



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

**DISEÑO DE UNA PLATAFORMA DE
ESTIMULACIÓN NEUROCOGNITIVA PRECOZ
PARA EL PACIENTE CRÍTICO Y SU EFECTO
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

Marc Turon Viñas

Memoria presentada para la obtención del título de Doctor del programa de
doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Directora de tesis
Dra. Mercè Jodar Vicente

Bellaterra, agosto de 2016

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**



Diseño de una plataforma de estimulación neurocognitiva precoz para el paciente crítico y su efecto sobre el Sistema Nervioso Autónomo

Memoria presentada para la obtención del título de Doctor del programa de doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Esta tesis ha sido realizada en el Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I³PT) y en la Unidad de Cuidados Críticos del Hospital Parc Taulí de Sabadell, centro asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), bajo la dirección de la Dra. Mercè Jodar Vicente (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, UAB).

Marc Turon Viñas
Doctorando

Dra. Mercè Jodar Vicente
Directora y tutora de tesis

Bellaterra, agosto de 2016

Agradecimientos

Este ha sido un largo camino que no habría podido recorrer solo sin la ayuda de muchas personas, y por eso me gustaría agradecerlos. Aunque juraría que a todos los que lo habéis hecho posible os lo he recordado en algún momento, sabéis que tengo mala memoria. Así que por si me hubiera olvidado de alguien....

En primer lugar, gracias a mi directora de tesis, la dra. Mercè Jodar, por la disposición, los consejos profesionales (y personales) y la paciencia que ha debido tener conmigo estos años de tesis.

Al Lluís B. per la confiança que ha dipositat en mi des de que el conec, per la seva curiositat i per l'entusiasme contagiós que hi posa a l'hora de fer ciència.

A todos mis compañeros de investigación y de la UCI, sin los cuales este trabajo no habría podido realizarse: Sol, Fina, Gemma, Cande, Jaume, Víctor, Melcior, Laura.

A los compañeros de Zaragoza, muy especialmente a David y Raquel, por introducirme en el mundo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y atender en todo momento a mis preguntas por absurdas que fueran.

A la dirección de la UCI, al personal de enfermería y a los médicos que trabajáis cada día ahí, por vuestra colaboración y vuestra acogida.

A tota la meva família, que no és poca. Però sobretot als meus pares, pel vostre interès constant per la tesi i pel que faig, i per la gran virtut de saber quan era millor no preguntar i evitar el tema.

Eskerrik asko Ion, urte hauetan nigan sinisteagatik, aurrera jarraitzeko animatzeagatik eta beti nire arazoak entzuteko prest egoteagatik (baita zure gomendioengatik naiz eta batzuetan nik eskatuta ez izan).

A Gloria, per tutto. Per rendermi la vita piú facile e anche piú felice in questi ultimi mesi. E per la tua parmigiana. Soprattutto per la parmigiana.

A todos mis amigos, por escucharme, por animarme, por vuestro humor y por vuestra insistencia en no dejar que esta tesis acabara con mi vida social: Claudia, Javier, Raül, Jose, Cris, Tania, Maria, Santi, Ester, Leo, Marga, Ainara, Silvia, Anna C., Alba, Anna S., Laura, Vero y tantos otros.

A Carmen Gomar, por dar voz a *Ava*.

Por último, a todos los pacientes y familiares, que a pesar de encontrarse en momentos difíciles, se prestaron voluntarios para participar en este proyecto.

MARCO GENERAL DEL PROYECTO

Un gran porcentaje de pacientes que sobreviven a un episodio de enfermedad crítica presenta alteraciones cerebrales que van más allá de las propias de la enfermedad que ha provocado su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Como resultado de esta disfunción cerebral, al alta y a largo plazo, se observan secuelas neurocognitivas que dificultan el retorno a la vida diaria, suponen un incremento de los costes humanos y económicos asociados a su tratamiento, y tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. A pesar de conocerse las consecuencias de estas secuelas neurocognitivas, el tratamiento de estos déficits raramente tiene lugar después de un episodio de enfermedad crítica.

Por lo tanto, de la necesidad de reducir la morbilidad neurocognitiva en los supervivientes de enfermedades críticas, se propuso el desarrollo de una intervención basada en la estimulación neurocognitiva a los pacientes ingresados en el servicio de medicina intensiva del hospital Parc Taulí de Sabadell. El proyecto ENRIC (del inglés, Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care) se inició el año 2012 con el desarrollo de un programa de estimulación neurocognitiva diseñado específicamente para los pacientes críticos y adaptado a sus características. El proyecto ha podido llevarse a cabo gracias a la concesión de una beca de la Fundació La Marató de TV3 (REF. 181/U/2011), a la financiación de grupos CIBER-BBN-CIBERES-SEPAR para proyectos colaborativos multidisciplinares de transferencia tecnológica (REF. ESI5PINT007), y a una ayuda de la 16ª Convocatoria de Becas de Investigación de la Corporació Sanitària Parc Taulí (REF. CIR2014/028). Actualmente el proyecto ENRIC se encuentra en su última fase de evaluación de la eficacia de la intervención en la mejora neurocognitiva a corto y largo plazo de una muestra de pacientes críticos.

Paralelamente la plataforma de estimulación neurocognitiva para pacientes críticos ENRIC se encuentra en fase de comercialización y explotación comercial, gracias a

la concesión de una ayuda para la elaboración de un estudio de viabilidad técnica y financiera (REF. 18-00000873-15) de la Fundación para la Innovación y Prospectiva en Salud en España (FIPSE) y ha sido un proyecto seleccionado para el programa de *mentoring and connections for emerging innovation leaders* IDEA² Global del Massachusetts Institute of Technology (MIT; Cambridge, Massachusetts, USA), cuyo objetivo es potenciar las tecnologías médicas y sanitarias más innovadoras y a sus impulsores, para convertir sus ideas en productos y servicios que tengan un impacto real en el cuidado de la salud.

El proyecto ENRIC se encuentra registrado en clinicaltrials.gov bajo la referencia NCT02078206.

Resumen

Los importantes avances en el tratamiento de los pacientes críticos durante la última década han supuesto un incremento significativo en los índices de supervivencia. Sin embargo, datos recientes indican que un importante número de pacientes que sobreviven a un episodio de enfermedad crítica presenta secuelas neurocognitivas que persisten durante meses y años después del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los déficits neurocognitivos afectan al menos un tercio de los supervivientes de enfermedades críticas en una magnitud similar a la demencia de grado leve-moderado. Las consecuencias de estos déficits a largo plazo impactan negativamente sobre la funcionalidad y calidad de vida de pacientes y familiares, contribuyen a disminuir la capacidad para la realización de actividades de la vida diaria, incrementan los costes médicos, dificultan el retorno del paciente a su vida social y laboral, y suponen un problema económico, debido a la gran cantidad de recursos que deben destinarse para compensar las situaciones de dependencia de los supervivientes. A pesar de que las consecuencias de estos déficits neurocognitivos puedan resultar devastadores para los pacientes que los sufren, la rehabilitación y posterior tratamiento raramente tiene lugar después del ingreso en la UCI.

De entre todos los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar el desarrollo de déficits neurocognitivos en los pacientes críticos, la deficiencia colinérgica parece jugar un rol importante. El déficit de acetilcolina central se produciría a consecuencia de una alteración en la liberación y síntesis de acetilcolina debido a una serie de factores de riesgo que confluyen en el paciente crítico -bien sea relacionados con la propia enfermedad crítica o con las pautas de manejo- y contribuiría a un pobre control colinérgico de la inflamación. Datos recientes apuntarían a la posibilidad que la disfunción neurocognitiva en los pacientes supervivientes de un episodio de enfermedad crítica resultara de las consecuencias de una reducida disponibilidad colinérgica, así como

a una excesiva respuesta neuroinflamatoria. Por todo esto, nuestra hipótesis inicial planteaba la posibilidad que las estrategias terapéuticas que tengan por objetivo la modulación de la señal colinérgica anti-inflamatoria, a través de la estimulación de estructuras cerebrales superiores –específicamente regiones prefrontales– involucradas en el circuito neural de la respuesta inmune inflamatoria, puedan tener el potencial de prevenir y tratar la disfunción neurocognitiva a corto y largo plazo de los supervivientes de enfermedades críticas.

Este proyecto de tesis describe el diseño y desarrollo de una innovadora intervención en estimulación neurocognitiva precoz basada en nuevas tecnologías para el paciente crítico (el protocolo ENRIC, del inglés Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care). En segundo lugar se llevó a cabo una prueba de concepto en una muestra de pacientes críticos con el objetivo de evaluar la viabilidad, seguridad e idoneidad de esta nueva intervención. Por último, también se exploró el efecto de la estimulación neurocognitiva precoz dirigida a aumentar la activación de áreas prefrontales, sobre la modulación del tono vagal. Los resultados conseguidos en este proyecto de tesis suponen el primer paso en la implementación de intervenciones en pacientes críticos a gran escala, con el objetivo de evaluar la eficacia de las intervenciones neurocognitivas precoces durante la estancia en la UCI.

Abstract

Important advances in the treatment of critically ill patients over the last decade have result in an increase in the proportion of patients surviving an episode of critical illness. There is growing evidence that critical illness often results in significant long-term morbidities. Consequently, patients in Intensive Care Units (ICUs) suffer from neurocognitive impairments that may persist for years after hospital discharge. Neurocognitive impairments affect at least one third of ICU survivors in a magnitude similar to mild-moderate dementia. Consequences of these long-term neurocognitive impairments are far-reaching and adversely impact on patients' life, contributing to impaired ability to perform activities of daily living, to decreased quality. These neurocognitive impairments generate not only social and health repercussions for ICU survivors, but also economic concerns because of a great resource use after critical illness in order to compensate dependency situations. Although neurocognitive impairments are generally long-lasting and devastating for survivors, rehabilitation rarely occurs after critical illness.

Among various pathophysiological mechanisms proposed to explain neurocognitive impairments in critically ill patients, cholinergic deficiency seems one of the most viable to explain the development of long-term sequelae. Central cholinergic deficiency results from altered acetylcholine release and synthesis from both numerous risk factors derived from the critical illness and the clinical management, and contributes to an exaggerated neuroinflammatory process due to a poor cholinergic control of inflammation. Recent data point to the possibility that neurocognitive dysfunction in patients surviving an episode of critical illness is due both to the consequences of a reduced cholinergic availability, as an exaggerated neuroinflammatory response. Our initial hypothesis was that therapeutic strategies aimed to modulate the cholinergic anti-inflammatory signal, through the stimulation of upper brain areas -specifically prefrontal

region- involved in the neural circuit of immune response of inflammation, may have the potential of prevent and treat the short-and long-term neurocognitive dysfunction of patients surviving an episode of critical illness.

This thesis describes the design and development of a novel intervention of early neurocognitive stimulation based on new technologies for patients who are critically ill (the Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care, ENRIC protocol). Secondly, a Proof of Concept was carried out in a sample of critically ill patients, aimed to assess the feasibility, safety and suitability of this new intervention. Ultimately, the effect of the early neurocognitive stimulation targeted to enhance prefrontal activation over the modulation of vagal tone was explored. The results achieved on this thesis represent the first stage in implementing such an intervention on a larger scale of a sample of critically ill patients addressed to evaluate the efficacy of neurocognitive interventions early during ICU.

Contenidos

Capítulo 1. Introducción.....	3
1.1. Prevalencia del déficit neurocognitivo en el paciente crítico.....	5
1.2. Factores de riesgo de los déficits cognitivos en el paciente crítico.....	15
1.3. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los factores de riesgo para el déficit neurocognitivo en el paciente crítico.....	26
1.4. El Sistema Nervioso Autónomo y el papel de la acetilcolina en el reflejo inflamatorio: la vía colinérgica anti-inflamatoria.....	31
1.5. El circuito neural de la vía colinérgica anti-inflamatoria.....	35
1.6. La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca como marcador subrogado del tono vagal.....	38
1.7. Relación entre VFC y actividad en el córtex prefrontal: funciones atencionales y funciones ejecutivas.....	43
1.8. Rehabilitación cognitiva en el paciente crítico.....	44
1.9. Conclusiones del marco teórico y supuestos básicos.....	46
Capítulo 2. Hipótesis y objetivos.....	51
2.1. Hipótesis principal.....	51
2.2. Hipótesis específicas.....	51
2.3. Objetivo principal.....	53
2.4. Objetivos específicos.....	53
Capítulo 3. Metodología.....	57
3.1. Diseño del programa de estimulación neurocognitiva precoz para el paciente crítico.....	57

3.2. Prueba de concepto.....	62
3.3. Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	67
Capítulo 4. Resultados.....	71
4.1. Viabilidad de la intervención neurocognitiva.....	74
4.2. Seguridad de la intervención neurocognitiva.....	75
4.3. Tolerabilidad de la intervención neurocognitiva.....	77
4.4. Idoneidad de los ejercicios cognitivos para la estimulación de áreas prefrontales en términos de reactividad del SNA.....	79
4.5. Efecto inmediato de la estimulación neurocognitiva sobre el SNA.....	81
Capítulo 5. Discusión general.....	87
5.1. Limitaciones del estudio.....	99
5.2. Líneas de investigación futuras.....	101
Capítulo 6. Conclusiones.....	107
Referencias.....	113
Anexo i.....	150
Artículo 1.....	154
Artículo 2.....	158
Artículo 3.....	192
Anexo ii.....	219
Protocolo de ensayo clínico.....	221
Anexo iii.....	227
Listado de acrónimos y abreviaturas.....	231

Listado de tablas

TABLA 1.1. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados.....	7-13
TABLA 4.1. Característica clínicas y sociodemográficas de la muestra.....	73
TABLA 4.2a. Valores fisiológicos durante el periodo basal, durante el periodo de sesión y sesión.....	76
TABLA 4.2b. Valores fisiológicos durante el periodo basal, durante el periodo de sesión y durante la post-sesión.....	76
TABLA 4.3. Análisis de la potencia espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las sesiones y los periodos basales.....	80
TABLA 4.4. Valores de LFn y HF durante el periodo basal, durante la sesión y el periodo post-sesión.....	82
TABLA 4.5. Comparación inter-grupo entre pacientes con y sin delirium para los cambios en LFn y HF.....	82
TABLA 4.6. Comparación inter-grupo entre pacientes con y sin MV para los cambios en LFn y HF.....	83

Listado de figuras

FIGURA 11. Factores de riesgo para la disfunción neurocognitiva durante la enfermedad crítica.....	16
FIGURA 12. Modelo de la deficiencia colinérgica de los déficits neurocognitivos en el paciente crítico.....	28
FIGURA 13. Modelo esquemático del reflejo inflamatorio.....	33
FIGURA 14. Esquema sobre el control prefrontal en la activación simpática y la supresión parasimpática.....	36
FIGURA 15. Gráfico de ejemplo de la señal normal de ECG.....	39
FIGURA 16. Gráfico de ejemplo de análisis de la densidad espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	41
FIGURA 3.1. Diagrama de planificación de las sesiones de estimulación neurocognitiva.....	61
FIGURA 4.1. Diagrama de flujo de inclusión de la muestra en la prueba de concepto.....	72
FIGURA 4.2. Distribución del tiempo (en %) de los ejercicios de estimulación neurocognitiva para cada una de las 5 primeras sesiones de tratamiento.....	78

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

Introducción

Los importantes avances en el tratamiento de los pacientes críticos durante la última década han supuesto un incremento significativo en los índices de supervivencia (Wolters et al., 2013; Wilcox et al., 2013). Sin embargo, datos recientes indican que un importante número de pacientes que sobreviven a un episodio de enfermedad crítica presenta secuelas físicas, neurocognitivas y psicopatológicas que persisten durante meses (Jackson et al., 2003; Sukantarat et al., 2005; Jones et al., 2006; Mikkelsen et al., 2012; Pandharipande et al., 2013) y años después del ingreso en la UCI (Rotenhausler et al., 2001; Hopkins, et al., 2005; Larson et al., 2007; de Rooij et al., 2008; Mikkelsen et al., 2009; Hopkins, 2013).

Para los pacientes que sobreviven a la enfermedad, la hospitalización en UCI supone el inicio de una nueva etapa que emerge con nuevas dificultades y limitaciones. Los datos sugieren que entre el 85% y el 90% de los supervivientes de UCI sufren un estado de debilidad persistente, entre el 50% y el 70% presenta dificultades en las actividades de la vida diaria, entre el 30% y el 80% presenta déficit neurocognitivo y más de un 50% manifiesta comorbilidad psiquiátrica (Karnatovskaia et al., 2015).

El sistema nervioso central (SNC) y sus disfunciones constituyen el campo menos estudiado dentro de las secuelas que presentan los supervivientes de enfermedades críticas, aun cuando las investigaciones más recientes apuntan a una alta prevalencia de déficit neurocognitivo entre los pacientes críticos y a la necesidad de reducir la comorbilidad neurológica en estos pacientes (Hopkins and Jackson, 2009).

Los déficits neurocognitivos afectan al menos a un tercio de los supervivientes en una magnitud similar a la de las demencias leves-moderadas (Jackson et al. 2003) y son particularmente pronunciados en relación a las funciones mnésicas, a las funciones ejecutivas, a la atención y a la velocidad de procesamiento (Hopkins et al. 1999; Jackson et al. 2003; Hopkins et al. 2004; Hopkins et al. 2005; Sukantarat et al. 2005; Jones et al. 2006; Mikkelsen et al. 2009; Duning et al. 2010; Mikkelsen et al. 2012; Woon et al. 2012; Pandharipande et al. 2013). Las consecuencias de estos déficits a largo plazo impactan negativamente sobre la funcionalidad y calidad de vida de pacientes y familiares, contribuyen a disminuir la capacidad para la realización de actividades de la vida diaria, incrementan los costes médicos y dificultan el retorno del paciente a su vida social y laboral (Hopkins et al. 2004; Hopkins et al. 2005, Hopkins and Jackson 2006; Herridge et al. 2011). Sin embargo, estas secuelas neurocognitivas no sólo generan un problema sociosanitario en el paciente y sus familiares, sino también económico, debido a la gran cantidad de recursos que deben destinarse para compensar las situaciones de dependencia de los supervivientes (Unroe et al., 2010).

A pesar de conocerse que las consecuencias de las secuelas neurocognitivas pueden resultar a menudo devastadoras y duraderas para los supervivientes, el tratamiento de estos déficits mediante intervenciones de rehabilitación cognitiva raramente tiene lugar después de un episodio de enfermedad crítica.

1.1. Prevalencia del déficit neurocognitivo en el paciente crítico

Con el objetivo de estimar la prevalencia de déficit neurocognitivo en los pacientes críticos se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed.gov (US National Library of Medicine -National Institutes of Health-) de todos los estudios transversales, prospectivos y retrospectivos que evaluaban la función cognitiva de pacientes tras su estancia en la UCI, usando términos de búsqueda relacionados con “cognición”, “funciones cognitivas”, “déficit cognitivo”, “enfermedad crítica” y “UCI”. Se incluyeron todos aquellos estudios realizados con población adulta y con seguimiento después del alta hospitalaria. Aquellos estudios que incluían pacientes con daño cerebral, fallo o enfermedad cardíaca antes del ingreso en la UCI fueron excluidos. La tabla 1 resume los datos de los 22 estudios existentes hasta la fecha que han informado sobre prevalencia e incidencia de déficits cognitivos después de la enfermedad crítica.

Analizando los diferentes estudios, resulta difícil estimar si estos déficits representan una nueva secuela relacionada con la enfermedad crítica o si por el contrario se deben a un empeoramiento de déficits previos, ya que la mayoría de estudios no disponen de los datos sobre el funcionamiento premórbido de los pacientes. Únicamente en los estudios de Ehlenbach et al. (2010) e Iwashyna et al. (2010), los autores se aseguraron de que los pacientes incluidos no presentaran déficit cognitivo basal. Mientras que en el resto de estudios, la edad media de los supervivientes (~57.3 años) sugiere una baja probabilidad de demencia o déficit cognitivo previo a la hospitalización. La variabilidad entre las poblaciones de estudio, las diversas definiciones de “déficit cognitivo”, la utilización de diferentes tests y pruebas neuropsicológicas y los diferentes tiempos de seguimiento hacen difícil la comparación de los estudios entre sí. A lo largo de los 22 estudios, la población abarca pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en 7 de los estudios, pacientes ingresados en UCIs médicas en 5 de los estudios (de los cuales sólo en 4 se incluyeron pacientes ventilados mecánicamente), pacientes mixtos de UCIs médicas y quirúrgicas en 4 estudios (de los cuales sólo en 1 se incluyeron pacientes con ventilación mecánica), pacientes quirúrgicos en 2 de los estudios, pacientes

con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 1 estudio, pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA) en sólo 1 estudio y pacientes de hospitalización general en 1 estudio.

