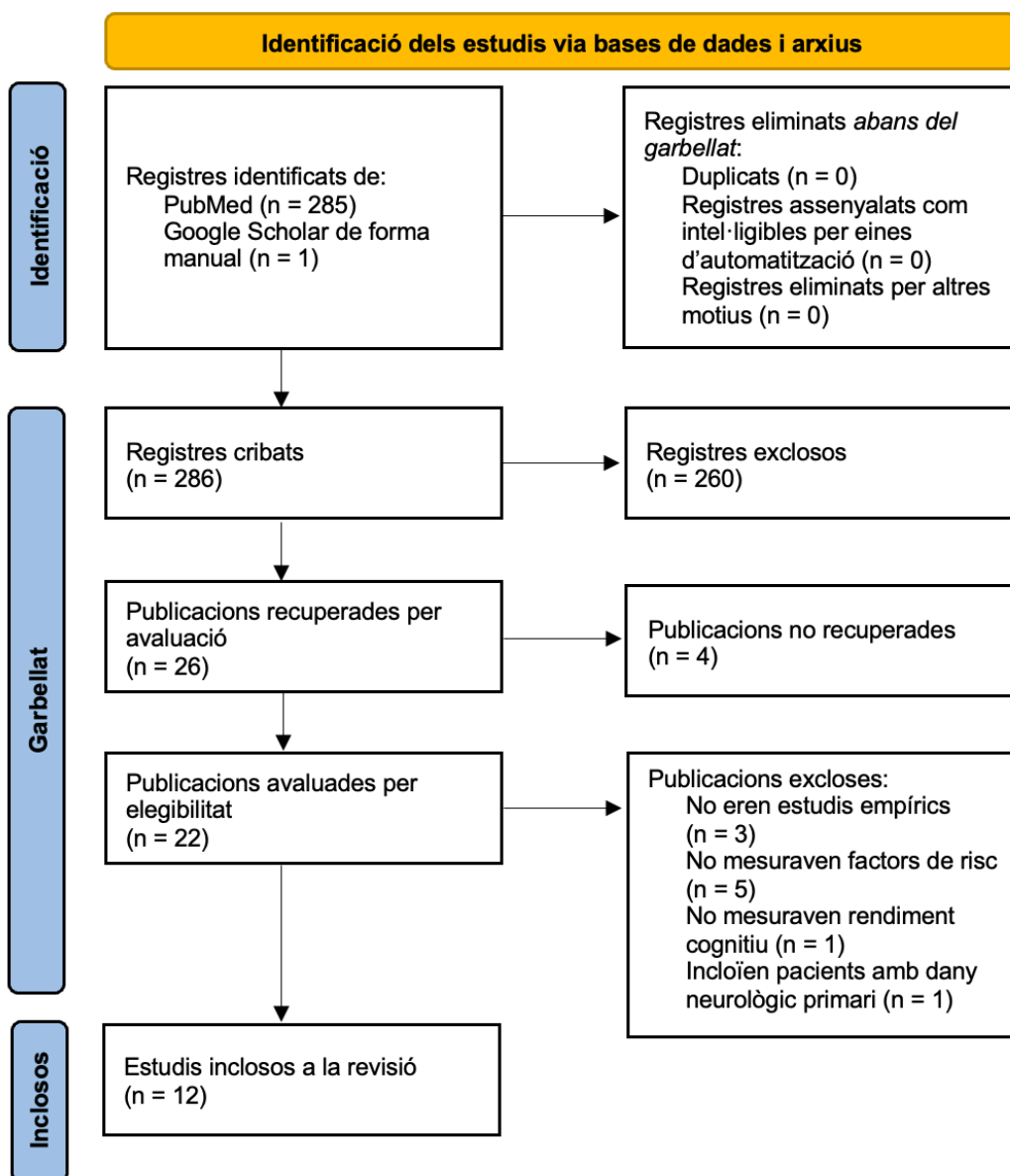
Pel que fa a la mostra, només l'estudi de Calsavara et al. (2018) i Hopkins et al. (2010) especifiquen el motiu d'ingrés a l'UCI sent per sèpsia severa o shoc sèptic i síndrome de distret respiratori agut (SDRA) respectivament. La resta dels estudis es divideixen en pacients generals de l'UCI (41,6%) i pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI (41,6%).