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de deficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Hopkins et al. 1999	SDRA	55	45.5 ± 16.0 (16-78) ^a	Alta hospitalaria	NI	Déficit en al menos 1 función cognitiva, incluyendo memoria, atención, concentración y/o pérdida de la función cognitiva global (100%)	Hipoxemia
				12		Déficit en al menos 1 función cognitiva, incluyendo memoria, atención o concentración (78%); velocidad procesamiento información (48%)	
Rothenhausler et al. 2001	SDRA	46	41.5 ± 14.7 ^a	72	Valores normativos poblacionales	Déficit cognitivo (24%)	Ninguno
Ambrosino et al. 2002	EPOC	63	68 ± 7 ^a	Alta hospitalaria	Puntuación MMSE ≤ 24	Déficit cognitivo (39%)	Ninguno
				3	Puntuación MMSE ≤ 24	Déficit cognitivo (8%)	
				6	Puntuación MMSE ≤ 24	Déficit cognitivo (17%)	
Jackson et al. 2003	Pacientes UCI ventilados mecánicamente	41	53.2 ± 15.3 ^a	6	≥2 tests ≥ 2 DE o ≥3 tests ≥ 1.5 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Velocidad psicomotora; memoria visual; memoria de trabajo; fluencia verbal; funciones visuoestructurivas (32%)	NI

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de déficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Hopkins et al. 2004	SDRA	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	Alta hospitalaria	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento (73%)	Ninguno
				12	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento (46%)	
Sukantarat et al. 2005	Pacientes UCI médica	51	59.5 (26-82) ^b	3	1 test ≤ percentil 5 del grupo normativo	Funciones ejecutivas (55%)	NI
					2 test ≤ percentil 5 del grupo normativo	Funciones ejecutivas (35%)	
				9	1 test ≤ percentil 5 del grupo normativo	Funciones ejecutivas (27%)	
					2 test ≤ percentil 5 del grupo normativo	Funciones ejecutivas (4%)	
Hopkins et al. 2005	SDRA	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	Alta hospitalaria	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Memoria verbal y visual; atención; funciones ejecutivas (73%)	Hipoxemia; hipotensión (sólo para memoria)
				12	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Memoria verbal; atención; funciones ejecutivas (46%)	Hipotensión (sólo para memoria)
				24	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de los valores normativos poblacionales	Memoria verbal; atención; funciones ejecutivas (47%)	Ninguno

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de deficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Jones et al. 2006	Pacientes ventilados mecánicamente sin delirium de UCI médica	30	54 (18-78) ^b	En UCI	Puntuaciones \leq percentil 25 de grupo control apareado	Memoria (66.7%); funciones ejecutivas (27%)	Duración estancia UCI y hospitalaria (sólo para funciones ejecutivas); gravedad APACHE-II (sólo para memoria)
				Alta UCI	Puntuaciones \leq percentil 25 de grupo control apareado	Memoria (50%); funciones ejecutivas (20%)	Gravedad APACHE-II (sólo para memoria)
				2	Puntuaciones \leq percentil 25 de grupo control apareado	Memoria (31%); funciones ejecutivas (50%)	Ninguno
Larson et al. 2007	SDRA	70	45.3 \pm 16.3 (16-77) ^a	Alta hospitalaria	≥ 2 tests > 1.5 DE o 1 test > 2 DE por debajo de la media	Secuelas cognitivas (71%)	
				12	≥ 2 tests > 1.5 DE o 1 test > 2 DE por debajo de la media	Secuelas cognitivas (46%)	NI
				24	≥ 2 tests > 1.5 DE o 1 test > 2 DE por debajo de la media	Secuelas cognitivas (44%)	

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de déficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
De Rooij et al. 2008	Supervivientes UCI médica y quirúrgica	204	Grupo cirugía planeada 81.1 ± 1.98 ^a	44.4 (12-70.8)	Déficit cognitivo grave: IQCODE-SF ≥ 3.9 Déficit cognitivo leve: IQCODE-SF ≥ 3.1 < 3.9 No déficit cognitivo: IQCODE-SF < 3.1	Déficit cognitivo leve (56%) Déficit cognitivo grave (17%)	Ninguno
			Grupo cirugía no planeada 83.3 ± 3.1 ^a				
			Grupo UCI médica 82.7 ± 2.9 ^a				
Mikkelsen et al. 2009	SDRA	79	43.3 ± 12.7 ^a	27.6 (35.2)	≥2 tests ≥ 1 DE o ≥1 test ≥1.5 DE por debajo de la media	Memoria verbal corto plazo (24%); funciones ejecutivas - inhibición- (29%)	NI
Girard et al. 2010	Pacientes UCI ventilados mecánicamente	126	61 (47-71) ^b	3	2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥2 DE por debajo de la media (leve)	Disfunción cognitiva general (79%)	Delirium
				12	≥3 tests ≥ 1.5 SD o ≥2 tests ≥2 DS por debajo de la media (grave) 2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥2 DE por debajo de la media (leve)	Disfunción cognitiva general (71%)	

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de déficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Duning et al. 2010	Pacientes UCI quirúrgicos	74	66.3 ± 1.3 ^a	Mínimo de 12 meses después alta UCI	Valores normativos poblacionales	Habilidades visuoespaciales; memoria visual	Hipoglucemia
Hopkins et al. 2010	SDRA	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	12	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de la media normativa poblacional	Disfunción cognitiva general (46%)	Hiperoglucemia, duración estancia UCI, ventilación mecánica
Jackson et al. 2010	Pacientes UCI ventilados mecánicamente	180	Grupo Awakening&Breathing 65 (53-73) ^b	3	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de la media normativa poblacional	Disfunción cognitiva general (79%)	Ventilación mecánica
			Grupo control 68 (56-76) ^b	12	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de la media normativa poblacional	Disfunción cognitiva general (71%)	
Iwashyna et al. 2010	Cohorte de pacientes hospitalizados ≥50 años	1194	Grupo funcional 75.8 ± 7.5 ^a Grupo limitación funcional leve-moderada 76.7 ± 9.5 ^a Grupo limitación funcional grave 79.1 ± 9.6 ^a	Prospectivo durante 1998-2006 Valoraciones cada 2 años	NI	Riesgo aumentado para el déficit cognitivo moderado-a-grave tras hospitalización con sepsis (OR 3.34; 95% IC, 1.53-7.25) comparado con hospitalizaciones sin sepsis (OR 1.15; 95% IC, 0.80-1.67) a valor $p=.01$	Sepsis

TABLA 11. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de déficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Ehlenbach et al. 2010	Cohorte de individuos ≥ 65 años sin demencia	2929	Grupo no hospitalizaciones 74.6 \pm 6.0 ^a 1 o >1 hospitalizaciones no-UCI 75.4 \pm 6.2 ^a 1 o >1 hospitalizaciones UCI 75.4 \pm 6.6 ^a	Prospectivo durante 1994-2007 Valoraciones cada 2 años	Criterios de demencia DSM-IV	Aumento en la incidencia de demencia después de una hospitalización no-UCI (HR 1.4; 95% IC, 1.1-1.7; p=.001) y tras una hospitalización en UCI (HR 2.3 95% IC, 0.9-5.7; p=.09).	Hospitalización
Torgersen et al. 2011	Paciente UCI médica	55	51.3 \pm 16.2 (18-77) ^a	3 12	≥ 3 tests ≥ 1.5 DE o ≥ 2 tests ≥ 2 DE por debajo de la media ≥ 3 tests ≥ 1.5 DE o ≥ 2 tests ≥ 2 DE por debajo de la media	Disfunción cognitiva general (11%) Disfunción cognitiva general (10%)	NI
Mikkelsen et al. 2012	Supervivientes de LPA	213	49 (40-58) ^b	12	≥ 2 DE por debajo de la media normativa poblacional	Memoria (13%) fluencia verbal (16%) funciones ejecutivas (49%)	Hipoxemia

TABLA 1.1. Resumen de los estudios de prevalencia del déficit cognitivo y factores de riesgo asociados (cont.)

Estudio	Muestra	N	Edad*	Duración seguimiento (meses)	Definición de déficit cognitivo	Déficit cognitivo encontrado	Factores de riesgo
Woon et al. 2012	Pacientes UCI ventilados mecánicamente	70	54.4 ± 17.3 (21-85) ^a	Alta hospitalaria	MMSE < 24; Recuerdo recall ≤ 2 palabras en Mini-Cog; puntuación anormal dibujo del reloj	MMSE alterado (64%) Mini-Cog alterado (45%)	NI
				6	≥2 tests ≥ 1.5 DE o 1 test ≥ 2 DE por debajo de la media normativa poblacional	Memoria (38%); funciones ejecutivas (36%); lenguaje (17%); atención (8%); velocidad de procesamiento (1%)	
Guerra et al. 2012	Supervivientes UCI	25368	76.6 ± 6.8 ^a	36	Diagnóstico de demencia (ICD-9-CM códigos: 290.0 a 290.4, 294.0, 294.1, 294.8, 331.0, 331.1, 331.2, 331.7, 797.X)	Presencia de demencia (18%)	Sepsis, fallo agudo renal, disfunción neurológica aguda
Pandharipande et al. 2013	Paciente UCI médica y quirúrgica	821	61 (51-71) ^b	3	≤ 1.5 DE RBANS	Memoria inmediata y diferida, atención, lenguaje, y funciones visuoespaciales (40%)	Delirium
					≤ 2 DE RBANS	Memoria inmediata y diferida, atención, lenguaje, y funciones visuoespaciales (26%)	
					≤ 1.5 DE RBANS	Memoria inmediata y diferida, atención, lenguaje, y funciones visuoespaciales (34%)	
					≤ 2 DE RBANS	Memoria inmediata y diferida, atención, lenguaje, y funciones visuoespaciales (24%)	

*= Edad tal y como está especificada en el original; ^a=Valores expresados como media ± DS (rangos si están disponibles); ^b= Valores expresados como mediana (rango intercuartílico).
 APACHE-II= Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II; DE=Desviación Estándar; DSM-IV= Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders; EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IQCODE-SF= Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Short Form; MMSE= Mini-Mental State Examination; NI= No Informado (en el original); RBANS= Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SDR= Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; UCI=Unidad de Cuidados Intensivos;

Según los datos aportados por los estudios, los déficits cognitivos persisten durante meses (Pandharipande et al., 2013; Jackson et al., 2003; Sukantarat et al., 2005; Jones et al., 2006; Mikkelsen et al., 2012) hasta años tras el alta en la UCI (Rothenhäusler et al., 2001; Hopkins et al., 2005; Larson et al., 2007; de Rooij et al., 2008; Mikkelsen et al., 2009). Aunque se observa una tendencia a la mejora de dichas secuelas cognitivas durante los primeros meses (Larson et al., 2007), los déficits cognitivos residuales se cronifican después de los 12 meses tras del alta de UCI. La prevalencia del déficit cognitivo se ha estimado en un 78% en el momento del alta hospitalaria, un 47% después de 2 años y en un 25% después de los 6 años. Los datos sobre prevalencia resultan más bajos en aquellos estudios que utilizaron tests neuropsicológicos de cribado o cuestionarios, que en aquellos estudios que utilizaron baterías de tests más extensas. El Mini Mental State Examination (MMSE), el Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly-Short Form (IQCODE-SF), y baterías de tests restrictivas que solo ofrecen un sumatorio de puntuaciones pueden llegar a subestimar la prevalencia de déficits cognitivos aislados, por lo que la utilización de tests neuropsicológicos independientes, que evalúen un amplio espectro de funciones cognitivas sería más conveniente en estos casos. Además, el MMSE y el IQCODE-SF fueron diseñados para la detección de la demencia, por lo que déficits cognitivos por debajo del umbral de demencia probablemente sean subestimados.

Las secuelas neurocognitivas se presentan en una gran variedad de dominios cognitivos. Los déficits de memoria son los déficits más comunes (Pandharipande et al., 2013; Jackson et al., 2003; Jones et al., 2006; Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Mikkelsen et al., 2009; Hopkins et al., 2004; Duning et al., 2010; Woon et al., 2012), seguidos por déficits en funciones ejecutivas (Jackson et al., 2003; Sukantarat et al., 2005; Jones et al., 2006; Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Mikkelsen et al., 2009; Hopkins et al., 2004; Woon et al., 2012), un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (Jackson et al., 2003; Hopkins et al., 2004; Woon et al., 2012; Hopkins et al., 1999) y un déficit de atención (Pandharipande et al., 2013; Hopkins et al., 2005; Hopkins et al., 2004; Woon et al., 2012; Hopkins et al., 1999). Por último, es de destacar que al menos un tercio de los pacientes supervivientes de una enfermedad crítica desarrollan déficits cognitivos de magnitud similar a la demencia de grado leve-moderado (Jackson et al., 2003).

1.2. Factores de riesgo de los déficits cognitivos en el paciente crítico

La tabla 1.1 resume los factores de riesgo relacionados con los déficits neurocognitivos que se enumeran en los 22 estudios analizados. Sólo en un estudio se encontró una asociación entre déficit neurocognitivo al alta de UCI y gravedad de la enfermedad crítica (Jones et al. 2006). Sin embargo esta asociación desaparece en los resultados del seguimiento a los 2 meses. A pesar que la etiología de los déficits neurocognitivos es probablemente de origen multifactorial, y que varios de esos factores de riesgo aparecen en otros entornos médicos, en fases posteriores a la hospitalización en UCI, e incluso en otras poblaciones clínicas, un número significativo de estos factores convergen a la vez durante la enfermedad crítica, aumentando posiblemente la vulnerabilidad a las secuelas neurocognitivas a largo plazo. De manera similar, los factores que predisponen al déficit cognitivo, tales como la edad avanzada, presentar múltiples comorbilidades médicas y especialmente presentar déficits funcionales y cognitivos previos al episodio de enfermedad crítica, hacen al cerebro más vulnerable a cualquier tipo de lesión o disfunción, y han sido también relacionados con la disfunción cognitiva durante la enfermedad crítica (Zaal et al., 2015).

Aparte de los factores que predisponen al déficit cognitivo, comentados arriba, algunos factores de riesgo están directamente relacionados con la enfermedad crítica, por ejemplo, la presencia de *hipoxemia* (Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Hopkins et al., 1999), la *hipotensión* (Hopkins et al., 2005), la presencia de *sepsis y shock séptico* (Hopkins and Jackson, 2009; Guerra et al., 2012) y la *desregulación de los niveles de glucosa en sangre* (Duning et al., 2010; Hopkins et al., 2010). Por el contrario, otros de estos factores se relacionan directamente con el manejo de la enfermedad crítica, como serían la *exposición a fármacos sedantes y analgésicos* (Pandharipande et al., 2006; Riker et al., 2009; Mo and Zimmermann, 2013), la *ventilación mecánica* (Hopkins et al. 2010; Jackson et al., 2010), y *alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia* (Freedman et al., 2001). Finalmente, los niveles de *estrés* percibidos por los pacientes, la *duración de la estancia en la UCI* (Jones et al., 2006; Hopkins et al., 2010) y la presencia de *delirium o síndrome confusional* (Pandharipande et al., 2013; Girard et al., 2010) también han sido relacionados directa o indirectamente con las alteraciones cognitivas a largo plazo. La figura 1.1 muestra un

esquema de los diferentes factores de riesgo encontrados en la literatura que han sido asociados con los déficits cognitivos a corto y largo plazo en los pacientes críticos.

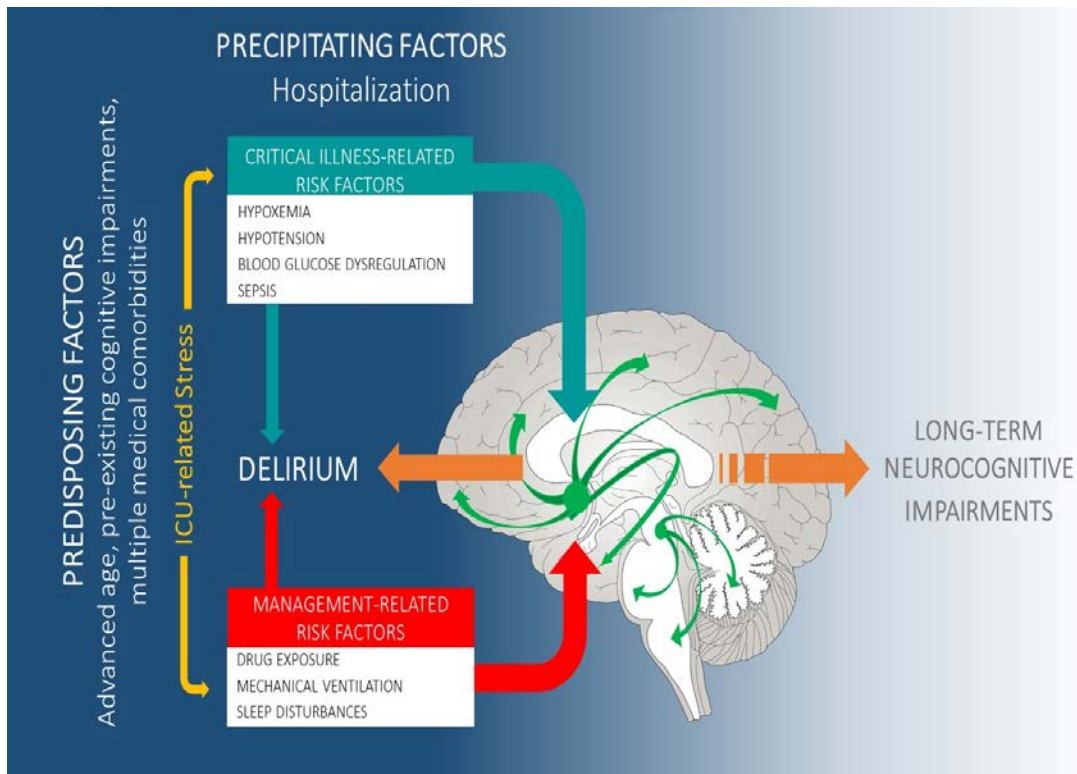


FIGURA 11. Factores de riesgo para la disfunción neurocognitiva durante la enfermedad crítica (de Turon et al., 2016)

Diversos factores relacionados con la enfermedad crítica y su manejo contribuyen de manera significativa al desarrollo de déficits neurocognitivos. La disponibilidad de acetilcolina es particularmente vulnerable a cambios en la homeostasis cerebral que se producen durante el episodio de enfermedad crítica. La deficiencia colinérgica se asocia con delirium en el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que a su vez se relaciona con los déficits neurocognitivos a largo plazo. El delirium puede ser el primer signo de desarrollo de la disfunción cerebral a largo plazo. Los factores que predisponen al delirium, como edad avanzada, múltiples comorbilidades médicas y, especialmente, déficits neurocognitivos pre-existentes, hacen al cerebro más vulnerable a cualquier tipo de daño y también han sido asociados con la disfunción neurocognitiva a largo plazo. El estrés en la UCI también es un importante factor de riesgo para los déficits neurocognitivos. Algunos factores de riesgo (i.e. ventilación mecánica y privación de sueño) pueden incrementar los niveles de estrés percibidos, y a la vez estar afectados negativamente por niveles de estrés altos. El estrés también modula otros factores de riesgo, p.e. la exposición a fármacos sedantes.

Algunas manifestaciones de alteraciones neurocognitivas emergen ya durante la fase aguda de la enfermedad. La más común, el *delirium*, o *síndrome confusional* se presenta en un 50-70% de los pacientes críticos (Thomason et al., 2005), aumentando en

un 60-80% en los pacientes críticos que son ventilados mecánicamente (Micek et al., 2005). El delirium es un cuadro de disfunción cerebral de inicio brusco, que cursa con fluctuaciones del estado de conciencia y de atención, junto con alteraciones en las funciones perceptivas, cognitivas y de conducta. El síndrome confusional no sólo se ha asociado independientemente al desarrollo de déficit neurocognitivo a largo plazo (Pandharipande et al., 2013), sino también a un peor pronóstico clínico, incluyendo tiempos más prolongados de ventilación mecánica, estancias en la UCI y en hospitalización más largas, un aumento de la mortalidad (Girard et al., 2010; Shehabi et al., 2010), así como a un incremento estimado del 39% de los costes en la UCI (Mildbrandt et al., 2004). La presencia de delirium se ha relacionado desde hace años a un patrón de disfunción cortical difusa en la señal del electroencefalograma, caracterizada por un enlentecimiento generalizado de las ondas y a la presencia de ondas theta y delta (Engel and Romano, 1959). En estudios neuroanatómicos, el delirium se ha asociado a una distribución bilateral de lesiones subcorticales con un predominio de lesiones isquémicas corticales en el hemisferio derecho (Trzepacz and van der Mast, 2002). En un pequeño estudio de casos de pacientes que sufrieron delirium durante la hospitalización se observó que el 75% de los pacientes mostraban hiperintensidades en la sustancia blanca en las imágenes de resonancia magnética, a pesar de no presentar lesiones isquémicas o hemorrágicas concurrentes (Morandi et al., 2010), lo que sugeriría un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Sharshar et al. 2007). Existe evidencia que el delirium involucra dos circuitos neurales, uno que comprende las vías de conexión entre el córtex prefrontal, el cíngulo anterior y los ganglios basales; y otro que incluye el circuito entre el lóbulo parietal y el tálamo (Durmer and Dinges, 2005), ya que mediante técnicas de neuroimagen se ha observado una superposición entre estas lesiones y las proyecciones colinérgicas córtico-subcorticales (Hshieh et al., 2008). En un estudio reciente de cohortes de pacientes con delirium, la duración prolongada del episodio de síndrome confusional se relacionó con un incremento del ratio ventrículo-cerebro - sugestivo de atrofia cerebral- al alta hospitalaria y a los 3 meses, con una mayor pérdida de volumen en el hipocampo y el lóbulo frontal superior (Gunther et al. 2012). Los pacientes de esta cohorte también fueron evaluados mediante imágenes de tractografía por tensor de difusión, observándose una asociación significativa entre la duración del

episodio de delirium y una reducida anisotropía fraccional –una medida de la integridad de la sustancia blanca– en la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso, así como en las áreas anteriores de la cápsula interna (Morandi et al., 2012). Los cambios en la sustancia blanca en estas vías de conexión se han asociado también a déficits neurocognitivos meses después del alta en la UCI (Morandi et al., 2012). A pesar que se ha establecido una relación entre la presencia de delirium y déficits neurocognitivos a largo plazo, e incluso demencia, la naturaleza de la relación causa-efecto aún no ha sido bien estudiada. Es sabido por ejemplo, que la presencia de demencia es un factor que predispone al inicio de un cuadro de delirium durante la hospitalización, y que prácticamente dos tercios de los casos de delirium ocurren en pacientes con diagnóstico de demencia (Inouye, 1997; Cole, 2004), lo que podría sugerir que la vulnerabilidad cerebral subyacente de los pacientes con demencia podría predisponer al desarrollo de un episodio de síndrome confusional como resultado de la enfermedad crítica y de las pautas farmacológicas. Ya sea el delirium la causa principal de los déficits neurocognitivos a largo plazo o si se trata de la primera manifestación en el continuo de la disfunción neurocognitiva a largo plazo es un interrogante que aún no ha podido ser aclarado.

La *hipoxemia* se ha asociado a un peor pronóstico cognitivo a largo plazo en 3 estudios (Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Hopkins et al., 1999). Numerosos trastornos pulmonares y extrapulmonares pueden predisponer a los pacientes a cuadros de LPA o SDRA. La fisiopatología de ambos cuadros incluye inflamación alveolar con infiltración neutrofílica pulmonar, liberación de citoquinas y alteraciones de la barrera alveolocapilar que incrementan la permeabilidad pulmonar. Todas estas condiciones contribuyen a una disminución del volumen pulmonar y a un deterioro en el intercambio gaseoso (Quilez et al., 2015). En estudios animales que modelan estados de hipoxemia e hipoxia se ha observado un incremento de la respuesta dopaminérgica, que secundariamente conlleva una inhibición de la liberación de acetilcolina (ACh) (Gumar, 2011). En humanos, los estados de hipoxemia han sido asociados con déficits de atención (Hopkins et al., 2005, Hopkins et al., 1999), déficit mnésico (Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Hopkins et al., 1999), enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (Hopkins et al., 1999) y una alteración en las funciones ejecutivas (Mikkelsen et al., 2012; Hopkins et al., 2005; Hopkins et al., 1999).

Por otro lado, los pacientes críticos están expuestos a presentar cuadros de **hipotensión** de intensidad y duración variables, causados por pérdidas hemáticas, el uso de ciertos fármacos y otros factores relacionados con la enfermedad crítica. A pesar que en la actualidad, la asociación entre un disminuido flujo sanguíneo cerebral y una reducida perfusión cerebral con déficits cognitivos en casos de ictus isquémicos o paros cardíacos se encuentra bien establecida, los efectos de la hipotensión sobre el funcionamiento cognitivo permanecen aún poco estudiados. Sólo unos pocos estudios han relacionado la hipotensión con una disminución en el rendimiento cognitivo, describiendo sobretodo déficits en atención y memoria (Duschek et al., 2005), y un enlentecimiento en los tiempos de reacción (Duschek et al., 2004). En un estudio de Duschek and Schandry (2004) se analizó una muestra de pacientes ingresados en servicios sociosanitarios y encontraron que la hipotensión esencial conllevaba un flujo cerebral disminuido en ambas ramas de la arteria cerebral media (ACM) comparado con el observado en sujetos controles normotensos. La perfusión en la ACM durante el desempeño de tareas cognitivas fue un 70% más grande en los controles que en los pacientes hipotensos. Asimismo los tiempos de reacción fueron más prolongados en los pacientes hipotensos y su velocidad de reacción correlacionó con el flujo sanguíneo cerebral. Los autores concluyeron que en los pacientes hipotensos el flujo cerebral era insuficiente para permitir que la perfusión cerebral se ajustara a las demandas cognitivas, conllevando posiblemente un inadecuado suministro metabólico. Considerando que la ACM abastece el lóbulo frontal, el lóbulo parietal, los córtex temporales, el estriado y la cápsula interna, y los déficits cognitivos en los pacientes hipotensos podrían explicarse por una baja presión sanguínea en estas áreas. Además, en un estudio reciente basado en un modelo de oclusión de la arteria carótida bilateral en ratas, los autores encontraron que la hipoperfusión cerebral conllevaba una disfunción colinérgica central (Xi et al., 2014). A pesar que la hipotensión transitoria difiere de los cuadros de hipotensión crónica, en un estudio con pacientes críticos se correlacionó la hipotensión transitoria con el déficit de memoria al alta hospitalaria y a los 2 años de seguimiento (Hopkins et al., 2005).

La **sepsis** es la primera causa de mortalidad en el paciente crítico, y se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de alteraciones cognitivas a corto y largo plazo. Más del 70% de los pacientes que presentan sepsis durante la hospitalización

presentan algún tipo de disfunción cerebral, como por ejemplo síndrome confusional (Lamar et al., 2011), y muchos de ellos nunca llegan a recuperarse completamente (Iwashyna et al., 2010). La sepsis conlleva una disfunción aguda del SNC y daño cerebral debido a un incremento en la permeabilidad secundaria a la ruptura de la barrera hematoencefálica (Widmann et al., 2014). El desarrollo de infecciones graves puede desencadenar una activación de la cascada inflamatoria que cursa mediante la liberación de citoquinas que pueden alcanzar el cerebro. En respuesta a la inflamación, el cerebro reacciona de manera selectiva haciendo disminuir el número de neuronas inmunoreactivas para la enzima colinacetyltransferasa, que resultan esenciales para la biosíntesis de ACh (Willard et al., 1999). Además, esta cascada inflamatoria puede llegar a modificar el flujo cerebral capilar, reduciendo la perfusión y el suministro de oxígeno y nutrientes a las células del SNC. La existencia de elevados niveles de mediadores inflamatorios -TNF- α , IL-1 y otras citoquinas- liberadas en respuesta a los lipopolisacáridos (LPS) -componentes de la pared bacteriana- pueden a su vez provocar coagulación intravascular diseminada, induciendo en última instancia lesión endotelial en los vasos sanguíneos (Goyette et al., 2004). También en sujetos sanos, los elevados niveles de citoquinas se han asociado con alteraciones en memoria (Reichenberg et al., 2001). Además, la prolongada exposición a LPS enlentece la transmisión sináptica y disminuye la excitabilidad de las neuronas piramidales en el hipocampo, como se ha podido observar en modelos *in vitro* (Hellstrom et al., 2005). En este sentido, estudios recientes han relacionado la existencia de lesiones en la sustancia blanca y la disminución del volumen del hipocampo con déficits a largo plazo en la memoria verbal y en la velocidad de procesamiento de la información en supervivientes de un episodio de sepsis (Sharshar et al., 2007; Semmler et al., 2013). Asimismo, dos estudios coinciden en afirmar que los episodios de sepsis grave incrementan el riesgo de desarrollar déficits *de novo* tanto cognitivos como funcionales persistentes (Iwashyna et al., 2010), e incluso de desarrollar cuadros de demencia (Guerra et al., 2012).

Estudios recientes con pacientes críticos también han asociado las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre con déficits cognitivos específicos (Duning et al., 2010; Hopkins et al., 2010). La **hipoglucemia** induce muerte neuronal en el hipocampo, en el córtex cerebral y en el estriado, debido a la excitotoxicidad secundaria al aumento en la

concentración de glutamato extracelular (Wieloch, 1985). Los estudios de neuroimagen han demostrado que las neuronas en el giro dentado del hipocampo (Bree et al., 2009), en el lóbulo temporal y en los ganglios basales (Suh et al., 2007) son más vulnerables a los efectos de la hipoglucemia que cualquier otra región cerebral. Los efectos de la hipoglucemia podrían explicar parcialmente los déficits específicos de los pacientes supervivientes de enfermedades críticas. Duning et al. (2010) describieron que los pacientes que experimentaron al menos un episodio hipoglucémico durante su estancia en la UCI presentaban más déficits visuoespaciales y de memoria no verbal que los pacientes que no experimentaron ningún episodio de hipoglucemia. La hipoglucemia puede inducir daño cerebral debido a la reducción en la disponibilidad de la ACh, en el sentido que la acetil coenzima A (acetil-CoA), un importante componente de la síntesis de ACh, es producida a partir de la degradación de la glucosa en el ciclo de Krebs (Hshieh et al., 2008).

También los cuadros de *hiperglucemia* son frecuentes y comunes en los pacientes críticos, contribuyen a un aumento en la morbi-mortalidad y podrían asimismo ser causa de déficits cognitivos a corto y largo plazo. La hiperglucemia (definida como glucosa >110mg/dL) exacerba el daño cerebral isquémico e hipóxico y se asocia con un peor pronóstico neurológico en los casos de patología vascular o traumatismos craneoencefálicos. Hopkins et al. (2005) encontraron que valores de glucosa superiores a 153mg/dL se asociaban a déficits visuoespaciales y de memoria visual, a un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento y déficit en las funciones ejecutivas un año después del alta hospitalaria en los pacientes críticos. La hiperglucemia puede inducir daño cerebral a través de la oclusión microvascular y de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas proinflamatorias. La hiperglucemia disminuye el flujo cerebral, altera el endotelio vascular, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e incrementa la liberación de neurotransmisores excitatorios, conduciendo a la excitotoxicidad y a la muerte neuronal (Herridge et al., 2008).

En otro orden de factores se encontrarían aquellos relacionados con el manejo del paciente y que pueden influir en el desarrollo de alteraciones. Los pacientes críticos reciben con frecuencia *fármacos sedantes y analgésicos* para el tratamiento del dolor y la reducción de la ansiedad en aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica o para

evitar la posible auto-extracción de drenajes, vías y otros dispositivos en pacientes que se encuentran agitados. Algunos fármacos comúnmente prescritos en UCI, especialmente las benzodiazepinas, y otros *fármacos con propiedades anticolinérgicas* pueden producir un desequilibrio en los neurotransmisores como la ACh, la dopamina (DA) y el GABA que afectan a las vías corticales y subcorticales implicadas en la conducta, en el funcionamiento cognitivo, en la regulación emocional y el sueño. Los receptores nicotínicos se unen a la ACh para modular el funcionamiento cognitivo, el *arousal*, el aprendizaje y la memoria. Algunos fármacos sedantes que inhiben los receptores nicotínicos postsinápticos pueden llegar a producir alteraciones cognitivas después de la cirugía (Taipale et al., 2012). También los receptores muscarínicos distribuidos más ampliamente a lo largo del cerebro, tienen un papel significativo en el desarrollo de alteraciones neurocognitivas, ya que los fármacos anticolinérgicos y sus metabolitos inhiben predominantemente las neuronas colinérgicas estriatales a través del bloqueo de los receptores muscarínicos postsinápticos (especialmente M1) y pueden producir alucinaciones y déficit atencional (Praticò et al., 2005). Por otro lado, se ha observado que mientras que las benzodiazepinas reducen el flujo sanguíneo cerebral, el propofol disminuye el metabolismo de la glucosa en el cerebro (Weinhouse and Watson, 2009), cuya importancia ante el desarrollo de alteraciones cognitivas se ha descrito anteriormente. En estudios clínicos se ha observado que la administración de benzodiazepinas es un factor de riesgo para el desarrollo de delirium mediante una relación dosis-dependiente (Pandharipande et al., 2006). Por otro lado, los fármacos con propiedades anticolinérgicas se han asociado con el desarrollo de episodios de delirium durante la hospitalización (Han et al., 2001), y a largo plazo con déficits visuoespaciales, enlentecimiento en la velocidad psicomotora, alteraciones de memoria verbal (Ancelin et al., 2006), de memoria visual (Ancelin et al., 2006; Lechevallier-Michel et al., 2005), y en la fluencia verbal (Lechevallier-Michel et al., 2005) en una muestra de pacientes ingresados en servicios sociosanitarios.

En otro contexto relacionado con el manejo del paciente crítico, dos estudios han mostrado una relación significativa entre la *ventilación mecánica* (VM) y el déficit cognitivo a largo plazo (Hopkins et al., 2010; Jackson et al., 2010). El fracaso respiratorio agudo que requiere soporte de VM se produce por una gran variedad de factores,

incluyendo enfermedades pulmonares propias, shock, necesidad de protección de las vías aéreas o aplicación transitoria después de un procedimiento quirúrgico mayor. Hopkins et al. (2010) y Jackson et al. (2010) relacionaron una mayor duración de la intubación durante la VM con un empeoramiento en la función cognitiva a largo plazo. También es sabido que la VM puede causar cambios en el flujo cerebral regional y en la oxigenación cerebral, y un consumo alterado de oxígeno en el parénquima cerebral se ha asociado a déficit cognitivo en un modelo experimental de ratas ventiladas mecánicamente (Li et al., 2010). Hay que tener en cuenta que la VM puede agravar la lesión pulmonar existente o incluso producir daño pulmonar *de novo* (Slutsky and Ranieri, 2013), pudiendo desencadenar una respuesta inflamatoria que cursa con infiltración de monocitos y macrófagos y liberación de citoquinas que pueden propagarse a órganos distales más allá del pulmón. La liberación de mediadores inflamatorios a la corriente sanguínea puede alcanzar el cerebro a través de los órganos circunventriculares o el plexo coroideo que están desprovistos de barrera hematoencefálica (López-Aguilar et al., 2010). Como se ha mencionado antes, los niveles elevados de citoquinas en el cerebro, pueden alterar las neuronas inmunoreactivas a la colinacetyltransferasa y por lo tanto, disminuir la síntesis de ACh. En este sentido, existe evidencia de que los niveles elevados de citoquinas y otros marcadores inflamatorios se asocian con déficits de memoria en humanos (Reichenberg et al., 2001).

Otro factor a tener en cuenta, es la existencia de ***privación de sueño y patrones de sueño alterados*** que presentan los pacientes hospitalizados. Especialmente aquellos pacientes ingresados en la UCI, presentan predominantemente un patrón de sueño superficial -fases N1 y N2-, junto con un reducido periodo de sueño, con frecuentes despertares, y una proporción de sueño REM y de sueño profundo -fase N3 del sueño- disminuidas (Freedman et al., 2001). Además, existen evidencias que sugieren que los pacientes críticos presentan también una alteración en la secreción de melatonina nocturna junto con un aumento de los niveles de cortisol (Shilo et al., 2000), especialmente aquellos pacientes que son ventilados mecánicamente (Frisk et al., 2004). Los factores que contribuyen a las alteraciones en los patrones de sueño incluyen el dolor y la falta de confort, los procedimientos médicos, la exposición a fármacos, el ruido, los estresores psicológicos y la VM. En referencia a la VM, se ha observado que el modo ventilatorio no parece afectar a la calidad global del sueño (Alexopoulou et al., 2013), si

bien es cierto que la ventilación en presión de soporte conlleva más despertares que el modo de presión asistida proporcional (Toublanc et al., 2007). La mayoría de fármacos durante el cuidado de los pacientes críticos pueden también afectar a la arquitectura del sueño y se ha observado, por ejemplo, que la terapia intermitente con benzodiazepinas se asocia a una disminución importante del sueño REM en los pacientes críticos (Hardin et al., 2006). Además, recientemente se ha podido demostrar que la privación de sueño y las desregulaciones del ritmo circadiano afectan de manera significativa al rendimiento cognitivo, particularmente a la capacidad de alerta, y a la atención simple y sostenida (Lim and Dinges, 2010). De hecho, en un estudio realizado con sujetos sanos, la privación de sueño durante 24 horas provocó una disminución del metabolismo de la glucosa, especialmente en el córtex prefrontal, tálamo, y en áreas parietales posteriores (Thomas et al., 2000); áreas que también se han encontrado alteradas en pacientes con síndrome confusional y que han sido asociadas a déficits de atención y memoria de trabajo. Los efectos de la privación del sueño sobre la capacidad atencional implica en mayor medida la corteza prefrontal, que es una estructura fundamental en la red de control atencional. La privación del sueño y el delirium desencadenarían déficits en la actividad colinérgica, probablemente como causa de desequilibrios neuroquímicos similares.

Un episodio de enfermedad crítica es una experiencia hostil para los pacientes que lo sufren, ya que incluye una gran cantidad de estresores no sólo fisiológicos sino también psicológicos, secundarios a la sensación de dolor, al aislamiento, a la intubación y a la ventilación mecánica, al miedo que provocan ciertos procedimientos médicos y a la privación de sueño. El *estrés* es una respuesta fisiológica a una amenaza física o no física, que conlleva incrementos en la frecuencia respiratoria, en la frecuencia cardíaca y un aumento en la presión sanguínea (Johnson and Sexton, 1990). Durante el estrés, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal es activado y las hormonas glucocorticoides (cortisol en el caso de los humanos) son liberadas desde las glándulas suprarrenales. Esta respuesta modula y es modulada a su vez de manera adicional por otros componentes, como catecolaminas y citoquinas (Howland and Wang, 2008). A pesar que los efectos del estrés sobre la cognición, en el caso de los pacientes críticos, no han sido estudiados de manera específica, se sabe que el estrés puede afectar a la cognición de varias maneras. En el estrés crónico por ejemplo, las neuronas del hipocampo son especialmente vulnerables a

los efectos tóxicos del glutamato, la hipoxemia, la isquemia y la hipoglucemia (Herbert et al., 2006). Además el cortisol, un marcador biológico del ritmo circadiano, es secretado en exceso durante una situación percibida como estresante, por lo que podría ser parcialmente responsable de las alteraciones en el ciclo sueño-vigilia que presentan estos pacientes (Johnson and Sexton, 1990). También los efectos de las catecolaminas parecen implicar estructuras como la amígdala, que juega un papel crucial en la memoria y en la capacidad de toma de decisiones en las personas (McEwen and Sapolsky, 1995). Uno de los aspectos del cuidado crítico donde sí se ha estudiado el efecto del estrés es en el ámbito de la VM. Las asincronías paciente-ventilador y la disnea (excesivo esfuerzo respiratorio con sensación concomitante de falta de aire) pueden incrementar los niveles de estrés y ansiedad (Schmidt et al., 2014). En un círculo vicioso, un aumento en los niveles percibidos de estrés puede empeorar además la interacción paciente-ventilador. El estrés secundario a una situación disneica prolongada puede causar cambios a nivel neuronal (López-Aguilar et al., 2013), provocando una sobreactivación de estructuras como la ínsula, la amígdala, el cerebelo, el tálamo, los ganglios basales, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada (Evans et al., 2002). Una activación anormal, sobredimensionada y prolongada de estas áreas, podría asociarse con déficit cognitivos a corto y largo plazo. Finalmente, es importante tener en cuenta que los pacientes críticos reciben frecuentemente sedantes administrados con el objeto de reducir sus niveles de ansiedad y estrés (Banerjee et al., 2011), y por lo tanto el efecto del estrés sobre el funcionamiento cognitivo podría ser remplazado por el efecto de la sedación continua sobre el funcionamiento cerebral.

1.3. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los factores de riesgo para el déficit neurocognitivo en el paciente crítico

De entre todos los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar el desarrollo de déficit neurocognitivo en el paciente crítico, la hipótesis de la deficiencia colinérgica parece jugar un papel crucial. La vía colinérgica se proyecta desde los núcleos basales de Meynert al lóbulo frontal y al córtex parietal, tálamo, amígdala y es uno de sistemas moduladores más importantes del cerebro. El sistema colinérgico resulta un componente esencial en el mantenimiento de la conciencia y de la capacidad de alerta y controla actividades que dependen de la atención selectiva y focal. Del mismo modo, para la regulación del sueño REM, para la memoria, la capacidad de aprendizaje y la sincronización de las ondas cerebrales (Perry et al., 1999) también son necesarios unos niveles adecuados de ACh central.

Algunos autores han postulado que tanto las alteraciones neurocognitivas a corto plazo, específicamente las manifestaciones propias de un episodio de síndrome confusional, como aquellas alteraciones observadas en los pacientes a largo plazo, podrían ser consecuencia de un déficit en la transmisión de ACh central (Trzepacz, 1996; Flacker et al., 1998; Flacker and Lipsitz, 1999; Maldonado, 2008; Hsieh et al. 2008). Ya desde hace años algunos estudios mostraron bajos niveles de ACh en plasma y en líquido cefalorraquídeo en pacientes con síndrome confusional (Golinger et al., 1987; Flacker et al., 1998; Trzepacz, 2000; Flacker and Wei, 2001; Plaschke et al., 2007), mientras que otros autores demostraron la asociación entre fármacos con propiedades anticolinérgicas y sus efectos delirio-génicos (Tune, 2000; Flaherty, 1998; Clegg and Young, 2011; Han et al., 2001; Praticò et al., 2005).

Varios estudios animales también revelaron un déficit en la transmisión colinérgica en modelos experimentales de encefalopatía y delirium, incluyendo modelos de hipoxia, fallo hepático, envenenamiento por monóxido de carbono, anestesia e hipoglucemia (Fatranska et al., 1987; Trzepacz et al., 1992). Por último, estudios animales donde se modela la limitación de movilidad que se observa en los pacientes críticos demostraron que la inmovilización física produce una amplia reducción de los niveles de ACh (Takayama et al., 1987).

La figura 1.2 representa un esquema sobre cómo las alteraciones cognitivas pueden desarrollarse en los pacientes críticos a través del fenómeno de la deficiencia colinérgica. El déficit colinérgico se desarrollaría a través del efecto combinado de diversos factores que combinan los derivados de la propia enfermedad crítica con los que son productos de las medidas utilizadas para el manejo de la enfermedad. Como se ha mencionado anteriormente, algunos factores de riesgo -p.e. la hiperglucemia, la sepsis y la ventilación mecánica- conducen a un déficit colinérgico a través de la acción de citoquinas en el cerebro (Willard et al., 1999; Herridge et al., 2008; López-Aguilar et al., 2010). La producción de citoquinas puede aumentar la actividad monoaminérgica, reduciendo en última instancia la liberación de ACh y alterando las neuronas inmunoreactivas para la enzima colinacetiltransferasa y por lo tanto disminuyendo a su vez la síntesis de ACh (Hshieh et al., 2008). Además, las células de la vía colinérgica en el cerebro son las más vulnerables al daño neuronal y las más susceptibles a la degeneración neurotóxica causada por el efecto de las citoquinas (Willard et al., 1999; Venters et al., 1999; Teeling and Perry, 2009).

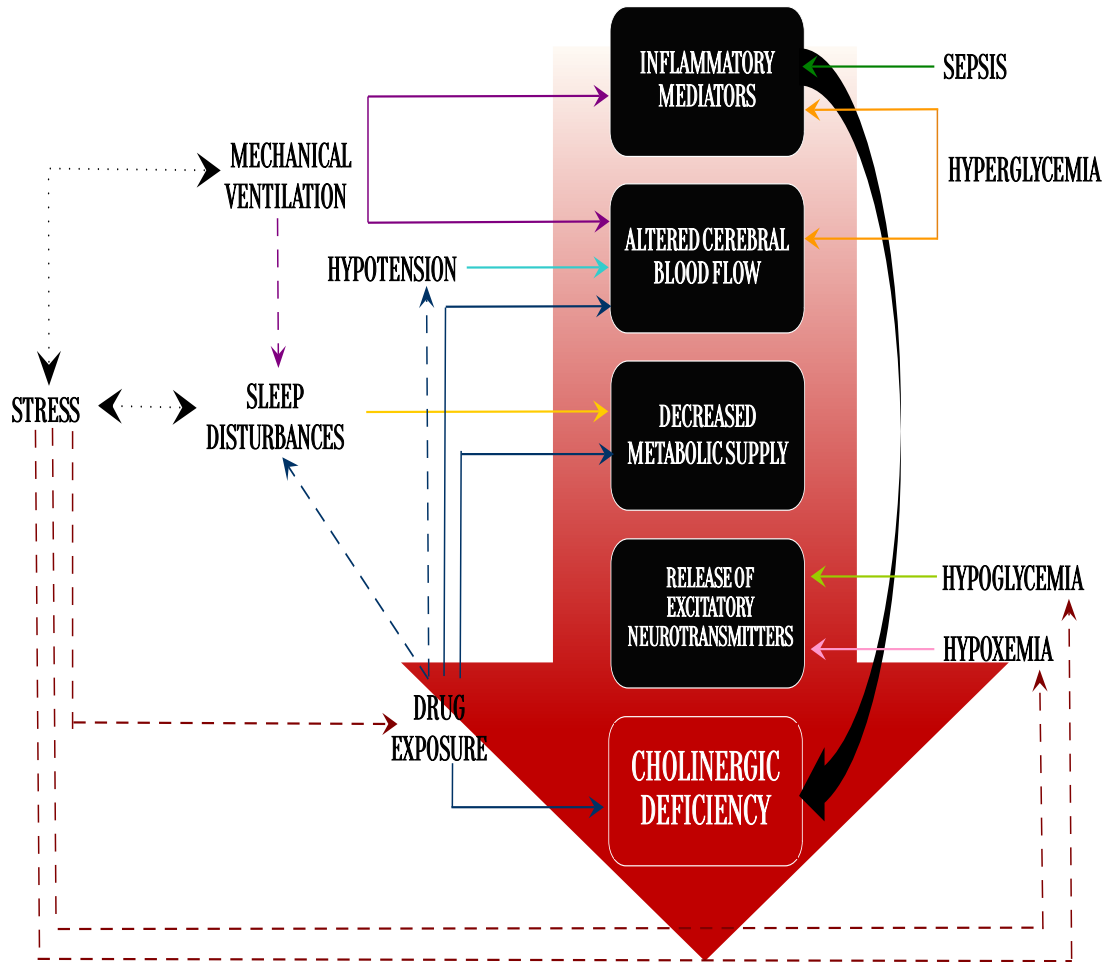


FIGURA 12. Modelo de la deficiencia colinérgica de los déficits neurocognitivos en el paciente crítico (de Turon et al. 2016)

La hipoxemia, la hipotensión, la desregulación de los niveles de glucosa, la ventilación mecánica (VM), la privación de sueño y la exposición a fármacos pueden inducir un déficit de acetilcolina por medio de mecanismos inflamatorios, desequilibrio monoaminérgico, cambios en la perfusión cerebral y alteraciones en el suministro metabólico. Las *líneas discontinuas* muestran relaciones unidireccionales entre los factores de riesgo como p.e. el efecto de la VM en las alteraciones del sueño; el estrés en la hipoglucemia, la hipoxemia y la exposición a fármacos; y la exposición a fármacos sobre la hipotensión. Las *líneas punteadas* muestran asociación bidireccional entre diferentes factores de riesgo, como el estrés sobre la VM y el estrés sobre las alteraciones del sueño.

Además, el sistema colinérgico se encuentra constantemente balanceado por la actividad monoaminérgica, y un exceso de glutamato y DA se ha relacionado con una disminución simultánea de ACh. Algunos factores de riesgo directamente asociados con la enfermedad crítica -p.e. la hipoxemia y la hipoglucemia- pueden conducir a una exagerada liberación de DA y glutamato que por consiguiente acaba conllevando una disminución en

la liberación colinérgica (Gumar, 2011; Hshieh et al., 2008; Broderick and Gibson, 1989). La hipoglucemia provoca también una disminución de acetil-CoA, y consecuentemente también altera la síntesis de ACh (Hshieh, 2008).

La síntesis de ACh es dependiente del ciclo aeróbico para la acetil-CoA, y por lo tanto resulta especialmente vulnerable a alteraciones en el metabolismo cerebral. Factores de riesgo como la hiperglucemia, la hipotensión o los efectos de VM, pueden conducir a un disminuido flujo sanguíneo cerebral, causando a su vez un incremento en la liberación de neurotransmisores excitatorios produciendo excitotoxicidad, muerte neuronal y una alterada síntesis de ACh (Xi et al., 2014; Herridge et al., 2008; Mazzeo et al., 2013). La exposición a fármacos, especialmente las benzodiazepinas y aquellos fármacos con propiedades anticolinérgicas producen un desequilibrio entre la ACh, la DA y el GABA, afectando directamente la vía de transmisión colinérgica. Las benzodiazepinas también reducen el flujo cerebral y el propofol disminuye el metabolismo de la glucosa (Weinhouse and Watson, 2009). La privación de sueño también hace disminuir el metabolismo de la glucosa en la corteza prefrontal, tálamo y lóbulos parietales, áreas que también han sido implicadas en el desarrollo del delirium a consecuencia de un desequilibrio de neurotransmisores (Thomas et al., 2000).