La durada del seguiment és variable al llarg dels estudis, sent 3 mesos (50%) i 12 mesos (50%) les franges temporals més estudiades. L'estudi de Yao et al. (2021) avalua el deteriorament cognitiu a curt termini on l'alta mèdica és el mínim temps estudiat. Per contra, s'observa que la durada màxima del seguiment de 36 mesos es troba a l'estudi de Guerra et al. (2012).

L'anàlisi de risc de biaix es va realitzar per mitjà de la Newcastle-Ottawa Scale (Wells et al., 2004), tal com es va esmentar en l'apartat de metodologia, pot observar-se a la **Taula 2** per a estudis de cohorts i a la **Taula 3** per a estudis de cas-control. Dels 12 articles revisats, únicament l'estudi de Hopkins et al. (2010) presenta un risc de biaix moderat

obtenint una puntuació per sota de 7 a l'escala. Els aspectes que van presentar major risc de biaix van ser la no identificació del resultat d'interès a l'inici de l'estudi, ja que tot i que cap dels estudis incloïen pacients amb dany neurològic primari només (Calsavara et al., 2018; Girard et al., 2018; Haddad et al., 2020; Pandharipande et al., 2013; Yao et al., 2021) van valorar el rendiment cognitiu per mitjà d'una prova neuropsicològica inicial, i l'adequació del seguiment de les cohorts on (Calsavara et al., 2018; Estrup et al. 2018; Haddad et al., 2020; Hopkins et al., 2010) van perdre més del 50% dels subjectes durant el seguiment.

Figura 1. Diagrama de flux PRISMA en tres nivells



Taula 1. Resum qualitatiu dels articles seleccionats sobre factors del risc associats al deteriorament cognitiu de pacients crítics supervivents de l'UCI

Autor i (any)	Mostra	Mida de la mostra	Edat dels participants*	Durada del seguiment (mesos)	Definició de deteriorament cognitiu	Alteració	Factors de riscos associats
Calsavara et al. (2018)	Sèpsia severa o xoc sèptic	658	49.0 ± 15.2 ^a	Alta mèdica 12	CERAD, ≥1 DS TMT i MMSE puntua per sota de 24	Disfunció cognitiva i praxis constructives	Temps fins a la primera dosi d'antibiòtic, dosi acumulada d'haloperidol durant l'UCI, hiperglucèmia, nivell educatiu baix i gravetat de la malaltia
Estrup et al. (2018)	Pacients generals de l'UCI	161	70 (63-76) ^b	3 12	≥1 DS RBANS	Disfunció cognitiva (2 DS per sota de la mitjana normativa) Disfunció cognitiva (1 DS per sota de la mitjana normativa)	Desocupació laboral prèvia a l'ingrés a l'UCI
Girard et al. (2018)	Pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI	1048	62 (53-72) ^b	3 12	≥1 DS RBANS, ≥1 DS TMT-B i MMSE puntua per sota de 24	Disfunció cognitiva	Fenotips clínics del delirium
Guerra et al. (2012)	Pacients generals de l'UCI	25368	76.6 ± 6.8 ^a	36	Diagnòstic de demència (ICD-9-CM codis: 290.0 to 290.4, 294.0, 294.1, 294.8, 331.0, 331.1, 331.2, 331.7, 797.X)	Demència (18%)	Sèpsia, insuficiència renal aguda, disfunció neurològica aguda
Haddad et al. (2020)	Pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI	1040	62 (53-72) ^b	3 12	≥1 DS RBANS i ≥1 DS TMT-B	Disfunció cognitiva (47%) Disfunció cognitiva (41%)	Delirium i factors socioeconòmics (assegurança pública, nivell educatiu baix i estada en hospitals civils)
Hopkins et al. (2010)	SDRA	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	12	≥2 tests ≥1.5 DS o ≥1 test ≥2 DS per sota de la mitjana normativa	Disfunció cognitiva (46%)	Hiperglucèmia, durada de la intubació i longitud de l'estada a l'UCI
Ko et al. (2022)	Pacients generals de l'UCI	306011	58.3 ± 15.1 ^a	24	Presència de demència (F-codis: F00, F01, F03, G30, i G31) o disfunció cognitiva (R41)	Disfunció cognitiva (15.5%)	Delirium