Resulta importante, además, considerar cómo algunos factores de riesgo se potencian entre sí. Por ejemplo, las alteraciones en la arquitectura del sueño pueden ser consecuencia del efecto de otros factores, como el tratamiento con benzodiazepinas, que es sabido que reduce el sueño REM (Hardin et al., 2006), y la VM que puede provocar más despertares y un sueño más superficial y discontinuo (Cabello et al., 2008). Los sedantes pueden ser utilizados para reducir el estrés y los efectos de una actividad simpática excesiva (Hughes et al., 2012), pero algunos agentes sedantes pueden causar a su vez cuadros de hipotensión (Pandharipande et al., 2006). La respuesta fisiológica al estrés aumenta asimismo la vulnerabilidad neuronal a la toxicidad secundaria a los episodios de hipoxemia e hipoglucemia (McEwen and Sapolsky, 1995). El estrés también contribuye a las alteraciones en el sueño de los pacientes a través de la liberación de cortisol, que parece jugar un papel importante en la desregulación de los ritmos sueño-vigilia (Herbert et al., 2006). Por otro lado, la interrupción y privación de sueño aumenta a su vez los niveles percibidos de estrés en los pacientes críticos. La VM también aumenta los niveles

de estrés, tanto por sí misma como a consecuencia de posibles asincronías paciente-ventilador (Blanch et al., 2015), de la sensación de disnea y de falta de aire; a su vez los elevados niveles de estrés empeoran la interacción con el ventilador e incluso pueden prolongar el destete.

En resumen, el fenómeno de la deficiencia colinérgica se produciría como consecuencia de una reducción de ACh, una inhibición de los receptores colinérgicos postsinápticos y una disminución de los niveles de acetil-CoA, a partir del efecto de varios factores de riesgo que confluyen en el enfermo crítico, bien sea relacionados con la propia enfermedad crítica o con las pautas de manejo, y a partir de la interacción de los distintos tipos de factores de riesgo entre ellos.

1.4. El Sistema Nervioso Autónomo y el papel de la acetilcolina en el reflejo inflamatorio: *la vía colinérgica anti-inflamatoria*

La vía colinérgica asimismo también juega un papel importante en la respuesta neural a la enfermedad crítica, reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica y modulando la liberación de citoquinas (Rosas-Ballina and Tracey, 2009). Muchos procesos relacionados directamente con el origen de la enfermedad crítica -i.e. infección o daño tisular por trauma o cirugía- o relacionados con los procedimientos médicos utilizados durante su tratamiento pueden desencadenar una reacción inflamatoria en el organismo. El uso de agentes anestésicos, el daño tisular extenso, la presencia de organismos y sustancias exógenas, los niveles hormonales elevados, la pérdida de sangre y anemia, las transfusiones de sangre, el uso de circulación extracorpórea, la hipoxia, la isquemia, la formación y migración de microémbolos, la hiperglucemia y el uso de VM contribuyen de maneras distintas a activar la cascada inflamatoria que conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Es sabido que el SNC reacciona de manera activa a la presencia de señales inmunes de la periferia, mediante la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal a través de un sistema complejo de interacciones que conduce a su vez a la liberación de mediadores inflamatorios en el cerebro. Estos cambios neuroinflamatorios provocan la disrupción y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y cambios en la transmisión sináptica, la excitabilidad neuronal y alteraciones en el flujo cerebral. Varios estudios han demostrado que los pacientes que experimentan un episodio de síndrome confusional durante la hospitalización presentan niveles más elevados de proteína C-reactiva, interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , que los pacientes que no presentaron síndrome confusional, incluso después de ajustar por infección, edad y déficit neurocognitivo previo, lo que sugiere una asociación entre la liberación de citoquinas proinflamatorias y la patología de las alteraciones neurocognitivas (de Rooij et al., 2007; Belosecky et al., 2007; McGrane et al., 2011). Estos datos apoyarían la idea que la disfunción neurocognitiva de los pacientes supervivientes de un episodio de enfermedad crítica podría deberse, en parte, a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada que

conlleva la activación de células inmunes en el SNC con la consiguiente neuroinflamación y disfunción neuronal.

El control de la respuesta inflamatoria –conocido como *reflejo inflamatorio*– está mediado por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), en un balance constante entre la actividad de la rama simpática y de la rama parasimpática a través del nervio vago. El nervio vago es el nervio craneal de mayor longitud, e inerva la mayoría de órganos viscerales, incluyendo los pulmones, el hígado, y los intestinos a través de fibras motoras y sensoriales. La mayoría de fibras vagales son de tipo sensorial, y detectan un amplio espectro de estímulos químicos y mecánicos, y envían la información al tronco cerebral. Son estas mismas fibras las encargadas de detectar las respuestas inmunes e inflamatorias periféricas (Berthoud and Neuhuber, 2000).

Sin embargo, recientemente se ha descubierto la capacidad de las fibras eferentes del nervio vago en la supresión de la liberación de citoquinas proinflamatorias y en la inhibición de la respuesta inflamatoria, denominando esta función vagal como *vía colinérgica anti-inflamatoria*. La vía colinérgica anti-inflamatoria fue definida por primera vez por Borovikova et al. (2000a; Borovikova et al., 2000b) quienes observaron que la estimulación eléctrica del nervio vago reducía los niveles de TNF- α en modelos experimentales de inflamación sistémica grave. A su vez, se observó que la ACh –el principal neurotransmisor del nervio vago– disminuía la producción de citoquinas proinflamatorias en macrófagos activados, sin modificar los niveles de citoquinas anti-inflamatorias (Borovikova et al., 2000a; Borovikova et al., 2000b; Bernik et al., 2002; Wang et al., 2003; Parrish et al., 2008). Las fibras eferentes del nervio vago viajan hasta los ganglios celíacos donde se origina el nervio esplácnico. La norepinefrina liberada por los axones terminales del nervio esplácnico activan los linfocitos-T que promueven asimismo la liberación de ACh. Consecuentemente, esta señal colinérgica activa los receptores α -7 nicotínicos de ACh (α 7nAChR) en las células inmunes y reducen la producción de TNF- α y citoquinas proinflamatorias. Los α 7nAChR junto con el nervio vago son componentes clave de la vía colinérgica anti-inflamatoria y reguladores esenciales de la inflamación. La disrupción de la integridad de la vía colinérgica anti-inflamatoria inhibe por tanto la resolución de la inflamación (Borovikova et al., 2000a; Borovikova et al., 2000b; Wang et al., 2003).

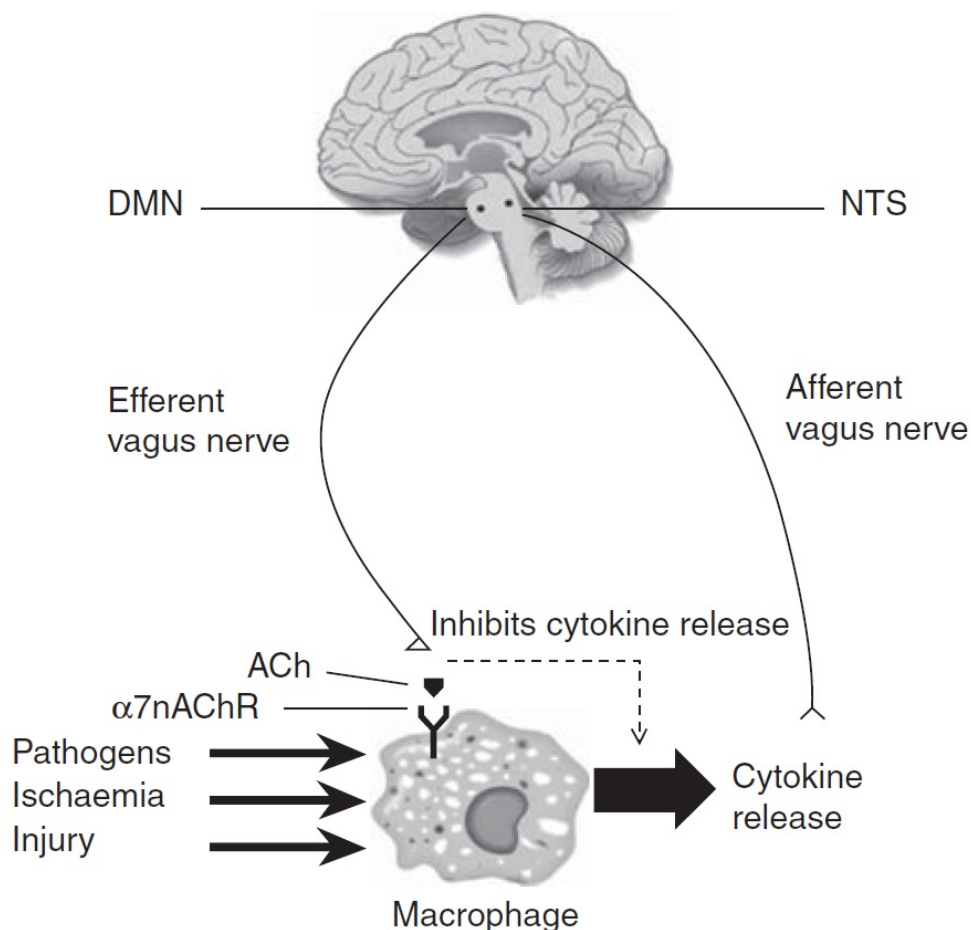


FIGURA 13. Modelo esquemático del reflejo inflamatorio (Figura de Johnston y Webster, 2009).

Los patógenos, la isquemia y otras formas de daño tisular provocan en las células inmunes una liberación de citoquinas, que es detectada por la rama aferente del nervio vago. La información es enviada al núcleo del tracto solitario (NTS) y al núcleo dorsal motor (DMN) provocando la activación de la rama eferente del nervio vago -también llamada *vía colinérgica anti-inflamatoria*. Mediante la liberación de acetilcolina la rama eferente del nervio vago inhibe la producción de citoquinas a través de los $\alpha 7nAChR$ localizados en los macrófagos y otras células inmunes.

Dada la importancia de las señales neurales en el control de la inflamación y de la actividad del sistema inmune, resulta interesante que la modulación del reflejo inflamatorio pueda ser utilizada para regular la neuroinflamación y sus morbilidades asociadas. De hecho, la modulación del reflejo inflamatorio ha sido el potencial objetivo terapéutico de muchas patologías asociadas a inflamación sistémica y local. En este

contexto, una serie de estudios farmacológicos en modelos animales demostraron la importancia de la vía colinérgica anti-inflamatoria y especialmente el papel fundamental de los $\alpha 7$ nAChR. Intervenciones farmacológicas basadas en el uso de agonistas selectivos y no selectivos de los $\alpha 7$ nAChR mejoraron la supervivencia en modelos experimentales de sepsis, disminuyendo la neuroinflamación y conllevando una mejoría cognitiva (Pavlov et al., 2007; Terrando et al., 2011; Han et al., 2014). Investigaciones recientes apuntan a que intervenciones farmacológicas dirigidas a los $\alpha 7$ nAChR y a la estimulación del nervio vago pueden ser estrategias de manejo novedosas para tratar la sepsis (Wang et al., 2004; Huston et al., 2007; Pavlov et al., 2007; Wittebole et al., 2007; Rosas-Ballina et al., 2015), la LPA secundaria al uso del ventilador (Su et al., 2007; Kox et al., 2011; dos Santos et al., 2011; Krzyzaniak et al., 2011; Reys et al., 2013) o la disfunción neurocognitiva asociada a la UCI (Terrando et al., 2011).

1.5. El circuito neural de la vía colinérgica anti-inflamatoria

Bajo condiciones normales, la vía colinérgica anti-inflamatoria ejerce una inhibición tónica sobre las respuestas inmunes innatas a la infección o al daño tisular.

Recientes investigaciones han identificado la red neural que permite al cerebro adaptarse constantemente a las demandas provocadas por estímulos internos y externos con el fin de asegurar la homeostasis del organismo (Thayer and Lane, 2000; Friedman, 2007; Thayer et al., 2009; Thayer and Lane, 2009; Thayer et al., 2012). Funcionalmente, esta red de conexiones –llamada *red autónoma central*– regula las respuestas visceromotoras, neuroendocrinas y las respuestas inflamatorias. Estructuralmente la red autónoma central incluye el córtex prefrontal, el cíngulo anterior, la ínsula, el núcleo central de la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el núcleo del tracto solitario, el núcleo ambiguo y el área medular tegmental (Benarroch, 1993).

La figura 1.4 muestra un diagrama esquemático del control del córtex prefrontal sobre las ramas simpática y parasimpática. El córtex prefrontal, el córtex cíngulo y la ínsula se encuentran funcionalmente interconectadas mediante una comunicación bidireccional con la amígdala. La amígdala se encuentra en todo momento bajo control tónico-inhibitorio a través de las vías de control vagal que parten del mismo córtex prefrontal. La activación del núcleo central de la amígdala inhibe el núcleo del tracto solitario (NTS) que a su vez inhibe los inputs tónico-inhibitorios de la formación medular ventrolateral caudal (CVLM) dirigidos a las neuronas simpatoexcitatorias a nivel medular ventrolateral rostral (RVLM), y de manera simultánea inhibe también las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo (NA) y en el núcleo motor vagal dorsal (DVN). Además, el núcleo central de la amígdala también activa las neuronas simpatoexcitatorias a nivel del RVLM.

Una actividad disminuida del córtex prefrontal, por ejemplo a través del bloqueo farmacológico, conlleva la desinhibición del núcleo central de la amígdala, que a su vez provoca la desinhibición de los circuitos simpatoexcitatorios y a la inhibición de la vía vagal (Amat et al., 2005; Thayer and Sternberg, 2006; Thayer et al., 2009).

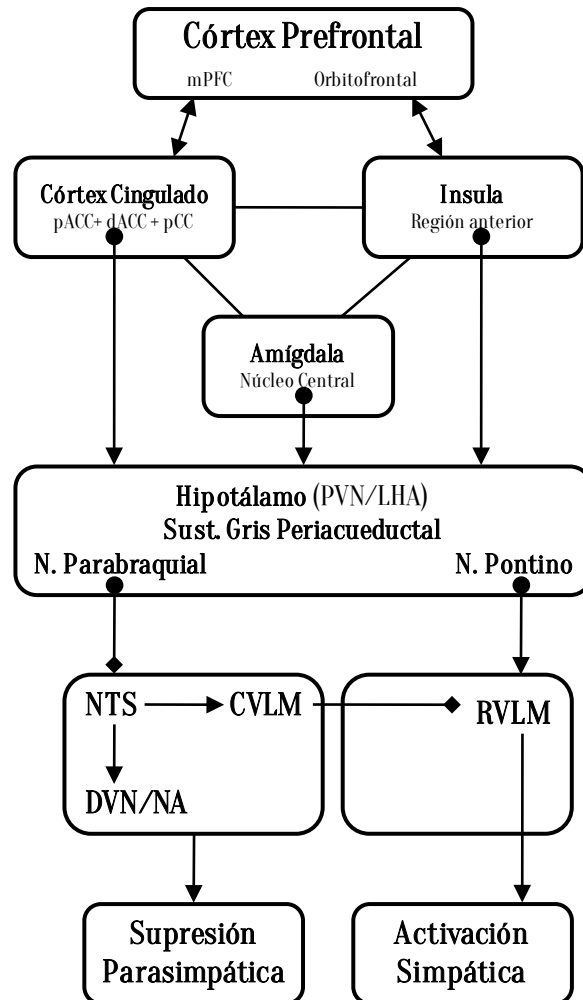


FIGURA 14. Esquema sobre el control prefrontal en la activación simpática y la supresión parasimpática. (Figura adaptada de Thayer et al., 2009).

mPFC, medial prefrontal cortex; pACC, pregenual anterior cingulate cortex; dACC, dorsal anterior cingulate cortex; pCC, posterior cingulate cortex; PVN, paraventricular nucleus; LHA, lateral hypothalamic area; NTS, nucleus tractus solitarius; CVLM, caudal ventrolateral medulla; RVL, rostral ventrolateral medulla; DVN, dorsal vagal nucleus; NA, nucleus ambiguus

La rama parasimpática, a través del nervio vago, proporciona además una importante comunicación bidireccional con las estructuras cerebrales que controlan el reflejo inflamatorio (Tracey, 2002; Pavlov et al., 2003). La presencia de inflamación, y concretamente la presencia de citoquinas pro-inflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α en la periferia, es detectada por las fibras sensoriales -aférentes- del nervio vago y comunicada

al NTS donde la señal viaja hacia estructuras cerebrales superiores, que incluyen el hipotálamo, el córtex cingulado y el propio córtex prefrontal, que generan la respuesta colinérgica anti-inflamatoria a través las fibras eferentes vagales (Tracey, 2002; Pavlov et al., 2003; Pavlov and Tracey, 2005).

1.6. La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca como marcador subrogado del tono vagal

Un enfoque ampliamente utilizado para medir la integridad del SNA, y concretamente la actividad del nervio vago como un marcador subrogado de la vía colinérgica anti-inflamatoria, se basa en la fisiología cardíaca. El corazón, como todo órgano, está conectado al sistema nervioso, que se encarga de modular la respuesta cardiovascular en función de las necesidades del sujeto. Este sistema modulador es el SNA a través de las ramas simpática y parasimpática. Mientras que la excitación proveniente de la rama simpática acelera el ritmo cardíaco, los potenciales de acción transmitidos a través del nervio vago al nodo sinusal del corazón -donde la liberación de ACh esencialmente prolonga el tiempo entre latidos- hacen enlentecer el pulso cardíaco. Como ambas ramas actúan simultáneamente se producen pequeñas oscilaciones alrededor del ritmo cardíaco medio. El ritmo cardíaco varía a lo largo del tiempo -p.e. es más bajo en condiciones de descanso que en condiciones de ejercicio físico- pero incluso en periodos con el mismo ritmo cardíaco medio existen variaciones latido a latido.

La figura 1.5 ilustra un ejemplo de la señal normal de electrocardiograma (ECG). La morfología de cada latido cardíaco en una señal normal de ECG se compone de varias ondas. El SNA excita rítmicamente el nodo sinusal, generando un impulso eléctrico que se transmite a lo largo de la aurícula provocando la despolarización y por tanto la contracción auricular. Esta despolarización se refleja en la señal del ECG mediante la onda P. A continuación, el impulso viaja a todas las partes de los ventrículos, provocando su despolarización, asociada a la contracción ventricular y al bombeo sanguíneo. La despolarización ventricular se refleja en la señal del ECG por el complejo QRS. Por último, la onda T que sigue al complejo QRS refleja la repolarización ventricular que ocurre durante la relajación del ventrículo cardíaco.

Medir el tiempo entre latidos se conoce como análisis de la *variabilidad de la frecuencia cardíaca* (VFC), y está sujeto a la ocurrencia de latidos sinusales. La forma más apropiada para determinar la ocurrencia de un latido cardíaco viene determinada por el inicio de la onda P. Sin embargo, la onda P tiene muy poca potencia lo cual dificulta su

detección. Por este motivo, el análisis de la VFC se basa en el inicio del complejo QRS, que presenta mucha más potencia, y su detección es mucho más fiable. El uso de intervalos RR –distancia entre una onda R y la siguiente– es generalmente aceptado, considerando que el intervalo PR es relativamente fijo a 0.16 segundos, y que por tanto los intervalos RR reflejan la actividad del nodo sinusal (Sörnmo and Laguna, 2005). Aun así, a veces ocurre que masas de células cardíacas no localizadas en el nodo sinusal pueden generar también un impulso eléctrico, lo que se conoce como latido ectópico. Estos latidos no reflejan la actividad en el nodo sinusal y por tanto deben ser excluidos de los análisis de VFC.

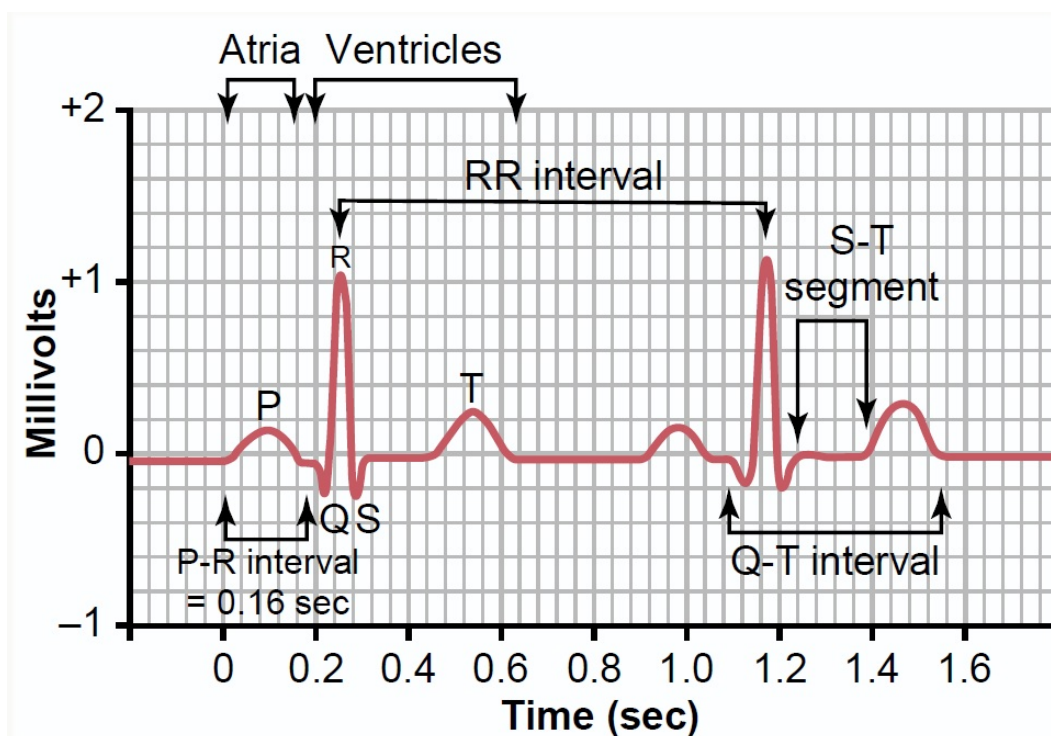


FIGURA 15. Gráfico de ejemplo de la señal normal de ECG (de Guyton y Hall, 2006)

El electrocardiograma normal se compone de una onda P, un complejo QRS y una onda T. El complejo QRS está compuesto a menudo, pero no siempre, por tres ondas separadas: la onda Q, la onda R y la onda S. La onda P es causada por potenciales eléctricos generados cuando las aurículas se despolarizan antes de que empiece la contracción auricular. El complejo QRS está causado por potenciales generados cuando los ventrículos se despolarizan antes de la contracción, es decir, cuando la onda de despolarización se propaga a través de los ventrículos. Por lo tanto, tanto la onda P como los componentes del complejo QRS *son ondas de despolarización*. La onda T es causada por potenciales generados cuando los ventrículos se recuperan del estado de despolarización. Este proceso se produce normalmente en el músculo ventricular 0.25 a 0.35 segundos después de la despolarización y la onda T se la conoce como *onda de repolarización*. El intervalo P-Q –también llamado intervalo P-R, porque en ocasiones la onda Q está ausente– acostumbra a estar fijado alrededor de los 0.16 segundos.

El análisis *espectral o frecuencial* es uno de los métodos más utilizados para el análisis de la VFC y está sujeto a una estimación de la densidad espectral de la potencia de la señal a partir de series de intervalos RR de 2 a 5 minutos de duración. Como se ha comentado antes, el ritmo cardíaco presenta variaciones casi periódicas a distintas frecuencias, debidas a la acción de diferentes sistemas fisiológicos. *El análisis de la densidad espectral* ofrece información sobre como la potencia -variabilidad- se distribuye como una función de frecuencia (ver figura 1.6). Mediante un algoritmo matemático, la *Transformada Rápida de Fourier*, se cuantifican el número de variaciones del ritmo cardíaco para diversas frecuencias y se descompone la onda compleja del ECG en los componentes espectrales de ultra-baja frecuencia (ULF, del inglés Ultra-Low Frequency), los componentes espectrales de muy-baja frecuencia (VLF, Very-Low Frequency), los componentes de baja frecuencia (LF, Low Frequency) y los de alta frecuencia (HF, High Frequency). Las oscilaciones periódicas lentas se sitúan en la banda de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz), mientras que las oscilaciones periódicas rápidas -p.e. las asociadas a la respiración- se sitúan en la banda de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz). Los componentes de ULF y VLF (<0.04 Hz) corresponden a oscilaciones muy lentas por acción del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, de cambios en la regulación de la temperatura, de cambios posturales y del sistema de barorreceptores (Kitney, 1975; Akselrod et al., 1981; Ten Harkel et al., 1990).

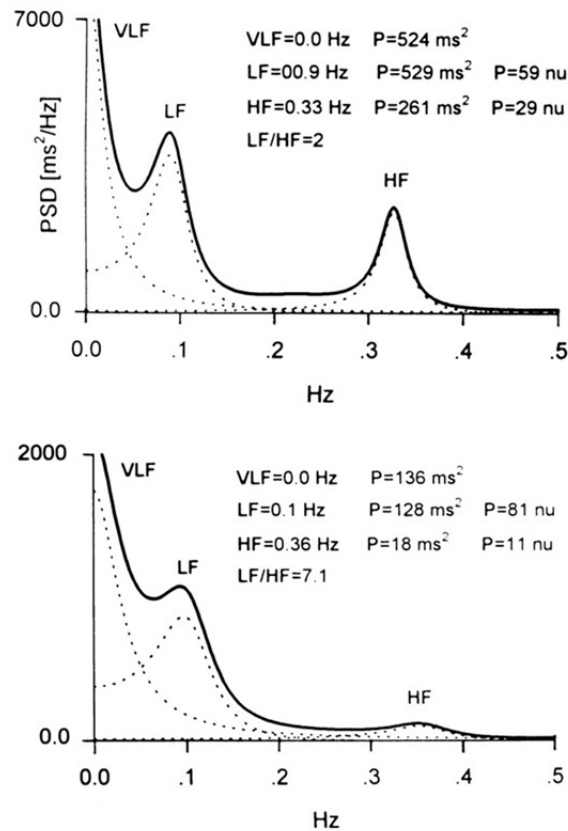


FIGURA 1.6. Gráfico de ejemplo de análisis de la densidad espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (adaptado de Malliani, 1999)

Para el cálculo de la densidad espectral de las bandas de potencia específicas se computa el área bajo la curva del espectro de potencia.

PSD, Power Spectral Density; VLF, Very low Frequency; LF, Low Frequency; HF, High Frequency; LF/HF, Ratio LF- HF; nu, normalized units

Muchos estudios fisiológicos y farmacológicos han examinado las contribuciones neurales de los componentes espectrales de la VFC. Por ejemplo, la administración de antagonistas colinérgicos o la vagotomía hace disminuir el componente de HF, mientras que la estimulación del nervio vago incrementa la potencia de HF (Malliani et al., 1991). Estos resultados indican que el componente de HF refleja la actividad del nervio vago al nodo sinusal, lo que se traduce en actividad parasimpática. La interpretación de la potencia de LF es menos clara; pero en general se acepta que el componente de baja frecuencia es indicativo de actividad simpática o al menos de la combinación de actividad

simpática y parasimpática (Malliani et al., 1991; Malik et al., 1993). El sistema respiratorio es uno de los principales moduladores de la frecuencia cardíaca. Durante la inspiración, el ritmo cardíaco aumenta y durante la espiración disminuye. Este fenómeno conocido como arritmia sinusal respiratoria está mediado por activaciones y desactivaciones de la rama parasimpática. La respiración humana en reposo es de 0.08-0.5 Hz, por lo que no debería sorprender que en ocasiones la frecuencia respiratoria, que es exclusivamente parasimpática, se encuentre en la banda de LF. De la misma forma, la respiración también puede exceder el rango clásico de HF, como ocurre normalmente en situaciones de ejercicio físico intenso. En estas situaciones, cuando la respiración se encuentra fuera de la banda clásica de HF, los análisis de la VFC dentro de las bandas de frecuencia estándares no pueden estimar la actividad del SNA de manera precisa. Debido a esto, en algunos estudios se ha propuesto centrar la banda de HF en la frecuencia respiratoria mediante el uso de una constante o de un ancho de banda tiempo-dependiente (Goren et al., 2006; Bailón et al., 2010).

La VFC depende de la correcta modulación del SNA, esto es, del balance entre los impulsos de la rama simpática y parasimpática¹-o vía eferente vagal-, y tiene un valor pronóstico significativo en muchos estados patológicos (Gaziano and Freeman, 1977; Ewing et al., 1981; Kleiger et al., 1987; Bigger et al., 1988; Malik et al., 1989; Casolo et al., 1989; Odemuyiwa et al., 1991; Farrell et al., 1991; Garrard et al., 1993; Tsuji et al., 1994; Kennedy et al., 1998). Asimismo, la disminución del tono vagal se ha asociado a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad (Huston and Tracey, 2010).

Recientemente se ha sugerido que el componente de HF de la VFC puede ser un índice de la integridad de la misma vía colinérgica anti-inflamatoria, ya que se ha observado que un aumento del tono vagal, reflejado por un aumento del componente HF en el análisis de la VFC, se asocia a su vez a una liberación de citoquinas anti-inflamatorias y a una reducción de la respuesta inflamatoria innata (Cooper et al., 2015).

¹ Debido a que la rama parasimpática actúa sobre el corazón a través del nervio vago, en el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se suelen emplear como sinónimos *rama parasimpática*, *actividad parasimpaticovagal*, *vía vagal* o *tono vagal*.

1.7. Relación entre VFC y actividad en el córtex prefrontal: funciones atencionales y funciones ejecutivas

Thayer et al. (2009) recientemente han propuesto la asociación entre la VFC, específicamente la actividad del tono parasimpático-vagal, con el procesamiento cognitivo de funciones dependientes del córtex prefrontal, desde donde parte el circuito neural de la vía colinérgica anti-inflamatoria. Los autores se basan en el supuesto que el enlace entre córtex prefrontal y los circuitos neurales de la red autónoma central se fundamenta en las mismas vías simpatoexcitatorias y parasimpaticoinhedorias que ejercen su efecto sobre la actividad cardíaca. De este modo, la VFC se relacionaría con el procesamiento cognitivo, debido a su capacidad de indexar la actividad de estructuras neurales prefrontales.

En este sentido, una serie de estudios en los que se utilizan técnicas de neuroimagen y enfoques farmacológicos han demostrado que la actividad del córtex prefrontal se asocia con el tono vagal a partir del análisis de la VFC (Ahern et al., 2001; Gianaros et al., 2004; Nugent et., 2007; Nugent et al., 2008; Lane et al., 2008; Lane et al., 2009), y que la VFC se relacionaba asimismo con el rendimiento en funciones cognitivas localizadas en el córtex prefrontal. Específicamente, se ha demostrado que los componentes espectrales de alta frecuencia de la VFC se relacionan con la memoria de trabajo, la atención sostenida y selectiva, la flexibilidad cognitiva y la capacidad de inhibición (Thayer et al., 2009; Hansen et al., 2003; Duschek et al., 2009; Park et al., 2013; Luque-Casado et al., 2016).

1.8. Rehabilitación cognitiva en el paciente crítico

Tradicionalmente, las intervenciones para reducir la gravedad de las secuelas neurocognitivas de los pacientes críticos tras su estancia en la UCI han recibido relativamente poco interés comparadas con las intervenciones centradas en las secuelas físicas de los supervivientes (Gosselink et al. 2008; Burtin et al. 2009; Morris et al. 2008; Bailey et al. 2007; Needham 2008), las estrategias de detección precoz del síndrome confusional (Brummel and Girard 2013) y las intervenciones en terapia ocupacional (Schweickert et al., 2009). Sin embargo, las consecuencias de estas morbilidades neurocognitivas contribuyen a reducir de manera significativa la capacidad de los supervivientes de enfermedades críticas para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, dificultan el retorno a su vida social y laboral, impactan de manera negativa en su calidad de vida y en la de sus familiares y cuidadores (Hopkins et al. 2004; Hopkins et al. 2005, Hopkins and Jackson 2006; Herridge et al. 2011), y suponen además un alto coste económico (Unroe et al., 2010).

En la actualidad existe evidencia suficiente en la literatura que apoya el uso de intervenciones de rehabilitación cognitiva para los déficits en funciones atencionales, mnésicas, visoespaciales y ejecutivas en pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) tras haber sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) o ictus (Cicerone et al., 2011). Aunque existe mucha variedad en cuanto a la gravedad de las secuelas cognitivas en el paciente crítico, se sabe que al menos un tercio de los pacientes desarrollan déficits cognitivos de magnitud similar a la demencia de grado leve-moderado (Jackson et al., 2003); a pesar que la naturaleza de los déficits se asemeja más a la de los pacientes con DCA que a la de los pacientes que sufren demencia. Por este motivo, la rehabilitación y la estimulación cognitiva pueden llegar a ser estrategias de tratamiento adecuadas para los pacientes críticos, de igual modo que lo son para los pacientes con DCA. Sin embargo, en la actualidad estas intervenciones distan mucho de formar parte de la práctica asistencial habitual de los pacientes ingresados en la UCI.

Existe evidencia, sin embargo, que los déficits neurocognitivos de los pacientes críticos pueden mejorar después de una intervención de rehabilitación cognitiva tras la

estancia en la UCI. Un reciente estudio evaluó la eficacia de una intervención de rehabilitación cognitiva de 6 semanas de duración después del alta de la UCI, y encontró mejoras en la función ejecutiva comparada con el grupo control (Jackson et al., 2012).

Actualmente dos ensayos clínicos exploran los beneficios de la rehabilitación cognitiva de los pacientes en la UCI. El primer estudio, aun en curso (clinicaltrials.gov, NCT01555996), evalúa el efecto de una intervención precoz en terapia ocupacional y estimulación cognitiva para la prevención del delirium en pacientes críticos de más de 60 años. El segundo estudio (Brummel et al. 2014) ha podido confirmar la viabilidad y la seguridad de una intervención en estimulación cognitiva y rehabilitación física en una muestra de pacientes críticos, aunque no ha encontrado beneficios en la función cognitiva al alta debido a una baja potencia estadística de la muestra incluida.

La rehabilitación cognitiva es una intervención conductual que ha demostrado su eficacia en mejorar los déficits cognitivos en poblaciones clínicas con anomalías en patrones de activación neuronal. De hecho, los efectos de la rehabilitación cognitiva se han asociado a la normalización de patrones de activación en el córtex prefrontal medial (Subramaniam et al., 2012), la circunvolución frontal medial inferior, el giro cingulado, el lóbulo parietal inferior (Bor et al., 2011), el córtex prefrontal dorsolateral bilateral, el córtex prefrontal ventrolateral derecho y el córtex prefrontal frontopolar derecho (Pu et al., 2014).

Una revisión sistemática reciente muestra que los cambios neurales, asociados a la rehabilitación cognitiva en pacientes con anomalías en los patrones de activación neuronal, convergen en regiones frontales, que incluyen el córtex cingulado y áreas prefrontales (Thorsen et al., 2014), áreas que probablemente están involucradas en el control inhibitorio de los circuitos simpatoexcitatorios.

1.9. Conclusiones del marco teórico y supuestos básicos

La vía colinérgica anti-inflamatoria es un mecanismo fisiológico neuro-inmune que regula la función inmunológica innata y controla la inflamación.

Como consecuencia del efecto de numerosos factores de riesgo derivados de la enfermedad crítica y de sus pautas de manejo clínico se produce una disminución en la disponibilidad de la ACh central, que contribuye a un proceso de neuroinflamación exagerado, debido a un pobre control colinérgico de la inflamación. Datos recientes apuntan a la posibilidad que la disfunción neurocognitiva de los pacientes supervivientes de un episodio de enfermedad crítica se deba tanto a las consecuencias de una disponibilidad reducida de la ACh central, como de una respuesta neuroinflamatoria sistémica exagerada.

Los datos actuales evidencian que la actividad funcional de esta vía puede ser modulada a través de sus componentes colinérgicos no-neuronales -modulando los α_7 nAChR en las células productoras de citoquinas-, así como de sus componentes neuronales -actividad de las neuronas eferentes vagales e incluso de las estructuras superiores cerebrales implicadas en el control del tono vagal-. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas que tienen por objetivo la modulación de la señal colinérgica anti-inflamatoria podrían presentar el potencial de prevenir y tratar la disfunción neurocognitiva a corto y largo plazo de los pacientes críticos.

La rehabilitación cognitiva es una intervención conductual que ha demostrado su eficacia en mejorar los déficits cognitivos en diferentes poblaciones clínicas con daño cerebral y con anormalidades en patrones de activación neuronal; y ha mostrado cambios neurales en regiones frontales, presumiblemente involucradas en el control vagal anti-inflamatorio.

Es por este motivo que nuestro interés se enfocó en el diseño y desarrollo de una intervención de rehabilitación cognitiva que tuviera por objetivo prevenir o reducir la morbilidad en los pacientes supervivientes. Nuestro grupo ya planteó la idea de considerar la disfunción neurocognitiva de estos pacientes como a un daño cerebral oculto (ver anexo

i, artículo 1), planteando la posibilidad de considerar la estimulación neurocognitiva precoz como un tratamiento para prevenir o reducir esta morbilidad.

Existen tres razones que motivaron el diseño de una intervención en estimulación neurocognitiva de aplicación precoz durante la estancia en la UCI. La primera se debe a la observación que la disfunción neurocognitiva se extiende más allá de la estancia hospitalaria y conduce a importantes déficits en la funcionalidad y en la calidad de vida de los pacientes y familiares. La segunda razón se basa en la confirmación que el ingreso en la UCI parece ser el momento más “crítico” para el desarrollo de esta morbilidad cognitiva. Y por último, y quizás de la más importante, fue el hecho de constatar que a pesar de que las consecuencias de estos déficits neurocognitivos puedan resultar devastadores para los pacientes que los sufren, la rehabilitación y posterior tratamiento raramente tiene lugar después del ingreso en la UCI.

Sin embargo, los pacientes críticos presentan una serie de características que hacen que intervenciones cognitivas comúnmente utilizadas en fases post-agudas puedan no ser viables en el caso de los pacientes ingresados en la UCI. Entre ellas, los pacientes se encuentran encamados prácticamente durante toda la estancia mientras se recuperan de la enfermedad; en aquellos pacientes que reciben VM, la comunicación verbal por parte del paciente es muy difícil; algunos pacientes críticos presentan un nivel reducido de conciencia y alerta; pueden presentar también fatiga y debilidad muscular que reducen su movilidad, así como miopatías que alteran la motricidad fina y reducen la posibilidad de utilizar tareas de lápiz y papel clásicas.

Por todo esto, se planteó la posibilidad de diseñar una intervención neurocognitiva basada en el uso de nuevas soluciones tecnológicas. La aplicación de nuevas tecnologías en el campo de la estimulación y rehabilitación cognitiva es un campo de investigación emergente, que ha estimulado la generación de programas intensivos y personalizados para pacientes de múltiples etiologías clínicas. Actualmente existe experiencia en el uso de programas de rehabilitación cognitiva o telerehabilitación para pacientes con demencia, pacientes que han sufrido un daño cerebral adquirido secundario a traumatismos craneoencefálicos o ictus, y pacientes con esquizofrenia (Westerberg et al., 2007; Huijgen et al., 2008; Fernandez-Gonzalo et al., 2015).

En base a estas experiencias previas, nuestro grupo planteó la hipótesis que una intervención precoz para pacientes críticos basada en la aplicación de nuevas soluciones tecnológicas, podría facilitar la estimulación neurocognitiva, y salvar las dificultades derivadas de los problemas de comunicación y movilidad que presentan estos pacientes.

De las conclusiones extraídas del marco teórico se plantean una serie de interrogantes, cuya necesidad de dar respuesta ha configurado el eje central de este trabajo:

¿Es viable y segura una intervención en estimulación neurocognitiva precoz en el paciente crítico?

¿Puede la estimulación neurocognitiva de funciones dependientes del córtex prefrontal activar los circuitos neurales que modulan el control vagal?

¿Puede la activación de los circuitos neurales de control vagal restaurar la actividad del circuito colinérgico anti-inflamatorio?

¿La restauración del circuito colinérgico anti-inflamatorio conlleva una mejoría de la disfunción neurocognitiva a corto y largo plazo en los pacientes críticos?

Capítulo 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis principal

El uso de nuevas soluciones tecnológicas permitirá la creación de una herramienta que posibilite la estimulación neurocognitiva precoz de funciones dependientes de áreas prefrontales, implicadas en el circuito neural de control del tono vagal, en los pacientes críticos

2.2. Hipótesis específicas

Hipótesis específica 1

Las nuevas soluciones tecnológicas podrán suplir las dificultades de comunicación y movilidad características de estos pacientes, permitiendo aplicar una intervención de estimulación neurocognitiva de manera precoz.

Hipótesis específica 2

La estimulación neurocognitiva precoz, basada en nuevas soluciones tecnológicas, es una intervención viable, segura, y bien tolerada por los pacientes críticos.

Hipótesis específica 3

Los ejercicios incluidos en el programa de estimulación neurocognitiva resultarán idóneos para producir una activación de áreas implicadas en el circuito neural de control del tono vagal que podrá confirmarse a partir de la modulación de variables subrogadas del SNA, mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Hipótesis específica 4

La activación de áreas prefrontales mediante la intervención en estimulación neurocognitiva conllevará un efecto inmediato sobre la integridad del SNA, a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

2.3. Objetivo principal

Diseñar y aplicar una intervención precoz para pacientes ingresados en la UCI, mediante el uso de nuevas soluciones tecnológicas, que permita la estimulación neurocognitiva de funciones dependientes de áreas prefrontales, implicadas en el circuito neural de control del tono vagal

2.4. Objetivos específicos

Objetivo específico 1

Diseñar una intervención en estimulación neurocognitiva precoz, basada en nuevas soluciones tecnológicas que salve las dificultades derivadas de los problemas de comunicación y movilidad que presentan los pacientes críticos.

Objetivo específico 2

Comprobar la viabilidad, la seguridad y la tolerancia de la estimulación neurocognitiva precoz, basada en nuevas tecnologías, en el paciente crítico.

Objetivo específico 3

Confirmar la idoneidad de la estimulación neurocognitiva para provocar una activación de áreas prefrontales -implicadas en los circuitos neurales de modulación del tono vagal-, a partir del estudio de variables subrogadas del SNA mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Objetivo específico 4

Explorar el efecto inmediatamente posterior de la estimulación neurocognitiva sobre la integridad del SNA -a partir del estudio de la actividad simpática y parasimpaticovagal-, mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Capítulo 3

METODOLOGÍA

Capítulo 3

Metodología

3.1. Diseño del programa de estimulación neurocognitiva precoz para el paciente crítico

El programa de estimulación neurocognitiva precoz para el paciente crítico (ENRIC, de sus siglas en inglés *Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care*) ha sido desarrollado con el objetivo de aplicar una intervención de estimulación cognitiva a pacientes críticos durante su estancia en la UCI. La intervención ha sido diseñada por un equipo interdisciplinar de neuropsicólogos, profesionales de enfermería del cuidado crítico, médicos especialistas en medicina intensiva e ingenieros especializados en monitorización de señales biomédicas en el paciente crítico de la Corporació Sanitària Parc Taulí.

La intervención neurocognitiva se apoya en el uso de un software interactivo específicamente diseñado y adaptado a las características del paciente en estado crítico, que incluye ejercicios de baja carga cognitiva. La interacción del paciente con el software terapéutico se realiza mediante un dispositivo Kinect® de Microsoft© (Redmond, Washington, USA), que permite capturar el movimiento del usuario mediante una cámara y reconocer sus gestos, de manera que el usuario puede interactuar con el sistema directamente desde la cama, sin necesidad de utilizar ningún dispositivo físico. El sistema está compuesto por una cámara, un PC y una pantalla. Además cuenta con un sistema

complejo de monitorización de señales biomédicas a distancia, diseñado por una start-up de nuestro grupo (BetterCare SL.) que permite obtener de manera continua, a lo largo de toda la sesión de estimulación, una serie de variables fisiológicas que son de nuestro interés.

El software terapéutico se ha diseñado para mostrar un entorno virtual que resulte agradable y relajante para el paciente. Se han incluido un total de 4 escenarios (un campo de trigo, un bosque, una playa y un entorno de montaña) por donde el paciente puede pasear. Durante las sesiones, un avatar virtual acompaña al paciente en todo momento y realiza con él funciones de co-terapeuta, orientando temporalmente al paciente al inicio de cada sesión, proporcionándole las instrucciones para realizar los ejercicios, motivando al paciente para completar los ejercicios y los tiempos de sesión e invitándolo a relajarse.

A través del entorno virtual se han incluido una serie de ejercicios tanto pasivos como activos. El diseño y selección de los ejercicios tiene por objeto la estimulación de funciones atencionales y ejecutivas, dependientes de áreas prefrontales, por la gran importancia de estas funciones en la modulación de la señal colinérgica anti-inflamatoria.

Según la capacidad de interacción del paciente con el sistema en relación a su estado clínico, los ejercicios incrementan el grado de complejidad (exigencia cognitiva) y la demanda de implicación activa por parte del paciente:

Ejercicios pasivos

- *Ejercicios de observación dirigida.* Estos ejercicios han sido desarrollados específicamente para pacientes con dificultades de atención y movilidad. El objetivo de estos ejercicios es el mantenimiento de un mínimo nivel atencional y la estimulación de la atención focalizada. El avatar virtual guía al paciente a través del entorno virtual y le propone preguntas simples. En algunas ocasiones, los terapeutas preguntan al paciente sobre elementos que aparecen en la pantalla, y le piden que realice acciones sencillas, tales como nombrar elementos, nombrar colores, contar el número de estímulos específicos, o reconocer

elementos dentro del entorno, en otros. Los ejercicios de observación dirigida también se utilizan como periodos de transición entre ejercicios, permitiendo al paciente descansar y relajarse.

- *Ejercicios pasivos.* Estos ejercicios requieren un bajo nivel de atención y un bajo nivel de movilidad. A los pacientes, en este caso, se les exige un mínimo de interacción con el software, pidiéndoles que muevan su mano para provocar una reacción en el entorno virtual, como por ejemplo para hacer que aparezcan o desaparezcan ciertos elementos en pantalla o sonidos incorporados. Estos ejercicios han sido diseñados para la estimulación de la atención focalizada y sostenida.

Ejercicios activos

- *Ejercicios de atención selectiva.* Estos ejercicios implican un nivel moderado de exigencia cognitiva. A los pacientes se les pide que utilicen el movimiento de su mano para seleccionar estímulos aparecidos en pantalla que cumplan ciertas características internas. Estos ejercicios incluyen series progresivamente más difíciles de acuerdo al número de características internas que los pacientes deben tener en cuenta.
- *Ejercicios de memoria de trabajo.* El objetivo de estos ejercicios se focaliza en la estimulación de funciones superiores complejas, y por lo tanto, estos ejercicios implican un alto nivel de esfuerzo cognitivo. En estos ejercicios los pacientes deben completar figuras geométricas usando de nuevo el movimiento de su mano, a través de sus habilidades de secuenciación y de memoria de trabajo en series progresivamente más complejas.