Mitchell et al. (2018)	Pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI	148	57 (43-65) ^b	3 6	≤1.5 DS RBANS, ≥40s en completar TMT-A, ≥92s en completar TMT-B i MMSE puntua per sota de 26	Disfunció cognitiva (41%) Disfunció cognitiva (24%), velocitat de processament de la informació i funció executiva	Delirium
Pandharipande et al. (2013)	Pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI	821	61 (51-71) ^b	3 12	≤1.5 DS RBANS ≤2 DS RBANS ≤1.5 DS RBANS ≤2 DS RBANS	Disfunció cognitiva i funció executiva (40%) Disfunció cognitiva i funció executiva (26%) Disfunció cognitiva i funció executiva (34%) Disfunció cognitiva i funció executiva (24%)	Delirium
Sakuramoto et al. (2015)	Pacients mèdics o quirúrgics de l'UCI	79	67.4 ± 14.5 ^a	Alta mèdica 1	19-23 puntuacions en MMSE (greu) ≤18 puntuacions en MMSE (lleu)	Deteriorament cognitiu lleu (19%) i deteriorament cognitiu greu (7.6%) Deteriorament cognitiu lleu (15.2%) i deteriorament cognitiu greu (3.8%)	Delirium
Sakusic et al. (2018)	Pacients generals de l'UCI	98227	Adults ≥18	3 24	Diagnòstic de demència o deteriorament cognitiu	Disfunció cognitiva en qualsevol moment (22.3%) on el 2.5% dels pacients presentaven un deteriorament cognitiu nou i persistent entre els 3 i 24 mesos	Comorbiditats, longitud de l'estada a l'UCI, hipotensió, durada de febre alta (>39°C), hipoxèmia, hiperglucèmia, baix recompte de leucòcits i tractament amb quinolones
Yao et al. (2021)	Pacients generals de l'UCI	409	Adults ≥18	Alta mèdica	MoCA puntua per sota de 26	Disfunció cognitiva (45.2%)	Delirium, edat avançada, nivell educatiu baix i mobilització activa tardana

*= Edat com s'especifica a l'original; ^a= Valors expressats com a mitjana ± DS (rang si està disponible); ^b= Valors expressats com a mitjana (rang interquartil).

CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; DS= Desviació estàndard; MMSE= Mini-Mental State Examination; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; RBANS= Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SDR= Síndrome de distret respiratori agut; TMT= Trail Making Test.

Taula 2. Resultats de l'avaluació del risc de biaix en estudis de cohorts

Autor i (any)	1) Selecció				2) Comparació		3) Resultats		Puntuació total
	Representativitat de la cohort exposada	Selecció de la cohort no exposada	Determinació de l'exposició	El resultat d'interès no estava present a l'inici de l'estudi	Comparabilitat de cohorts sobre la base del disseny o anàlisi	Avaluació del resultat	Seguiment prou llarg perquè es produïssin els resultats	Adequació del seguiment de les cohorts	
Calsavara et al. (2018)	*	*	*	*	**	*	*		8
Estrup et al. (2018)	*	*	*		**	*	*		7
Girard et al. (2018)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Guerra et al. (2012)	*	*	*		**	*	*	*	8
Haddad et al. (2020)	*	*	*	*	**	*	*		8
Hopkins et al. (2010)	*		*		**	*	*		6
Ko et al. (2022)	*	*	*		**	*	*	*	8
Mitchell et al. (2017)	*	*	*		**	*		*	7
Pandharipande et al. (2013)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Sakuramoto et al. (2015)	*	*	*		**	*		*	7
Yao et al. (2021)	*	*	*	*	**	*		*	8