El software de estimulación permite dos modos de entrada diferentes, una para los pacientes que inician el tratamiento y otro para aquellos pacientes que ya han realizado alguna sesión de estimulación. Para los pacientes que se inician en el software

de estimulación, el avatar virtual –de nombre *Ava*– se presenta al paciente, le explica el objetivo y la dinámica de las sesiones, y orienta al paciente en tiempo. En las sesiones consecutivas, el avatar virtual empieza saludando al paciente, preguntándole cómo se encuentra y orientándolo en tiempo. La voz de Ava es de Carmen Gomar, locutora de RNE, que se prestó voluntaria para participar en el proyecto ENRIC.

El recorrido por el mundo virtual está predefinido; sin embargo, el terapeuta puede reconfigurar el recorrido y modificar el orden de los ejercicios cognitivos a partir de una serie de comandos con el ordenador pudiendo saltar de un punto del mundo virtual a otro o de un ejercicio a otro. La intensidad de la luz en el mundo virtual está ligada a la hora del reloj interno del ordenador; de manera que es posible realizar el recorrido por el mundo virtual durante el amanecer (para las primeras horas de la mañana), con luz del día, durante el atardecer (para las últimas horas de la tarde) y modo nocturno para la noche, dependiendo de la hora de aplicación de la estimulación neurocognitiva.

De la misma forma que para la entrada, el programa de estimulación cuenta con dos salidas posibles. A la *salida normal* –cuando se decide acabar el tiempo de sesión– le sigue una última pantalla donde Ava informa al paciente que la sesión ha finalizado y se despide de él hasta la sesión siguiente. Sin embargo, también existe una *salida forzada* para aquellas situaciones en las que se detecte un deterioro en el estado clínico del paciente y se requiera una intervención urgente por parte del personal asistencial. Cada sesión con el software de estimulación genera automáticamente un archivo en formato de texto con el registro temporal de la sesión incluyendo: día y hora de inicio de la sesión, tiempo de inicio y finalización de cada ejercicio cognitivo realizado durante la sesión, tipo de ejercicios realizados, hora de finalización de la sesión, y tipo de salida (normal o forzada). Las sesiones de estimulación neurocognitiva tienen una duración de ~20 minutos y se realizan todos los días hasta el alta de la UCI.

Como se ha comentado antes, la dinámica de las sesiones y la realización de los ejercicios se basa en dos parámetros: el nivel de atención que presenta el paciente y el grado de movilidad en el momento de realizar la sesión. La figura 3.1 muestra un diagrama de planificación de las sesiones atendiendo a estos dos parámetros.

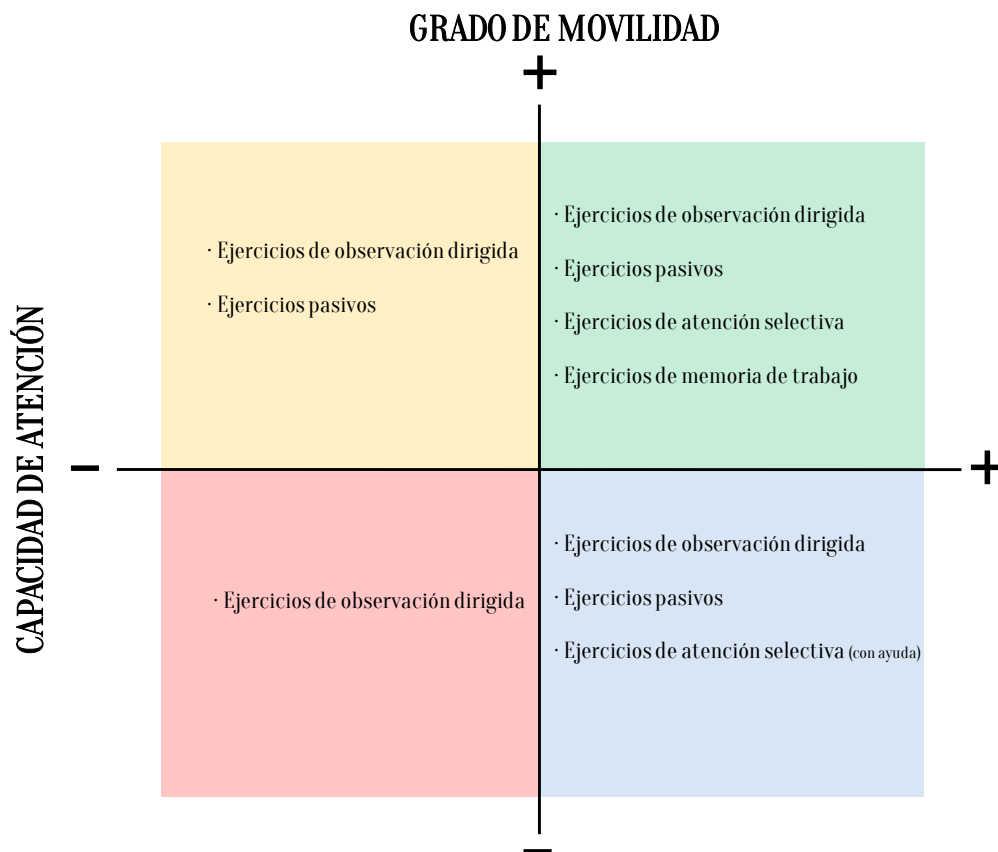


FIGURA 3.1. Diagrama de planificación de las sesiones de estimulación neurocognitiva

La planificación de las sesiones se basó en los parámetros de capacidad de atención y grado de movilidad de los pacientes.

3.2. Prueba de concepto

a. Participantes

Los participantes en la prueba de concepto fueron reclutados de entre la población de pacientes adultos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell. Los pacientes fueron diaria y sistemáticamente seguidos para su inclusión en el estudio, en base a unos criterios establecidos.

Los criterios de inclusión contemplaban el reclutamiento de pacientes de edades comprendidas entre 18 y 85 años que hubieran recibido VM al menos durante 24 horas previas a la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva al cumplir los siguientes criterios: una puntuación superior a 8 en la Glasgow Coma Scale (GCS) y una puntuación entre -1 y +1 en la Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban patología neurológica o daño cerebral focal previo al ingreso en la UCI, o bien aquellos cuyo motivo de ingreso fuera de origen neurológico. También se excluyeron aquellos pacientes con patología psiquiátrica grave o con discapacidad mental. Finalmente, aquellos pacientes que presentaban déficits sensoriales (ceguera y/o sordera grave) que impidieran poder llevar a cabo la intervención en estimulación neurocognitiva fueron también excluidos.

b. Procedimiento

En el momento de la inclusión en el estudio, se obtuvieron de forma retrospectiva los datos demográficos y el nivel de gravedad mediante la Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II; Knaus et al. 1981) y la Sequential Organ Failure Assessment (SOFA; Vincent, 1996). El nivel de conciencia fue evaluado mediante la GCS (Teasdale and Jennett, 1974) y el nivel de sedación utilizando la RASS (Sessler et al., 2002). El nivel de conciencia fue evaluado diariamente, empezando en el momento del ingreso en la UCI y finalizando cuando el paciente alcanzó el nivel mínimo óptimo para iniciar el

programa ENRIC. Una vez los pacientes alcanzaban un adecuado nivel de conciencia, eran evaluados diariamente para la presencia de síndrome confusional mediante la versión española de la Confusional Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU; Toro et al., 2010) y la RASS.

Los pacientes realizaron las sesiones de ENRIC en su propia cama en la UCI durante todo el tiempo que duró su estancia en la unidad, mientras se encontraran en alerta y calma (RASS de -1 a +1). Durante las sesiones se les pidió a los pacientes que siguieran las instrucciones y usaran sus manos para poder realizar los ejercicios pasivos y activos. Todas las sesiones fueron supervisadas por uno o dos neuropsicólogos y una enfermera de cuidados críticos que controlaba las constantes del paciente y la posibilidad de eventos adversos (p.e. retirada accidental de catéteres o tubos endotraqueales). El objetivo de las sesiones fue proporcionar estimulación cognitiva a través de los ejercicios cognitivos, no necesariamente obtener respuestas correctas por parte de los pacientes. Por este motivo, en ocasiones, los terapeutas podían facilitar pistas a los pacientes cuando respondían incorrectamente.

Los pacientes fueron ventilados mediante Evita XL o Evita 4 (Dräger, Alemania) o mediante Servo i (Maquet, Suecia), y con los siguientes modos ventilatorios: volumen control o presión soporte. Todos los parámetros fisiológicos fueron registrados durante los 20 minutos previos, durante las sesiones de estimulación neurocognitiva y los 20 minutos posteriores a la estimulación.

c. Variables

El objetivo primario de esta prueba de concepto fue determinar la viabilidad y la seguridad de aplicar un tratamiento de estimulación neurocognitiva precozmente durante la enfermedad crítica, la tolerabilidad de los pacientes a los ejercicios cognitivos incluidos y su idoneidad en términos de reactividad del SNA a la estimulación de funciones dependientes de áreas prefrontales. Por último, se pretendió explorar el efecto de la estimulación neurocognitiva a corto plazo sobre el sistema nervioso autónomo, concretamente sobre el tono vagal.

Para poder dar respuesta al objetivo de viabilidad de la intervención, se registró el número de pacientes, ingresados en la unidad por un periodo de ~9 meses, que eran candidatos a recibir la intervención de estimulación neurocognitiva, y el número de pacientes incluidos en el estudio que finalmente recibieron la intervención. Para poder cumplir con este primer objetivo, también se registraron el número de sesiones de estimulación realizadas, los tiempos de inicio de la intervención, la duración de cada sesión, así como el número y tipo de ejercicios realizados en cada una de ellas. Por último, el número de sesiones interrumpidas y la causa de dichas interrupciones también fueron registrados.

Se registraron asimismo los valores de frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (SpO₂) y frecuencia respiratoria (FR) durante los 20 minutos previos a las sesiones de estimulación neurocognitiva, durante el periodo de sesión y finalmente durante los 20 minutos posteriores a las sesiones de estimulación. Todos los datos fisiológicos fueron recogidos y registrados mediante el sistema BetterCare® que estandariza las señales de diferentes dispositivos médicos y las re-muestra a 200 Hz (200 muestras por segundo). Los dispositivos de VM, así como los monitores fueron conectados al sistema BetterCare® mediante un servidor de acceso remoto ED41000P2-01 (Lantronix, Irvine, CA). Los valores de parámetros fisiológicos se utilizaron para analizar la seguridad de la intervención.

Para el análisis de seguridad de la intervención neurocognitiva precoz, se tomaron en consideración los criterios de intolerabilidad e inseguridad basados en el consenso de expertos sobre la movilización activa de los pacientes críticos ventilados mecánicamente (Hodgson et al. 2014): SpO₂ menor a 90%, FR de más de 35 rpm durante más de 5 minutos, y FC superior a los 150 lpm durante más de 5 minutos. En aquellos pacientes que presentaban valores fuera del rango de la normalidad en el momento de iniciar la sesión de estimulación neurocognitiva, cosa que es posible dado que se trata de pacientes críticos, los cambios $\geq 20\%$ en cualquier parámetro fisiológico respecto a los valores basales también se consideraron como un evento no seguro.

Por último, los datos del electrocardiograma y de la FR se utilizaron para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el objetivo de explorar la

idoneidad de los ejercicios cognitivos en términos de reactividad del SNA a la estimulación cognitiva, así como para explorar el efecto inmediato de la estimulación sobre el SNA.

d. Análisis estadísticos

Para esta prueba de concepto no se realizaron cálculos de muestra formales; en su lugar, los participantes fueron incluidos de manera consecutiva durante los ~ 9 meses que duró la prueba de concepto para determinar factores como tasas de reclutamiento en relación al análisis de viabilidad de la intervención neurocognitiva precoz. Los resultados de viabilidad, tolerabilidad y seguridad fueron analizados mediante estadística descriptiva.

Para el análisis de la idoneidad de los ejercicios cognitivos para la estimulación de funciones atencionales y ejecutivas a partir de la reactividad del SNA, los valores de las potencias espectrales de LFn, HF y la potencia total fueron comparados durante las sesiones respecto a sus niveles basales. Se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon porque los valores de LFn, HF y los valores de potencia total no seguían una distribución normal. Debido a que el rango total de ejercicios cognitivos incluidos en ENRIC fueron realizados por los pacientes durante las 3 primeras sesiones de tratamiento, y con el objetivo de evitar que la falta de novedad en las sesiones siguientes pudiera interferir en los resultados de reactividad del SNA a la estimulación, los análisis de la VFC sólo se realizaron para las 3 primeras sesiones de intervención.

Para explorar el efecto inmediato de la estimulación neurocognitiva sobre el SNA los valores de los parámetros basales de la VFC (LFn y HF) fueron comparados con los valores obtenidos durante el periodo de post-sesión, utilizando la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon. En un siguiente análisis con el objetivo de explorar el efecto que la ventilación mecánica y la presencia de delirium pudieran tener respecto al efecto de la estimulación sobre el SNA, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para analizar las diferencias en los cambios entre LFn y HF entre pacientes ventilados mecánicamente y no ventilados, y entre pacientes con y sin delirium en el momento de recibir la estimulación neurocognitiva. El análisis exploratorio del efecto

sobre el SNA se realizó únicamente sobre la primera sesión de tratamiento para todos los pacientes, con el fin de intentar minimizar el efecto sobre el SNA de posibles cambios en el tratamiento médico y farmacológico, o cambios en la gravedad de la enfermedad crítica.

Todos los análisis de datos se realizaron utilizando el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 19.0.

e. Aspectos éticos

Esta prueba de concepto fue aprobada por el comité ético local (Fundació Parc Taulí, Rec.2013/057) y llevada a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki (1964) y la Ley Orgánica 14/2007 de Investigación Biomédica. Los datos de todos los participantes fueron tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos de Carácter Personal. A todos los participantes en el estudio se les facilitó un consentimiento informado antes de la inclusión en el estudio. En aquellos casos que el nivel de conciencia del paciente no le permitiera entender la naturaleza del estudio, se facilitó un consentimiento a un representante legal. A los pacientes, una vez capacitados, se les volvió a informar sobre el estudio y re-consintieron su participación. En caso de no consentir su continuación en el estudio, todos los datos fueron destruidos y se excluyeron de cualquier análisis posterior. Todos los pacientes fueron identificados con un código de manera que los datos clínicos referentes a ellos no pudieran ser relacionados con sus datos personales. El estudio se encuentra registrado en clinicaltrials.gov bajo la referencia NCT02078206.

3.3. Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

El análisis de la VFC se realizó mediante métodos espectrales, de acuerdo a los estándares metodológicos recomendados por la Task Force on Heart Rate Variability (1996), y fue llevado a cabo por el grupo de ingenieros del Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation [(BSICoS; Aragón Institute of Engineering Research (I3A), Universidad de Zaragoza], que también son miembros del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). El análisis espectral se llevó a cabo a partir de la evaluación de series consecutivas de intervalos R-R de 2 minutos de duración, con superposiciones entre ellas de 1 minuto. Antes de realizar el análisis de la VFC, se controlaron los intervalos R-R para la detección de latidos ectópicos y artefactos, que comprometieran la validez de los análisis. Cuando éstos estaban presentes, se corrigieron los intervalos R-R antes y después de cada latido no-sinusal y se remplazaron por intervalos R-R computados a partir de la interpolación basada en los latidos sinusales circundantes. Los periodos de registro con un número excesivo de latidos ectópicos y artefactos (>5% del total del periodo de registro) fueron excluidos del análisis.

Para el análisis espectral de la VFC las series de intervalos R-R fueron previamente re-muestradas a 4 Hz y se obtuvieron las densidades espectrales para las bandas de baja y alta frecuencia. El componente de baja frecuencia (LF) se estableció en la banda clásica de 0.04-0.15 Hz y el componente de alta frecuencia (HF) fue centrado en la banda de frecuencia respiratoria entre los 0.15 y 0.8 Hz. Ambas fueron computadas integrando el área bajo la curva del espectro de potencia, dentro de las bandas de frecuencia específicas. También se incluyó la potencia total como un índice de la modulación autónoma global. Los valores de LF se normalizaron (LFn) para que reflejaran exclusivamente la modulación simpática y fueron expresados en unidades normalizadas (n.u., del inglés normalized units), mientras que los valores de HF fueron expresados en unidades absolutas [s^{-2}] reflejando únicamente actividad moduladora parasimpática.

Capítulo 4

RESULTADOS

Capítulo 4

Resultados

Entre abril de 2014 y diciembre de 2014, 193 pacientes críticos fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Parc Taulí de Sabadell. De esos 193 pacientes, 143 cumplían al menos un criterio de exclusión (ver figura 4.1). De los 45 pacientes candidatos a recibir la intervención neurocognitiva, 25 fueron finalmente excluidos: 12 pacientes fueron dados de alta antes de poder dar su consentimiento, 7 pacientes no alcanzaron el mínimo nivel de conciencia para recibir la intervención de estimulación neurocognitiva, 4 pacientes fueron derivados a otro hospital antes de poder empezar la intervención, y 2 pacientes rechazaron ser incluidos en el estudio. La intervención neurocognitiva fue, por lo tanto, aplicada a 20 pacientes críticos.

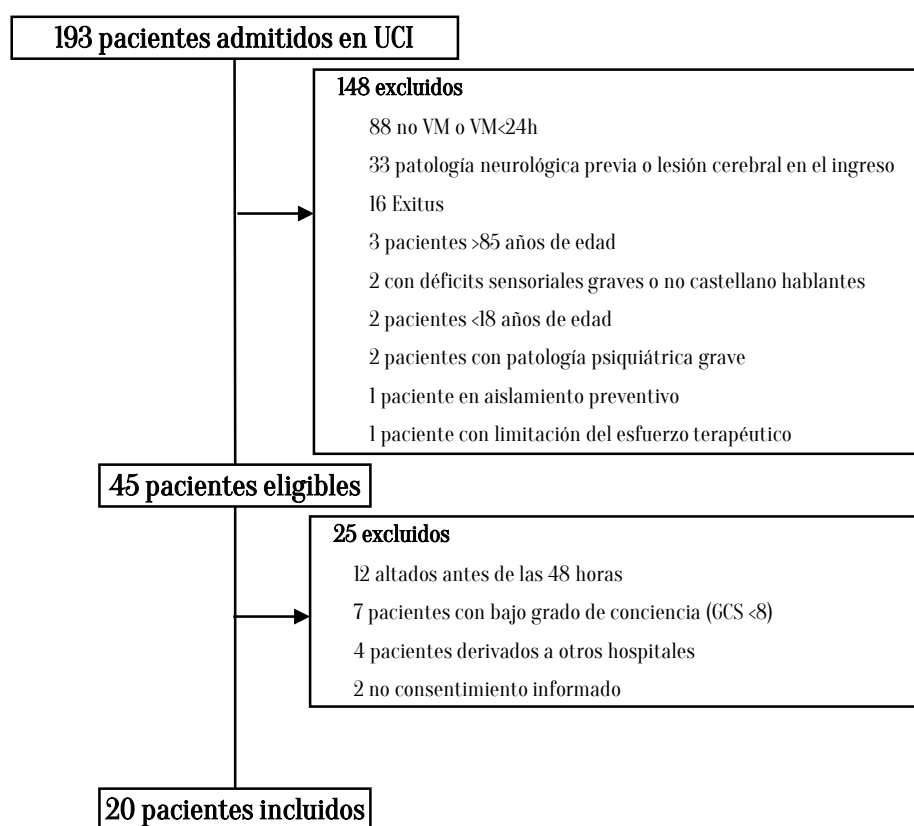


FIGURA 4.1. Diagrama de flujo de inclusion de la muestra en la prueba de concepto

Las características clínicas y sociodemográficas de la muestra se resumen en la tabla 4.1.

TABLA 4.1. Característica clínicas y sociodemográficas de la muestra

Edad, años (M, DE)		65.44	10.22
Género (N, %)	Hombre	14	63.66
	Mujer	6	27.33
Diagnóstico (N, %)	Neumonía	3	15
	Peritonitis	3	15
	Shock séptico	3	15
	Politraumatismo	2	10
	Perforación intestinal	2	10
	Shock hemorrágico	1	5
	Pancreatitis	1	5
	Perforación esofágica	1	5
	Fallo respiratorio agudo	1	5
	SDRA	1	5
	Neumoperitoneo	1	5
Intoxicación	1	5	
APACHE (M, DE)		24.84	9.04
SOFA (M, DE)		9.58	4.23
GCS (M, DE)		10.33	5.91
Estancia UCI, días (Md, RIC)		16.00	2.00
Tiempo intubación, días (Md, RIC)		9.50	1.00
Duración sedación, días (Md, RIC)		5.00	0.00
Delirium, días (Md, RIC)		1.39	0.80
Shock séptico (N, %)		12	60
Paro cardiorespiratorio (N, %)		1	5

APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; GCS, Glasgow Coma Scale; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; SDRA, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; M, Media; DE, Desviación Estándar; Md, Mediana; RIC, Rango Intercuartilico

A continuación se presentan los resultados con medias y rangos para las variables cuantitativas o n/N (%) para las variables cualitativas, si no se indica lo contrario.

4.1. Viabilidad de la intervención neurocognitiva

De los 20 pacientes incluidos en el estudio, todos ellos (100%) recibieron la intervención en estimulación neurocognitiva precoz en al menos 1 día de estudio. La primera sesión de intervención se aplicó 10.0 (2.0-23.0) días después del ingreso en la UCI. Una vez los pacientes fueron capaces de empezar el programa de estimulación ENRIC, las sesiones se pudieron realizar en un 74.3% (25.0-100.0) de los días restantes hasta el alta de la UCI.

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 76 sesiones de ENRIC. Cada paciente realizó una media de 3.8 (1.0-8.0) sesiones de intervención de estimulación neurocognitiva precoz. La media global de la duración de cada sesión fue de 17.5 (12.0-31.0) minutos al día.

4.2. Seguridad de la intervención neurocognitiva

Las tablas 4.2a y 4.2b resumen los valores de FC, FR y SpO₂ en los periodos previos a las sesiones de ENRIC, durante las sesiones y durante los periodos post-sesión, a lo largo de todas las sesiones de tratamiento.

En cuanto al análisis de los valores de FC, ningún paciente alcanzó valores de inseguridad ni durante los periodos previos a las sesiones de intervención, ni durante las sesiones de estimulación neurocognitiva. Sólo 1 paciente alcanzó valores máximos en FC <5 minutos durante el periodo post-sesión de la primera sesión (1/20, 5%), y otro paciente durante el periodo post-sesión de la cuarta sesión de tratamiento (1/11, 9.1%).

Durante las primeras 4 sesiones de estimulación con ENRIC, algunos pacientes presentaron valores de inseguridad en la SpO₂ por menos de 5 minutos (sesión #1: 2/20, 10%; sesión #2: 1/17, 5.9%; sesión #3: 1/13, 7.7%; sesión #4: 1/11, 9.1%).

Valores de FR superiores a 35 rpm por <5 minutos estuvieron presentes en algunos pacientes durante prácticamente todas las sesiones de intervención (sesión #1: 6/20, 30%; sesión #2: 2/17, 11.8%; sesión #3: 2/13, 15.4%; sesión #4: 3/11, 27.3%; sesión #5: 4/8, 50%; sesión #6: 1/4, 25%; y sesión #7: 1/2, 50%).

Sin embargo, ninguna de las sesiones de ENRIC tuvo que ser interrumpida antes de tiempo por motivos de seguridad, y no se registró ningún tipo de evento adverso (p.e. extracciones accidentales de catéteres o tubos endotraqueales) durante el periodo de estudio.

Finalmente, en ninguna sesión de estimulación neurocognitiva se observaron cambios $\geq 20\%$ en los parámetros fisiológicos que pudieran ser motivo de preocupación.

Ninguno de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con drogas vasoactivas en el momento de realizar las sesiones de estimulación neurocognitiva.

TABLA 4.2a. Valores fisiológicos durante el periodo basal, durante el periodo de sesión y durante la post-sesión

	Sesión #1 (n=20)			Sesión #2 (n=17)			Sesión #3 (n=13)			Sesión #4 (n=11)		
	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post
FC, Md (RIC)	92 (14)	92.5 (15.75)	91 (10.5)	82 (23)	84 (21.25)	81.5 (25.5)	96 (19)	90 (15)	90 (15)	86 (31.75)	67 (34.5)	90.5 (35.5)
Rango	67-120	70-119	70-153 ^a	56-127	68-126	65-125	69-134	72-137	72-137	62-128	59-129	67-168 ^a
SPO₂, Md (RIC)	96 (5)	95.5 (4.25)	95 (5)	94.5 (3.75)	94.5 (4.5)	94 (3.75)	96 (4)	96 (2)	96 (2)	97 (2.75)	97 (2.75)	97 (2.5)
Rango	88 ^b -100	89 ^b -100	90-100	89 ^b -100	89 ^b -100	89 ^b -100	90-100	89 ^b -100	90-100	91-100	89 ^b -100	90-100
FR, Md (RIC)	22 (13)	24 (12)	22 (13.5)	22.5 (12.25)	23.5 (11)	24 (10.75)	25 (14)	25 (9)	22 (8)	20.5 (16.25)	21.5 (11.5)	24.5 (15)
Rango	11-54 ^c	10-41 ^c	10-54 ^c	9-46 ^c	9-40 ^c	9-44 ^c	12-47 ^c	12-37 ^c	12-41 ^c	12-42 ^c	12-41 ^c	9-43 ^c

TABLA 4.2b. Valores fisiológicos durante el periodo basal, durante el periodo de sesión y durante la post-sesión (Cont.)

	Sesión #5 (n=8)			Sesión #6 (n=4)			Sesión #7 (n=2)			Sesión #8 (n=1)		
	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post	Basal	Sesión	Post
FC, Md (RIC)	102 (25.5)	103 (27.5)	101 (24)	108 (12)	110 (16)	111 (8.5)	112.5 (4.75)	115 (1.25)	111 (1)	126 (4)	123 (2)	127 (3)
Rango	61-139	63-138	64-128	79-118	78-121	88-120	104-123	93-123	107-114	121-134	119-125	117-134
SPO₂, Md (RIC)	98 (2)	97 (1.5)	97 (2.5)	97 (4)	97 (2.5)	98 (2)	99.5 (1.25)	98.5 (1.25)	98 (1)	98 (1)	98 (0)	99 (1)
Rango	89 ^b -100	91-100	92-100	90-100	91-100	90-100	97-100	95-100	95-100	94-99	98-99	96-100
FR, Md (RIC)	21 (15)	23 (13)	23 (15.5)	25 (6)	25 (6.5)	26 (6)	26.5 (7)	27.5 (6.5)	29 (2)	27 (3)	26 (3)	25 (6)
Rango	11-40 ^c	10-39 ^c	10-50 ^c	13-38 ^c	13-36 ^c	13-37 ^c	19-40 ^c	18-37 ^c	18-39 ^c	14-33	20-33	12-40 ^c

Md= Mediana; RIC= Rango Intercuartílico; FC= Frecuencia Cardíaca; SpO₂=Saturación de Oxígeno Periférica; FR= Frecuencia Respiratoria;

^a= FC ≥ 150 lpm

^b= SpO₂ ≤ 90%

^c= FR ≥ 35 rpm

4.3. Tolerabilidad de la intervención neurocognitiva

Los pacientes completaron 66/76 (86.8%) del total de sesiones de estimulación neurocognitiva posibles. De las sesiones que tuvieron que ser interrumpidas, la mayoría tuvieron lugar durante la primera sesión de intervención (70%). Las causas de interrupción fueron por problemas de *fatiga del paciente* (50%), *somnolencia excesiva* (20%), *aplicación de procedimientos médicos concurrentes* (20%) y confusión derivada de la *presencia de síndrome confusional* (10%). Sin embargo, ninguno de estos eventos influyó en la participación en sesiones siguientes.

Teniendo en cuenta la pérdida de muestra (los pacientes eran dados de alta a otras unidades y servicios post-UCI cuando su condición clínica mejoraba), la Figura 4.2 sólo ilustra la distribución de los ejercicios para cada sesión (en %), mostrando cómo los pacientes progresaron durante las primeras 5 sesiones con ENRIC. Durante la primera sesión de estimulación neurocognitiva, los *ejercicios pasivos*, que requieren de habilidades en atención simple y funciones motoras gruesas, resultaron ser los ejercicios más realizados por los pacientes, dando cuenta de una media del 55.6% del tiempo total de sesión y realizados por un total de 19/20 (95%) de los pacientes. A través de las sesiones, el tiempo invertido en realizar los ejercicios pasivos fue gradualmente disminuido mientras otros ejercicios que requerían un esfuerzo cognitivo más complejo iban incrementándose (p.e. atención selectiva o ejercicios de memoria de trabajo). Todos los pacientes (20/20, 100%) fueron capaces de responder correctamente a las demandas del neuropsicólogo en los *ejercicios de observación dirigida*, que representaron una media de 34.2% del tiempo total de sesión. Los *ejercicios de atención selectiva* fueron realizados correctamente por un 16/20 (80%) de los pacientes, representando una media de 10.2% del tiempo total durante la primera sesión con el programa ENRIC. Los ejercicios más complejos, focalizados en la estimulación de la *memoria de trabajo* sólo pudieron ser realizados a partir de la tercera sesión de estimulación neurocognitiva, y el tiempo asignado a cada sesión para estimular estas funciones fue incrementándose progresivamente sesión a sesión. Nótese que a partir de la quinta sesión de intervención neurocognitiva el tiempo asignado para cada tipo de ejercicio se encuentra distribuido de manera equitativa.

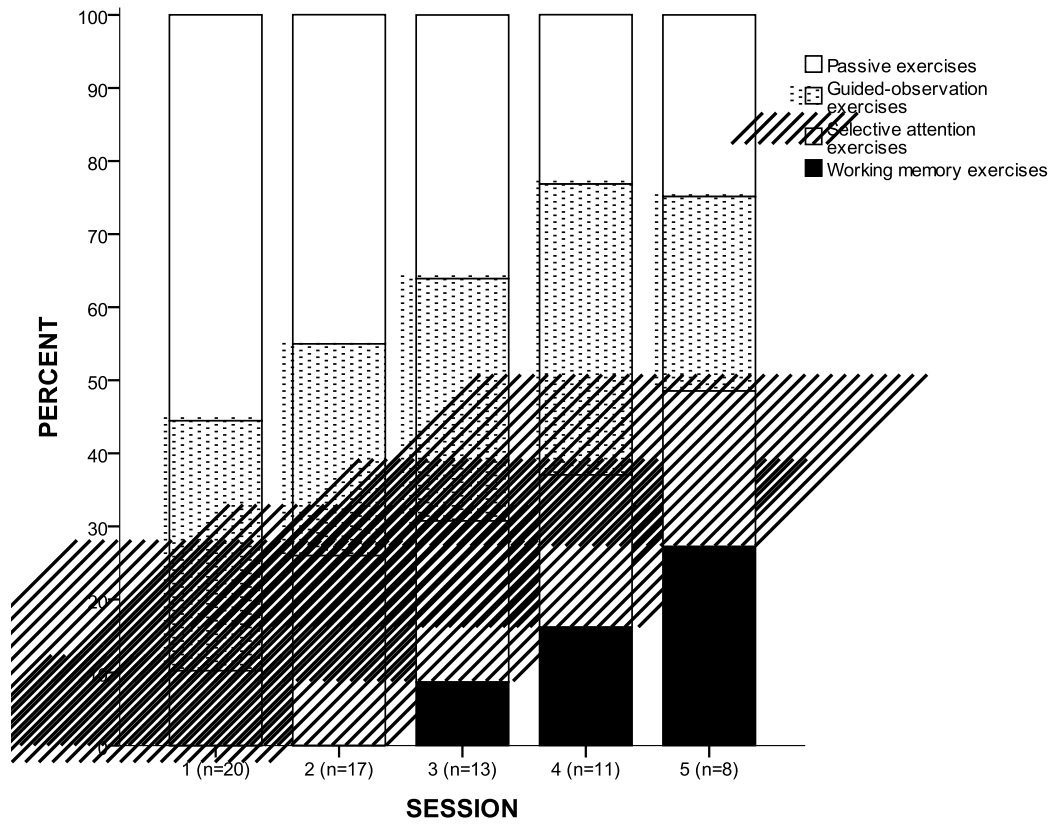


FIGURA 4.2. Distribución del tiempo (en %) de los ejercicios de estimulación neurocognitiva para cada una de las 5 primeras sesiones de tratamiento.

4.4. Idoneidad de los ejercicios cognitivos para la estimulación de áreas prefrontales en términos de reactividad del SNA

La tabla 4.3 muestra los resultados del análisis espectral de la VFC para los tres principales parámetros considerados en este estudio: LFn, HF y potencia total. Los resultados se muestran en medianas y rangos intercuartílicos en n.u (normalized units, unidades normalizadas) para la LFn, y en valores absolutos [$s^{(-2)}$] para la HF y para los valores de potencia total. Los análisis de la VFC en cuanto al estudio de la reactividad del SNA a la estimulación neurocognitiva fueron realizados en base a 17 pacientes, después de eliminar aquellos periodos con un porcentaje excesivo de espurios. Para que el posible efecto de la presencia de síndrome confusional no interfiriera sobre los resultados de reactividad autónoma en el momento de realizar la estimulación cognitiva, se excluyeron también del análisis aquellos periodos de intervención donde el paciente presentaba un episodio de delirium.

En términos de reactividad del SNA durante la realización de los ejercicios cognitivos, se observó que los valores de LFn eran significativamente más bajos ($p=0.02$) que los valores basales durante la sesión #1. En la sesión #2, todos los índices disminuyeron de manera significativa respecto a los valores basales ($p=0.01$, $p=0.03$ y $p=0.01$, para LFn, HF y potencia total, respectivamente). Finalmente durante la sesión #3 la potencia total (indicativo de modulación autónoma global) fue significativamente más baja que los valores basales ($p=0.02$).

TABLA 4.3. Análisis de la potencia espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las sesiones y los periodos basales

	Sesión #1			Sesión #2			Sesión #3		
	Basal	Sesión	<i>P</i>	Basal	Sesión	<i>P</i>	Basal	Sesión	<i>P</i>
LFn, Md (RIC)	3.87x10 ⁻⁵ (2.08x10 ⁻⁴)	3.02x10 ⁻⁵ (8.64x10 ⁻⁵)	0.02**	7.44x10 ⁻⁵ (4.68x10 ⁻⁴)	6.91x10 ⁻⁵ (3.79x10 ⁻⁴)	0.01**	9.17x10 ⁻⁵ (5.31x10 ⁻⁴)	6.74x10 ⁻⁵ (3.85x10 ⁻⁴)	0.23
HF, Md (RIC)	1.63x10 ⁻³ (1.64x10 ⁻¹)	6.48x10 ⁻⁵ (2.31x10 ⁻¹)	0.65	2.84x10 ⁻⁵ (5.17x10 ⁻⁵)	2.64x10 ⁻⁵ (2.05x10 ⁻⁴)	0.03**	6.94x10 ⁻⁵ (1.21x10 ⁻³)	6.19x10 ⁻⁵ (8.71x10 ⁻⁴)	0.11
Total, Md (RIC)	2.88x10 ⁻³ (1.64x10 ⁻¹)	2.25x10 ⁻⁴ (2.32x10 ⁻¹)	0.38	9.85x10 ⁻⁵ (4.31x10 ⁻⁴)	9.81x10 ⁻⁵ (6.43x10 ⁻⁴)	0.01**	2.44x10 ⁻⁴ (1.46x10 ⁻³)	1.08x10 ⁻⁴ (2.26x10 ⁻³)	0.02**

LFn= Low Frequency expresada en unidades normalizadas; HF= High Frequency expresada en unidades absolutas [s⁻²]; Total= Potencia total en unidades absolutas [s⁻²];

Md= Mediana; RIC= Rango Intercuartilico

*Valores *p* del test de rangos con signo de Wilcoxon

** *p* < 0.05

4.5. Efecto inmediato de la estimulación neurocognitiva sobre el SNA

En comparación con los valores basales, 9/17 (53%) de los pacientes presentaron una disminución en los valores de LFn durante el periodo de post-sesión, mientras que 8/17 (47%) de los pacientes presentaron en la post-sesión valores de LFn más altos que los valores basales ($p=0.76$). Respecto a la actividad parasimpática, 12/17 (71%) de los pacientes presentaron un aumento en los valores de HF en el periodo de post-sesión respecto al periodo basal, si bien estos cambios no resultaron ser significativos ($p=0.84$)(ver tabla 4.4).

En cuanto a un análisis posterior del efecto que la VM y la presencia de delirium pudieran tener sobre los cambios en los parámetros de la VFC, se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin delirium respecto a los cambios en HF ocurridos entre la post-sesión y el periodo de pre-sesión ($-7.92 \times 10^{-5} \pm 8.98 \times 10^{-5}$ vs $6.62 \times 10^{-4} \pm 2.44 \times 10^{-3}$, $p=0.044$; ver tabla 4.5). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre pacientes ventilados y no ventilados respecto a los cambios en LFn y HF entre el periodo de post-sesión y el periodo previo a la sesión ($p=0.615$ y $p=0.315$, respectivamente; ver tabla 4.6).

TABLA 4.4. Valores de LFn y HF durante el periodo basal, durante la sesión y el periodo post-sesión

Paciente	LFn			p^{\bullet}	HF			p^{\bullet}
	Basal	Sesión	Post		Basal	Sesión	Post	
1	1.90×10^{-4}	7.49×10^{-5}	9.63×10^{-5}	0.76	3.98×10^{-5}	2.69×10^{-5}	3.86×10^{-5}	0.84
2	6.65×10^{-6}	5.99×10^{-6}	8.45×10^{-3}		9.31×10^{-6}	9.26×10^{-6}	9.15×10^{-3}	
3	1.63×10^{-4}	2.26×10^{-4}	2.30×10^{-4}		7.02×10^{-5}	9.13×10^{-5}	7.00×10^{-5}	
4	1.87×10^{-4}	3.23×10^{-5}	6.23×10^{-6}		1.32×10^{-5}	6.87×10^{-6}	1.89×10^{-5}	
5	5.13×10^{-5}	2.65×10^{-5}	3.55×10^{-5}		5.22×10^{-5}	3.18×10^{-5}	8.75×10^{-6}	
6	4.87×10^{-3}	4.76×10^{-3}	3.82×10^{-3}		1.25×10^{-2}	1.40×10^{-2}	1.26×10^{-2}	
7	1.58×10^{-5}	1.20×10^{-5}	2.65×10^{-5}		9.00×10^{-6}	8.42×10^{-6}	1.19×10^{-5}	
8	1.32×10^{-4}	9.39×10^{-5}	1.90×10^{-4}		7.91×10^{-5}	5.13×10^{-5}	1.60×10^{-4}	
9	5.04×10^{-5}	3.31×10^{-5}	7.05×10^{-5}		7.85×10^{-6}	9.57×10^{-6}	8.06×10^{-6}	
10	2.95×10^{-3}	3.15×10^{-3}	2.60×10^{-3}		2.22×10^{-3}	2.36×10^{-3}	2.24×10^{-3}	
11	5.02×10^{-6}	7.97×10^{-6}	9.38×10^{-6}		2.07×10^{-6}	2.45×10^{-6}	2.90×10^{-6}	
12	1.47×10^{-4}	1.21×10^{-4}	1.45×10^{-4}		4.89×10^{-5}	3.99×10^{-5}	6.22×10^{-5}	
13	2.08×10^{-5}	2.21×10^{-5}	3.89×10^{-5}		1.43×10^{-5}	1.53×10^{-5}	1.63×10^{-5}	
14	5.65×10^{-3}	7.76×10^{-3}	6.17×10^{-3}		8.99×10^{-3}	9.74×10^{-3}	8.93×10^{-3}	
15	1.46×10^{-4}	1.80×10^{-4}	1.23×10^{-4}		3.51×10^{-5}	2.33×10^{-5}	9.73×10^{-6}	
16	2.70×10^{-5}	2.43×10^{-5}	2.30×10^{-5}		4.46×10^{-5}	3.16×10^{-5}	3.32×10^{-4}	
17	1.57×10^{-4}	5.61×10^{-5}	3.96×10^{-5}		1.89×10^{-4}	1.13×10^{-5}	1.24×10^{-3}	

LFn, Low Frequency expresada en unidades normalizadas (n.u.); HF, High Frequency expresada en unidades absolutas [$s^{(-2)}$]

$^{\bullet}$ Valores p para la prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre los valores basales y los valores post-sesión

TABLA 4.5. Comparación inter-grupo entre pacientes con y sin delirium para los cambios en LFn y HF

	Delirium		No-Delirium		p^*
	Media	DE	Media	DE	
Δ LFn	$1,5 \times 10^{-4}$	$3,29 \times 10^{-4}$	$4,99 \times 10^{-4}$	$2,30 \times 10^{-3}$	0,38
Δ HF	$-7,92 \times 10^{-5}$	$8,98 \times 10^{-5}$	$6,62 \times 10^{-4}$	$2,44 \times 10^{-3}$	0,04**

DE, Desviación Estándar; Δ LFn, cambios Δ en los valores LFn entre la post-sesión y el basal; Δ HF, cambios Δ en los valores de HF entre la post-sesión y el basal

*valores p en la prueba de U de Mann-Whitney

** $p < 0.05$

TABLA 4.6. Comparación inter-grupo entre pacientes con y sin MV para los cambios en LFn y HF

	VM		No-VM		<i>p</i> *
	Media	DE	Media	DE	
ΔLFn	$1,11 \times 10^{-4}$	$5,17 \times 10^{-4}$	$7,4 \times 10^{-4}$	$2,56 \times 10^{-3}$	0,62
ΔHF	$2,28 \times 10^{-5}$	$9,15 \times 10^{-5}$	$8,33 \times 10^{-4}$	$2,75 \times 10^{-3}$	0,32

VM, Ventilación Mecánica; DE, Desviación Estándar; Δ LFn, cambios Δ en los valores LFn entre la post-sesión y el basal; Δ HF, cambios Δ en los valores de HF entre la post-sesión y el basal

*valores *p* en la prueba de U de Mann-Whitney

Capítulo 5

DISCUSIÓN GENERAL

Capítulo 5

Discusión general

El objetivo principal de este proyecto fue diseñar y desarrollar una intervención para la estimulación neurocognitiva, basada en nuevas soluciones tecnológicas, que pudiera ser aplicada de manera precoz en el paciente crítico. En nuestro estudio la intervención pudo ser iniciada a los 10 días del ingreso en la UCI cuando los pacientes alcanzaron una puntuación en RASS de -1 a +1, aunque con una diferencia inter-individual que variaba entre los 2 y los 23 días tras el ingreso en la unidad. Con los mismos criterios para iniciar la intervención, Brummel et al. (2014) lograron iniciar su intervención de estimulación neurocognitiva dentro de las primeras 72 (48-96) horas tras el ingreso en la UCI. Comparando los datos de ambos estudios, parece que la gravedad de la enfermedad crítica al ingreso no explicaría esta diferencia en el inicio de la estimulación neurocognitiva entre el estudio de Brummel (25.0 puntos en APACHE-II y 9.0 en SOFA) y nuestro estudio (24.84 y 9.58 en APACHE-II y SOFA, respectivamente); lo que sugeriría que estas diferencias en los tiempos de inicio podrían deberse a diferentes estrategias de sedación y no a la gravedad de la enfermedad crítica al ingreso.

La sedación profunda limita la participación del paciente en intervenciones de rehabilitación, y es considerada como la principal barrera para este tipo de estrategias en el paciente crítico. La administración de fármacos sedantes, además de producir depresión respiratoria inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica, se ha asociado a una prolongación del periodo de ventilación mecánica, a un aumento del tiempo de estancia en la UCI y a una mayor probabilidad de desarrollar delirium durante el ingreso

(Peitz et al., 2013; Fraser et al. 2013). En un estudio piloto sobre la viabilidad de intervenciones de rehabilitación física en el paciente crítico se observó que los pacientes no pudieron participar en sesiones de rehabilitación una mediana de 27% (RIC 15-61) de los días en UCI debido al nivel de sedación (Zanni et al., 2010).

Sin embargo, actualmente existe un gran interés en moderar los niveles de sedación de los pacientes críticos que reciben ventilación mecánica fomentado por la necesidad de reducir los efectos iatrogénicos de la sedación (Strom and Toft, 2014). De esta forma, es lógico que intervenciones de estimulación y rehabilitación, tanto físicas como neurocognitivas, puedan beneficiarse de estrategias de moderación y reducción de la sedación, permitiendo la aplicación de tales intervenciones de manera aún más precoz. Además, la eficacia de los tratamientos rehabilitadores posteriores a la estancia en la UCI se encuentra sujeta de manera directa al retraso en el inicio de los esfuerzos rehabilitadores, por lo que introducir intervenciones sólo cuando el declive neurocognitivo o físico ya se ha establecido puede no ser suficiente para revertir totalmente los déficits (Melhorn et al. 2014).

Las estrategias de interrupción diaria de la sedación, y de la reducción del nivel de sedación se han asociado a un menor tiempo de ventilación, y a una reducción de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria (Kress et al., 2000; Girard et al., 2008). Del mismo modo, parece que reducir los niveles de sedación en el paciente crítico e interrumpir la pauta de sedación durante el día no conlleva un aumento de la incidencia de sintomatología psicopatológica -como ansiedad, depresión y síntomas de estrés postraumático- ni un incremento en la ocurrencia de eventos adversos, como p.e. un mayor número de autoextubaciones (Kress et al., 2000; 2003).

Para el segundo objetivo de este proyecto nos propusimos evaluar la viabilidad y la seguridad de una intervención precoz en estimulación neurocognitiva para los pacientes críticos. Hasta nuestro conocimiento, este estudio es el primero en establecer una prueba de concepto de una intervención en estimulación neurocognitiva basada en nuevas tecnologías para pacientes críticos. A pesar que las nuevas soluciones tecnológicas ya se han aplicado a terapias de rehabilitación en muchas otras patologías y en otros contextos clínicos, este enfoque apenas ha sido explorado para ser utilizado durante la

enfermedad crítica. Sólo un artículo describe el uso de nuevas tecnologías para la rehabilitación física precoz en pacientes críticos (Kho et al., 2012); y no existen datos previos sobre su aplicación para la estimulación y rehabilitación neurocognitiva en la UCI. Nuestros resultados han demostrado que la tecnología Kinect incluida en ENRIC ofrece una solución a los problemas de movilidad y comunicación, permitiendo poder estimular las funciones cognitivas en los pacientes críticos, incluso en aquellos que requieren soporte ventilatorio, y que por lo tanto presentan dificultades para comunicarse. En el presente proyecto, los pacientes pudieron recibir el programa de estimulación ENRIC en la mayoría de días de estudio, y ninguna sesión tuvo que ser interrumpida antes de tiempo por motivos de seguridad ni se registró ningún tipo de evento adverso que pudiera poner en riesgo la seguridad del paciente. Además, para el análisis de la seguridad del programa de estimulación ENRIC, se tuvieron en cuenta los criterios de intolerabilidad e inseguridad basados en el consenso de expertos sobre la movilización activa de los pacientes críticos ventilados mecánicamente (Hodgson et al. 2014), porque consideramos que éstos eran aún más exigentes. Por todo esto, y en base a los resultados, sugerimos que la implementación de una intervención basada en nuevas soluciones tecnológicas es viable y segura para los pacientes ingresados en la UCI.