Taula 3. Resultats de l'avaluació del risc de biaix en estudis de cas-control

Autor i (any)	1) Selecció			2) Comparació		3) Exposició		Puntuació total	
	Definició del cas	Representativitat dels casos	Selecció dels controls	Definició dels controls	Comparabilitat de casos i controls sobre la base del disseny o anàlisi	Determinació de l'exposició	Mateix mètode de constatació per a casos i controls		Taxa de no resposta
Sakusic et al. (2018)	*	*	*	*	**		*	*	8

Es pot assignar a un estudi un màxim d'una estrella per cada element individual, si el risc de biaix és baix, dins de les categories de: 1) *Selecció* i 3) *Resultats o Exposició*, així com un màxim de dues estrelles per a la categoria de: 2) *Comparació*. Una puntuació màxima de nou estrelles és possible obtenint una qualitat d'estudi valorada com alta (7-9 estrelles), moderada (4-6 estrelles) o baixa (1-3 estrelles); (Wells et al., 2004).

4. Discussió

Seguint l'objectiu d'aquesta revisió sistemàtica, a través de l'avaluació de dotze estudis, es pretén principalment descriure els factors de risc i mecanismes d'afectació del malalt crític que desenvolupa dèficits cognitius posteriors al seu ingrés i tractament a l'UCI per una causa no neurològica. Per a aconseguir aquest objectiu, s'han revisat en profunditat els articles dels que s'ha extret informació sobre la mostra, edat dels participants, durada del seguiment, definició del deteriorament cognitiu, alteracions i factors de risc associats. En la totalitat dels estudis s'ha objectivat una disfunció cognitiva global on el factor de risc més estudiat ha sigut el delirium.

A nivell general, la presència de delirium en els pacients durant l'estada a l'UCI sembla associar-se a un major risc de disfunció cognitiva posterior a l'alta hospitalària després de sobreviure a la malaltia crítica, posicionant-se com un factor de risc significatiu per al deteriorament cognitiu a curt (Sakuramoto et al., 2015) i llarg termini (Girard et al., 2018; Haddad et al., 2020; Ko et al., 2022; Mitchell et al., 2018; Pandharipande et al., 2013; Yao et al., 2022). Dels vuit articles inclosos a la present revisió que van avaluar el delirium, només l'estudi dut a terme per Estrup et al. (2018) no va trobar una associació significativa entre aquest i una pitjor funció cognitiva. Els mateixos autors atribueixen la falta d'associació a una baixa prevalença de pacients amb episodis de delirium a la seva mostra (37%) i la comparen amb l'estudi de Pandharipande et al. (2013) on la incidència va ser del 74%. Tot i que podria ser una possible causa, si es compara la freqüència del delirium amb la resta dels estudis que indiquen la seva prevalença, es pot observar una incidència alta del 63% (Sakuramoto et al., 2015) i 71% (Girard et al., 2018; Haddad et al., 2020) però que contrasta amb una incidència encara més baixa del 19% en l'estudi de Mitchell et al. (2018), en el qual si es va trobar una associació positiva amb l'aparició de seqüeles cognitives.

És important tenir present que la freqüència del delirium durant l'UCI s'interpreta dins el concepte d'una caracterització categòrica o dicotòmica en comptes d'una contínua i la implicació en l'associació amb el deteriorament cognitiu posterior. En la majoria d'estudis es valora el delirium per mitjà de l'*Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). D'acord amb les puntuacions de l'ICDSC, a l'estudi de Sakuramoto et al. (2015) es va considerar que el 63% dels pacients presentaven delirium clínic. Només el 13% de la cohort no va obtenir cap puntuació en l'ICDSC, de manera que probablement aquests pacients es podrien considerar normatius a nivell cognitiu. El 87% restant representa el volum de pacients que en algun moment de la seva estada a l'UCI van presentar una característica del delirium almenys. Dins les caracteritzacions dicotòmiques del delirium, aquests pacients es classifiquen dins el grup que no van presentar delirium. Per contra, si s'inclouessin entre els pacients que si van presentar delirium, el valor pronòstic del delirium sobre la disfunció cognitiva augmentaria.

En els últims anys s'ha posat èmfasis en avaluar el delirium de forma quantitativa, amb escales com l'ICDSC o la *Confusion Assessment Method (CAM) for the ICU-7* (CAM-

ICU-7), entre altres. L'estudi de Sakuramoto et al. (2015) va informar d'una associació positiva entre la gravetat del delirium, mesurada per mitjà de l'ICDSC, i el deteriorament cognitiu en el moment de l'alta mèdica de manera que una puntuació elevada a l'ICDSC podria ser indicativa de la gravetat de la disfunció cerebral aguda. En la pràctica clínica, per mitjà de la puntuació de gravetat dels símptomes de delirium, aquest tipus d'escales permeten identificar a pacients que en algun moment han pogut presentar símptomes sense arribar al diagnòstic de delirium però que també es troben en risc de desenvolupar disfunció cognitiva posterior.

A partir de la informació exposada i com han suggerit estudis previs, tot i les evidències de la seva capacitat predictora, s'observa també una disfunció cognitiva significativa en pacients que aparentment mai van presentar un episodi de delirium, el que suggereix mecanismes addicionals i independents relacionats amb la presència d'altres factors de risc (Desai, 2011). Una possible explicació aportada per Pandharipande et al. (2013) en el seu article, recau en el fet que el delirium s'associa amb inflamació i apoptosi neuronal promovent l'atròfia cerebral i la reducció de la integritat de la substància blanca així com el deteriorament cognitiu. És possible que pacients vulnerables al delirium a causa d'una malaltia greu siguin també vulnerables a la disfunció cognitiva a llarg termini, de manera que el delirium podria no tenir un paper causal en el desenvolupament de deteriorament cognitiu persistent, sinó que actuaria com un mediador.

Probablement el delirium, a més a més de ser un factor de risc per la disfunció cognitiva posterior sigui una forma de disfunció cognitiva aguda que resulta de l'acció de diferents factors de risc durant l'estada a l'UCI, formant part del contínuum de disfunció cognitiva del pacient crític. L'estudi de Girard et al. (2018) va explorar la seva etiologia, conclouent que el delirium s'associa amb el deteriorament cognitiu a llarg termini segons diversos fenotips clínics. Sembla que el delirium en resposta a la sedació, la hipòxia i la sèpsia, augmentarien aquest risc, on els períodes més llargs van predir una disfunció cognitiva més greu.

Altres factors de risc avaluats per mitjà dels estudis inclosos a la revisió, no han disposat de tanta incidència i les comparacions entre articles i extraccions de conclusions resulten més complexes. Tot i que la disparitat en la tipologia de mostra dificulta la generalització dels resultats, sembla que les troballes apunten en la mateixa direcció. Per exemple en el cas de la hiperglucèmia, una major concentració de glucosa en sang es va associar significativament amb una probabilitat més elevada de desenvolupar un deteriorament cognitiu persistent en cohorts de pacients generals de l'UCI (Sakusic et al., 2018), amb sèpsia severa o shock sèptic (Calsavara et al., 2018) i amb SDRA (Hopkins et al., 2010). De la mateixa manera, un baix nivell educatiu previ a l'ingrés a l'UCI associat a menys anys d'escolaritat sembla augmentar la probabilitat de deteriorament cognitiu entre els supervivents de l'UCI en pacients generals (Haddad et al., 2020; Yao et al., 2021) i amb sèpsia severa o shock sèptic (Calsavara et al., 2018). Per contra, una major durada de l'estada a l'UCI es va associar amb un major risc de disfunció cognitiva en supervivents de l'UCI (Estrup et al., 2018; Sakusic et al., 2018) però no en l'estudi de Guerra et al. (2012) amb una cohort de supervivents d'edat avançada.

En la contextualització de l'edat avançada com a factor de risc, els resultats apunten a direccions oposades en funció de si s'avalua el deteriorament cognitiu a curt o llarg termini. L'estudi de Yao et al., 2021 va trobar que l'edat avançada va predir l'augment del risc de desenvolupar seqüeles cognitives post-UCI a curt termini, on aquest risc va augmentar progressivament amb l'edat del pacient. Els estudis d'Estrup et al. (2018), Pandharipande et al. (2013) i Sakusic et al. (2018) aporten una visió contrària referent al deteriorament cognitiu a llarg termini on cap dels tres va trobar una associació amb l'edat.

Tot i que no es pot fer una comparativa entre articles ja que només han estat analitzats per estudis individualment, altres factors de risc que s'han associat amb el deteriorament cognitiu posterior a l'estada a l'UCI han sigut la gravetat de la malaltia, durada de la intubació, longitud de l'estada a l'UCI, comorbiditats, hipoxèmia, hipotensió, mobilització activa tardana, durada de la febre alta (>39°C), baix recompte de leucòcits, tractament amb quinolones, factors socioeconòmics i desocupació laboral prèvia a l'ingrés a l'UCI (Calsavara et al., 2018; Estrup et al., 2018; Haddad et al., 2020; Hopkins et al., 2010; Sakusic et al., 2018; Yao et al., 2021). En una cohort específica de supervivents de l'UCI d'edat avançada, la sèpsia, la insuficiència renal aguda i la disfunció neurològica aguda es van relacionar amb un risc de diagnòstic posterior de demència (Guerra et al., 2012). Encara que l'estudi de Pandharipande et al. (2013), inclòs a la revisió, no van trobar cap associació consistent entre l'ús de medicaments sedants o analgèsics i el deteriorament cognitiu, a la literatura s'ha vist que una sobredosificació s'associa amb resultats adversos.

Independentment del factor de risc associat, en la totalitat dels estudis s'ha objectivat una disfunció cognitiva global, on la funció executiva, la velocitat de processament de la informació i les praxis constructives van ser les alteracions més prevalents. Estudis anteriors informen d'alteracions en la memòria, l'atenció (Desai et al., 2011; Inoue et al., 2019), el llenguatge i les habilitats visuoespacials (Inoue et al., 2019), que no s'han pogut constatar en la present revisió. El fet de no avaluar el deteriorament cognitiu preexistent dels pacients per part dels autors limita la comprensió de qualsevol efecte que pugui haver tingut en les deficiències observades després de l'alta. De la mateixa manera, els instruments de mesura que s'utilitzen per avaluar el rendiment cognitiu difereixen d'un estudi a l'altre, ja que no existeix un protocol estandarditzat que reculli aquest aspecte. El no disposar d'un consens en la definició de deteriorament cognitiu dificulta també la comparació objectiva de resultats. Aquests podrien variar en funció de la caracterització de cada autor.

Els estudis han informat una millora de les seqüeles cognitives amb el pas del temps tot i que com es pot evidenciar en el seguiment dels pacients, persisteix durant almenys els dos anys posteriors a l'alta. Malgrat aquesta tendència observada al llarg dels diferents articles inclosos a la revisió, un altre component a tenir en compte a l'hora d'interpretar els resultats és el fet que l'avaluació del deteriorament cognitiu post-UCI a curt termini podria veure's afectat per factors com el dolor i l'analgèsia (Yao et al., 2021).

Per tal d'obtenir una perspectiva global dels resultats de la present revisió sistemàtica, és important assenyalar algunes de les limitacions relatives tant al present treball com

als treballs analitzats. Quant a les limitacions de la revisió, caldria assenyalar el biaix de publicació. És possible que existeixin més estudis sobre factors de risc per a la disfunció cognitiva en pacients que han sigut ingressats a l'UCI que no hagin obtingut els resultats esperats i, per tant, no hagin estat publicats. A més a més, la cerca s'ha limitat únicament a estudis publicats en anglès o castellà, fet que pot haver limitat la inclusió d'algun estudi rellevant publicat en algun altre idioma. L'ús d'una metodologia observacional per part de la totalitat dels articles inclosos no permet excloure la possibilitat de biaix a causa de factors de confusió no mesurats. Els criteris heterogenis entre els diferents estudis han dificultat la seva comparació i podria explicar part de la disparitat dels resultats que s'ha analitzat. Es destaquen diferències en relació amb les característiques clíniques de les mostres de pacients, inclosa la gravetat de la malaltia i diagnòstics així com de les eines emprades per a la seva classificació, període de seguiment, instruments de cribatge de deteriorament cognitiu post-UCI, diferències en l'edat dels participants, diferències en el personal que realitza l'avaluació o la ubicació de l'estudi, ja que les UCI també poden diferir entre països en organització, criteris d'admissió i recursos. Pel que fa als biaixos dels estudis analitzats, alguns autors no van identificar si el resultat d'interès es trobava present a l'inici de l'estudi i no van avaluar el rendiment cognitiu basal dels pacients per mitjà d'una prova neuropsicològica inicial, sent impossible conèixer si les dades estan esbiaixades. Una altra limitació està relacionada amb l'adequació del seguiment de les cohorts ja que alguns estudis van perdre més del 50% dels participants durant el període de seguiment.

Després d'avaluar els dotze estudis seleccionats per a la síntesi qualitativa, es conclou que l'evidència recolza el fet que el deteriorament cognitiu és una complicació freqüent i greu, que impacta negativament en la qualitat de vida a llarg termini dels supervivents de l'UCI amb independència de la malaltia crítica que propicia el seu ingrés. Els pacients tendeixen a desenvolupar una disfunció cognitiva global que afecta diferents dominis de manera que els esforços s'haurien de dirigir per igual a les diferents funcions cognitives. A causa de la gran variabilitat entre pacients cal partir d'una valoració específica per a cada persona. És imprescindible comptar amb estratègies per detectar, reduir i millorar les possibles seqüeles cognitives, a conseqüència del nombre creixent de pacients que sobreviuen a l'UCI cada any. És important distingir, en l'estudi dels factors de risc per al dèficit cognitiu, entre factors de risc no modificables (edat avançada, comorbiditats, baix nivell educatiu, gravetat de la malaltia, factors socioeconòmics, desocupació prèvia a l'ingrés, etc) i modificables (delirium, hiperglucèmia, hipoxèmia, hipotensió, mobilització activa tardana, durada de la febre alta (>39°C), baix recompte de leucòcits, tractament amb quinolones, durada de la intubació, longitud de l'estada a l'UCI, etc). El focus s'hauria de centrar en aquest últim grup, ja que és sobre ells que es pot intervenir a l'UCI per evitar-ne l'aparició de manera que la seva exploració és especialment important per tal d'identificar objectius per a possibles estratègies preventives. Un primer pas es podria encaminar en la prevenció del delirium pels alts costos hospitalaris que suposa, l'elevada prevalença entre pacients i l'estreta associació amb el deteriorament cognitiu. Amb tot, és necessari més recerca científica que permeti conceptualitzar els potencials factors de risc i mecanismes que s'han identificat a través dels estudis.

5. Referències bibliogràfiques

- Calsavara, A. J. C., Costa, P. A., Nobre, V., & Teixeira, A. L. (2018). Factors Associated with Short and Long Term Cognitive Changes in Patients with Sepsis. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22754-3>
- Desai, S. v., Law, T. J., & Needham, D. M. (2011). Long-term complications of critical care. In *Critical Care Medicine* (Vol. 39, Issue 2, pp. 371–379). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5>
- Estrup, S., Kjer, C. K. W., Vilhelmsen, F., Poulsen, L. M., Gøgenur, I., & Mathiesen, O. (2018). Cognitive Function 3 and 12 Months After ICU Discharge-A Prospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 46(12), e1121–e1127. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003391>
- Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., Hughes, C. G., Chandrasekhar, R., Pun, B. T., Boehm, L. M., Elstad, M. R., Goodman, R. B., Bernard, G. R., Dittus, R. S., & Ely, E. W. (2018). Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6)
- Guerra, C., Linde-Zwirble, W. T., & Wunsch, H. (2012). Risk factors for dementia after critical illness in elderly medicare beneficiaries. *Critical Care*, 16(6). <https://doi.org/10.1186/cc11901>
- Haddad, D. N., Mart, M. F., Wang, L., Lindsell, C. J., Raman, R., Nordness, M. F., Sharp, K. W., Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Ely, E. W., & Patel, M. B. (2020). Socioeconomic Factors and Intensive Care Unit-Related Cognitive Impairment. *Annals of Surgery*, 272(4), 596–602. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004377>
- Hopkins, R. O., Suchyta, M. R., Snow, G. L., Jephson, A., Weaver, L. K., & Orme, J. F. (2010). Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain Injury*, 24(12), 1478–1484. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.506861>
- Inoue, S., Hatakeyama, J., Kondo, Y., Hifumi, T., Sakuramoto, H., Kawasaki, T., Taito, S., Nakamura, K., Unoki, T., Kawai, Y., Kenmotsu, Y., Saito, M., Yamakawa, K., & Nishida, O. (2019). Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Medicine & Surgery*, 6(3), 233–246. <https://doi.org/10.1002/ams2.415>
- Ko, R. E., Kang, D., Park, H., Cho, J., Suh, G. Y., & Chung, C. R. (2022). Association between the presence of delirium during intensive care unit admission and cognitive impairment or psychiatric problems: the Korean ICU National Data Study. *Journal of Intensive Care*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00598-4>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and

- meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Mitchell, M. L., Shum, D. H. K., Mihala, G., Murfield, J. E., & Aitken, L. M. (2018). Long-term cognitive impairment and delirium in intensive care: A prospective cohort study. *Australian Critical Care*, 31(4), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2017.07.002>
- Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T., Brummel, N. E., Hughes, C. G., Vasilevskis, E. E., Shintani, A. K., Moons, K. G., Geevarghese, S. K., Canonico, A., Hopkins, R. O., Bernard, G. R., Dittus, R. S., & Ely, E. W. (2013). Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306–1316. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301372>
- Sakuramoto, H., Subrina, J., Unoki, T., Mizutani, T., & Komatsu, H. (2015). Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment. A prospective cohort study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 31(4), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2015.01.001>
- Sakusic, A., Gajic, O., Singh, T. D., O'Horo, J. C., Jenkins, G., Wilson, G. A., Petersen, R., Fryer, J. D., Kashyap, R., & Rabinstein, A. A. (2018). Risk factors for persistent cognitive impairment after critical illness, nested case-control study. *Critical Care Medicine*, 46(12), 1977–1984. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003395>
- Sakusic, A., & Rabinstein, A. A. (2018). Cognitive outcomes after critical illness. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 24, Issue 5, pp. 410–414). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000527>
- Wells, G.A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M. & Tugwell, P. (2004). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses*. The Ottawa Hospital. Disponible a: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Wolters, A. E., Slooter, A. J. C., van der Kooij, A. W., & van Dijk, D. (2013). Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2013 39:3, 39(3), 376–386. <https://doi.org/10.1007/S00134-012-2784-9>
- Yao, L., Li, Y., Yin, R., Yang, L., Ding, N., Li, B., Shen, X., & Zhang, Z. (2021). Incidence and influencing factors of post-intensive care cognitive impairment. *Intensive and Critical Care Nursing*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2021.103106>