Las sesiones y los ejercicios incluidos en ENRIC fueron bien tolerados por todos los pacientes. Analizando la curva de ejecución de los pacientes a lo largo de las primeras 5 sesiones de tratamiento se puede observar la tolerancia gradual de los pacientes a la dificultad de los ejercicios neurocognitivos incluidos, lo que demuestra que la inclusión de los ejercicios en la plataforma ENRIC ofrece una progresión jerarquizada de habilidades básicas a habilidades más complejas, que permite abarcar el periodo de ingreso en la UCI de la mayoría de pacientes. Durante las primeras sesiones los pacientes fueron capaces de realizar aquellos ejercicios que únicamente requerían funciones atencionales simples, como atención focal y mantenida. A través de las sesiones, y a medida que los pacientes se recuperaban de la enfermedad crítica antes del alta de la unidad, fueron capaces de responder a ejercicios que requerían un esfuerzo cognitivo más complejo, como la atención selectiva y la memoria de trabajo. A partir de la quinta sesión de estimulación

neurocognitiva, los tiempos asignados para cada tipo de ejercicio se distribuía de manera equitativa.

En cuanto al objetivo de evaluar la idoneidad de los ejercicios incluidos para la estimulación de áreas prefrontales, nuestros resultados muestran una reactividad del SNA durante los periodos de estimulación. Concretamente encontramos que durante el periodo de estimulación neurocognitiva se produjo una disminución de la VFC. Existe evidencia sobre la asociación entre el procesamiento cognitivo dependiente de áreas prefrontales y el control cardiovascular mediante la modulación autónoma vagal (Thayer et al., 2009; Thayer and Lane, 2009). A lo largo de los estudios, la VFC ha resultado ser un índice sensible a los cambios en las demandas cognitivas. Específicamente, se ha encontrado que la VFC se reduce significativamente durante tareas que requieren atención mantenida y selectiva (Porges and Raskin, 1969; Vincent et al., 1996; Middelton et al., 1999; Veltman and Gaillard, 1998; Schellekens et al., 2000; Park et al., 2013) y funciones ejecutivas (Bucks and Seljos, 1994; Duschek et al., 2009; Luft et al., 2009; Mathewson et al., 2010; Hansen et al., 2003; Thayer et al., 2009). El motivo por el cual la VFC se reduce durante la ejecución de tareas dependientes de áreas prefrontales ha sido explicada por algunos autores por acción de la función del barorreflejo, que actuaría modulando la actividad cardíaca a las fluctuaciones en la presión sanguínea cuando se estimulan las mismas áreas implicadas en el control autónomo (Reyes del paso et al., 2004; Duschek et al., 2013). La función barorrefleja se traduce en oscilaciones muy lentas en la señal del ECG -de 0.00Hz a 0.04Hz, esto es, oscilaciones de 25 segundos o más- y corresponde al componente espectral de ULF. En nuestro estudio, debido a que no podíamos asegurar la estacionariedad de la señal durante los periodos de monitorización para oscilaciones tan largas, se optó por no añadir el componente de ULF en nuestros análisis. Sin embargo, las disminuciones en los componentes de LF_n y HF podrían ser una medida indirecta del aumento del componente de ULF durante la estimulación neurocognitiva, sugiriendo un aumento del flujo sanguíneo en áreas prefrontales. Estos resultados confirmarían que los ejercicios incluidos en la plataforma ENRIC fueron idóneos para estimular áreas prefrontales implicadas en la modulación vagal, en cuanto a que durante la realización de los ejercicios neurocognitivos se produjo una supresión del SNA directamente relacionada

con la estimulación de funciones dependientes de dichas áreas prefrontales, como las funciones atencionales y ejecutivas.

La estimulación neurocognitiva de funciones dependientes de áreas prefrontales mediante la plataforma ENRIC también produjo un efecto en el periodo inmediatamente posterior a la finalización de la sesión. Después de la primera sesión con la plataforma ENRIC la mayoría de los pacientes presentaron un aumento de los valores absolutos en el componente de HF, que indica un aumento de la actividad parasimpática en el periodo posterior a la estimulación neurocognitiva. No encontramos, sin embargo, significación estadística en los cambios en LFn y HF después de la estimulación neurocognitiva, lo que en parte podría deberse a una baja potencia estadística como resultado del reducido tamaño muestral. Tomando con precaución las conclusiones de este estudio, los resultados podrían avalar el supuesto teórico que la actividad funcional de la vía colinérgica anti-inflamatoria puede ser modulada a través de la estimulación de estructuras superiores cerebrales –en este caso áreas prefrontales– implicadas en el control del tono vagal. Este punto es de sumo interés, puesto que este tipo de estrategias terapéuticas que tienen por objetivo la modulación de la señal colinérgica anti-inflamatoria podrían presentar el potencial de prevenir y tratar la disfunción neurocognitiva a corto y largo plazo de los pacientes críticos asociada a un proceso neuroinflamatorio descontrolado, ya sea restaurando la actividad de la vía colinérgica o bien reforzándola para minimizar el impacto de los diferentes factores de riesgo sobre la integridad colinérgica. Además, los tractos neurales que descienden por el nervio vago para modular la respuesta anti-inflamatoria presentan un umbral de activación más bajo que las fibras cardio-inhedoras que pueden provocar cambios significativos en la frecuencia cardíaca (Huston et al. 2007), y que por tanto pueden también entrañar riesgos en el caso de los pacientes críticos. Precisamente ahí es donde probablemente radiquen las diferencias anatómicas y fisiológicas que subyacen a los dos tipos de respuestas, la inmunomoduladora y la respuesta vagal cardiovascular. Por ejemplo, en la mayoría de mamíferos, las fibras vagales cardio-inhedoras son de tipo B y C, que requieren significativamente una intensidad de estimulación mucho mayor para activarse, a diferencia de las fibras A mielinizadas, que no participan directamente en la regulación de

la respuesta cardiovascular. Es posible que mediante este umbral menor de las fibras tipo A se transmita la señal inmunomoduladora de la vía colinérgica anti-inflamatoria a las células inmunes localizadas en la periferia (Huston et al., 2007). Esto podría explicar porqué en nuestro estudio, el aumento del tono vagal en los minutos posteriores a la estimulación neurocognitiva no se acompañó de los clásicos signos de bradicardia e hipotensión que suelen seguir a la estimulación eléctrica del nervio vago (Kobayashi et al., 2013). De este modo, tal vez la estimulación de estructuras neurales implicadas en la respuesta anti-inflamatoria pueda activar de manera selectiva la vía colinérgica anti-inflamatoria sin estimular las fibras cardíacas, lo que hace aumentar la seguridad de este tipo de intervenciones en el caso de los pacientes críticos.

En un subanálisis posterior encontramos un efecto diferencial de los pacientes que presentaban delirium durante la sesión de estimulación respecto a los pacientes que no mostraban signos de delirium. Mientras que los pacientes libres de delirium presentaron en mayor medida un incremento de los valores absolutos en HF en el periodo inmediatamente posterior a la estimulación neurocognitiva, indicativo de una actividad parasimpaticovagal aumentada, los pacientes que se encontraban en delirium presentaron el efecto opuesto, es decir, una disminución de la actividad vagal reflejada por una disminución de los valores de HF respecto a su estado basal. Aunque de momento no disponemos de datos suficientes para poder llegar a una conclusión firme sobre la causa de estas diferencias, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos. En primer lugar, debemos considerar que los pacientes que se encontraban en delirium ya presentaban un cuadro de disfunción cerebral instaurado, presumiblemente secundario a factores asociados a la enfermedad crítica y a un proceso inflamatorio excesivo que habría alcanzado el cerebro. Por lo tanto, hay que suponer también que la respuesta colinérgica a la inflamación ya era disfuncional en este grupo de pacientes en el momento de recibir la estimulación neurocognitiva. Quizás para ellos la estimulación debería haber sido más intensa o durante un periodo de tiempo más prolongado con el objetivo de restaurar la vía colinérgica anti-inflamatoria, a diferencia de los pacientes que no presentaban delirium, en cuyo caso la estimulación neurocognitiva podría servir para reforzar el circuito colinérgico –que se encontraría funcionalmente intacto en este grupo de pacientes– y

aumentar el tono vagal. En segundo lugar hay que considerar también que los análisis sólo se llevaron a cabo para la primera sesión de estimulación neurocognitiva, que fue la sesión con menos carga de trabajo y que requería menos esfuerzo cognitivo por parte de los pacientes, por lo que aún cabe la posibilidad que los cambios solo fueran observados a partir de la segunda o tercera sesión de estimulación, cuando los ejercicios cognitivos resultaban más intensos.

Como se acaba de mencionar, en este estudio sólo se valoró el efecto sobre el SNA después de la primera sesión de estimulación neurocognitiva, porque creímos que valorar los cambios en el SNA al finalizar la intervención neurocognitiva –esto es, en el periodo previo al alta de UCI- podría conllevar problemas metodológicos al no considerar el efecto del tratamiento médico administrado. Los supervivientes de una enfermedad crítica deben considerarse como un éxito del tratamiento médico administrado durante su estancia en la UCI, en cuanto a que han podido sobrevivir a un episodio de enfermedad crítica, independientemente de las secuelas clínicas, físicas o neurocognitivas que presenten después del alta. En este punto, debemos considerar que el paciente que sobrevive a su ingreso en la UCI ha podido restaurar su capacidad para responder a la enfermedad gracias al tratamiento médico –y aquí podemos suponer también que ha restaurado su sistema anti-inflamatorio-, o en todo caso lo ha restaurado lo suficiente para poder sobrevivir el episodio de enfermedad crítica. De esta forma, valorar el efecto aislado de la estimulación neurocognitiva sobre la vía colinérgica anti-inflamatoria, de forma independiente al efecto del tratamiento –junto con todos los cambios que se realizan en el caso de los pacientes críticos- y de la gravedad de la enfermedad puede resultar complejo. Por norma general, la gravedad de la enfermedad tiende a disminuir a medida que avanza el ingreso en la UCI, aunque no para todos los pacientes, en cuyo caso la evolución de la enfermedad puede presentar picos de mejora y empeoramiento que se van alternando durante el proceso de enfermedad. El efecto de la gravedad podría salvarse utilizando el SOFA, que permite ser administrado varias veces durante el ingreso y tiene un alto valor predictivo y pronóstico (Afessa et al., 2007; Lee et al., 2008; Mazzola et al., 2013). Sin embargo, el efecto del tratamiento médico, con sus continuos cambios y ajustes en el caso de los pacientes críticos, resulta más difícil de controlar, al menos desde los

enfoques estadísticos tradicionales. Incluso en el caso de utilizar un enfoque clásico pre-post, poder formar un grupo control de pacientes con una gravedad similar al inicio del estudio, y con una trayectoria de evolución de la enfermedad y de tratamiento médico apareados resulta muy difícil para poder valorar el efecto continuo y acumulativo de la estimulación neurocognitiva sobre la restauración de la vía colinérgica anti-inflamatoria. Tal vez, una de las opciones sería valorar el efecto a partir de otros indicadores intermedios de eficacia, como la reducción de la incidencia y de la duración de episodios de síndrome confusional, de los episodios de sepsis, del periodo de ventilación y de la estancia en la unidad.

Como en nuestro estudio, la literatura ha mostrado el impacto de otras terapias no farmacológicas sobre la vía colinérgica anti-inflamatoria a través del análisis de la VFC. Por ejemplo, intervenciones cognitivo-conductuales utilizando técnicas de biofeedback se han mostrado eficaces en la mejora del tono vagal, disminuyendo el componente de baja frecuencia y aumentando el de alta frecuencia después de la intervención (Cowan et al., 1990; Nolan et al., 2005). Resultados similares han sido descritos después de una intervención de entrenamiento en técnicas de relajación, mostrando un incremento en la amplitud del componente de alta frecuencia sin cambios en los parámetros respiratorios en reposo, lo que indica un aumento del tono parasimpático-vagal (Sakakibara et al., 1994). Por último, el efecto de la acupuntura también ha sido estudiado en sujetos sanos, mostrando que incrementa la actividad del nervio vago a partir del aumento significativo del componente de alta frecuencia de la VFC y de la prolongación del intervalo entre ondas R en la señal del electrocardiograma (Huang et al., 2005; Hsu et al., 2006).

Las intervenciones neurocognitivas para pacientes críticos son terapias prometedoras que pueden mejorar el pronóstico cognitivo y funcional de los pacientes tras la estancia en la UCI, como coadyuvantes al tratamiento habitual en la UCI. Los beneficios potenciales de estas intervenciones durante la fase aguda de la enfermedad crítica podrían suponer una disminución en la incidencia de delirium, una reducción de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria y en consecuencia una reducción de los costes hospitalarios, además de mejorar la función cognitiva, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo. A pesar de estos posibles beneficios, las

intervenciones neurocognitivas raramente se aplican durante la hospitalización. Una de las potenciales barreras para la no implementación de estas intervenciones es la poca o nula disponibilidad de personal de rehabilitación especializado en las UCIs y la falta de conocimiento del personal clínico respecto a los beneficios de la rehabilitación (Hopkins et al., 2007; Needham and Korupolu, 2010; Zanni et al., 2010; Mendez-Tellez and Needham, 2012; Leditschke et al., 2012).

Sin embargo, existen otras estrategias clínicas que permiten optimizar y mejorar la función cognitiva, la funcionalidad y la consiguiente calidad de vida de los pacientes que han sobrevivido a un episodio de enfermedad crítica. Por ejemplo, explorar los factores involucrados en el desarrollo de las secuelas neurocognitivas puede permitir una identificación precoz de los pacientes en riesgo de desarrollarlas a largo plazo. Lo que sin duda constituye el primer paso para la definición de estrategias e intervenciones terapéuticas que tengan por objetivo la prevención y la minimización de los déficits neurocognitivos a largo plazo.

En la UCI, muchas secuelas podrían prevenirse revisando los factores de riesgo y optimizando la hemodinámica, los niveles de glucosa y los de oxigenación. En el manejo del paciente crítico, el objetivo primario es el mantenimiento de la vida; por lo tanto, algunos factores de riesgo –p.e. la ventilación mecánica–, no pueden evitarse, a pesar de conocerse sus efectos neurocognitivos a largo plazo. Otros factores, como la exposición a fármacos sedantes y analgésicos, resultan más susceptibles de modificar, como ya se ha comentado anteriormente. Por ejemplo, en pacientes ventilados mecánicamente, la sedación con dexmedetomidina, un agonista α -2, conlleva más días libres de delirium, una prevalencia de coma más baja comparada con el lorazepam (Pandharipande et al., 2007) y menores tiempos de ventilación comparada con el midazolam (Riker et al., 2009). En un modelo experimental el uso de dexmedetomidina atenuó la neuroinflamación en el hipocampo de ratas a través de la activación de la vía colinérgica anti-inflamatoria (Zhu et al., 2016). El efecto de la dexmedetomidina en el aumento de la actividad vagal y en la reducción de TNF- α , IL-1 y IL-6 ha sido demostrado también en dos modelos animales de endotoxemia por instilación de LPS (Xiang et al., 2014; Liu et al., 2016).

Dada la evidencia que soporta el rol de la deficiencia colinérgica en el desarrollo de déficits neurocognitivos a largo plazo en los supervivientes de enfermedades críticas, los inhibidores de la acetilcolinesterasa parecen ser buenos candidatos para prevenir o reducir tales secuelas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se han mostrado efectivos en la atenuación de la respuesta inflamatoria y en la disminución de la mortalidad en un modelo experimental de sepsis, sugiriendo que los inhibidores colinesterásicos refuerzan la respuesta colinérgica anti-inflamatoria por un aumento en la disponibilidad de la ACh (Hofer et al., 2008). En otro modelo experimental, el tratamiento con fisostigmina y neostigmina redujo la respuesta inflamatoria así como la neurodegeneración en el córtex y en el hipocampo de ratas sometidas a cirugía y a instilación intratraqueal de LPS (Kalb et al., 2013). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los déficits neurocognitivos y funcionales en la enfermedad de Alzheimer (Meguro et al., 2014; Richarz et al., 2014; D'Onofrio et al., 2015), e incluso han llegado a aumentar la conectividad de la red funcional en el giro fusiforme y en el área parahipocampal, acompañada de una mejora en las funciones mnésicas en adultos con deterioro cognitivo leve (Pa et al., 2013). Sin embargo, el único estudio publicado hasta la fecha no encontró ningún beneficio de la rivastigmina reduciendo la incidencia de delirium en la UCI (van Eijk et al., 2010). En un futuro, serían necesarios más estudios que evalúen el efecto de los inhibidores colinesterásicos en la reducción de la gravedad de los déficits neurocognitivos a largo plazo en los supervivientes de enfermedades críticas.

Otras intervenciones que pueden reducir el desarrollo de estas secuelas pueden incluir las terapias farmacológicas que mejoren la calidad del sueño y las técnicas de relajación para el manejo del estrés. La calidad del sueño puede ser optimizada reestructurando su arquitectura y restaurando los ritmos circadianos para que permitan un patrón de sueño sin interrupciones. El uso de suplementos de melatonina exógena parece una terapia potencialmente aplicable en el caso de los pacientes hospitalizados, aunque, los únicos estudios que investigaron sus efectos sobre el sueño en los pacientes críticos aún no han confirmado su eficacia, al dar lugar a resultados contradictorios (Shilo et al., 2000; Ibrahim et al., 2006; Bourne et al., 2008). El manejo del estrés en los pacientes

críticos normalmente incluye el uso de sedantes vía intravenosa para reducir la actividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, los sedantes pueden causar bradicardia, hipotensión, alteración en la motilidad intestinal, inmovilidad, debilidad muscular y delirium (Pandharipande et al., 2006) y pueden contribuir a la deficiencia colinérgica directa e indirectamente. Hasta la fecha, son pocos los estudios que han explorado el efecto de intervenciones no farmacológicas sobre la reducción del estrés en el paciente crítico; la mayoría de ellos enfocados en intervenciones con música. La música y el uso de imágenes relajantes son poderosos distractores que permiten reducir los niveles percibidos de estrés, mediante la “ocupación” de las vías atencionales en el cerebro con estímulos auditivos y visuales significativos que bloquean los estímulos estresantes ambientales. Escuchar música se ha asociado con una disminución de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea media (Wong et al., 2001), de la presión sistólica y diastólica (Almerud and Petersson, 2003), y a una reducción de la incidencia de episodios de síndrome confusional en una muestra de pacientes sometidos a cirugía (McCaffrey and Locsin, 2004). Chlan et al. (2013) demostraron que el uso de estímulos musicales conlleva además una importante reducción del estrés y de la intensidad y la frecuencia de la estrategia de sedación comparada con el tratamiento habitual en una muestra de pacientes con soporte ventilatorio debido a fallo respiratorio. Recientemente un estudio encontró una disminución de la incidencia de delirium del 57% y una reducción del 50.6% en la duración de los episodios y en aquellos pacientes críticos que recibieron un protocolo no farmacológico basado en la música (Rivosecchi et al., 2016).

5.1. Limitaciones del estudio

En este estudio es necesario considerar una serie de limitaciones importantes. En primer lugar, aunque se observó un aumento de la actividad vagal tras la primera sesión de estimulación neurocognitiva, la falta de significación estadística hace que las conclusiones derivadas de este estudio deban interpretarse con cautela. Incluso en el supuesto que la estimulación neurocognitiva de áreas prefrontales tuviera la capacidad de influir sobre el circuito de modulación vagal anti-inflamatoria, los resultados sólo fueron analizados para una sola sesión de tratamiento. Además, el efecto se analizó únicamente en el periodo más inmediato -durante los 20 minutos posteriores-, por lo que los resultados no permiten concluir que la intervención pueda incidir de manera duradera y estable sobre la vía colinérgica anti-inflamatoria. De manera similar, en este estudio no hemos podido confirmar aún que la modulación vagal a través de la estimulación neurocognitiva conlleve una mejoría clínica y del estado cognitivo y funcional a largo plazo en los pacientes críticos, de manera que este aspecto deberá investigarse más a fondo en el ensayo clínico que actualmente estamos llevando a cabo (ver anexo ii, Clinical trial protocol).

Otra limitación metodológica importante tiene que ver con el control de posibles mediadores y confusores en el efecto observado sobre el SNA. Para los análisis del efecto de la intervención, y viéndonos limitados por el tamaño muestral del estudio, no se han podido tener en cuenta los posibles efectos de la gravedad de la enfermedad crítica y la edad del paciente en el momento de recibir la intervención de estimulación neurocognitiva. Si la gravedad de la enfermedad puede ser un reflejo directo de la integridad de la vía colinérgica anti-inflamatoria para luchar contra un proceso de inflamación excesivo, es lógico pensar que la magnitud de los cambios observables sobre el tono vagal tras la estimulación neurocognitiva pueda estar influenciada por la gravedad de la enfermedad en el momento de recibir la estimulación. En nuestro estudio sólo disponemos de datos sobre la gravedad de la enfermedad crítica en el momento de ingreso en la UCI, por lo que no disponer de datos sobre la gravedad del estado clínico en

el momento de recibir la estimulación neurocognitiva es una limitación importante. Por otro lado, se sabe que como característica natural del proceso de envejecimiento normal, el mecanismo colinérgico de control inhibitorio de la microglia y de la respuesta proinflamatoria resulta menos funcional, más lento y menos efectivo en las personas de edades avanzadas en comparación con las personas más jóvenes (van Gool et al., 2010). Por este motivo, la edad en el momento de recibir la estimulación neurocognitiva pudo jugar un papel importante en los cambios observados sobre el SNA.

Por último, una limitación importante que debe considerarse está relacionada directamente con el diseño de la intervención en estimulación neurocognitiva que planteamos. Como hemos podido observar, los ejercicios incluidos en la plataforma ENRIC permiten ser aplicados de manera progresiva y jerarquizada en función del estado clínico del paciente y de su capacidad para atender y reaccionar a la estimulación. La totalidad de los ejercicios propuestos pudo ser aplicada a los pacientes críticos durante 3 y 5 días de ingreso. En nuestra unidad la media de días de estancia es de 7 días, por lo que en la mayoría de pacientes, los ejercicios cognitivos permiten que la intervención neurocognitiva sea variada y progresivamente más compleja a medida que mejoran de su estado crítico y necesitan un mayor grado de estimulación neurocognitiva. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes para los cuales el ingreso en la UCI se prolonga más allá de los 7 días, y en estos casos la intervención mediante la plataforma ENRIC puede llegar a ser repetitiva -por la falta de variedad de ejercicios cognitivos-, y por tanto limitar su capacidad de estimulación, precisamente cuando son estos pacientes los que debido a su ingreso más prolongado presentan una vulnerabilidad mucho más alta para el desarrollo de secuelas neurocognitivas y funcionales a largo plazo.

5.2. Líneas de investigación futuras

Los resultados de este estudio, junto con los del único estudio publicado hasta la fecha sobre aplicación de una intervención para pacientes durante su ingreso en la UCI (Brummel et al., 2014), generan nuevos interrogantes y abren nuevas líneas de investigación en el campo de la rehabilitación y la estimulación neurocognitiva en los pacientes críticos.

En nuestro estudio no hemos podido confirmar aún que el aumento de la actividad parasimpaticovagal en los momentos posteriores a la aplicación de la estimulación neurocognitiva conlleve una mejoría en las funciones cognitivas a corto y largo plazo en los pacientes críticos. En el estudio de Brummel et al. (2014) los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: un grupo que siguió el tratamiento habitual en la UCI, otro grupo a quien se le aplicó una intervención precoz en rehabilitación física, y un tercer grupo que combinó la intervención de rehabilitación física con una intervención precoz en estimulación neurocognitiva. En el momento del alta hospitalaria y a los 3 meses de seguimiento, sin embargo, los 3 grupos presentaron tasas de déficit cognitivo similares entre ellos, y similares a las tasas ya descritas en la literatura (Wolters et al., 2013). Aunque la ausencia de diferencia estadística entre los 3 grupos de tratamiento podría deberse a un pequeño tamaño muestral, la falta de resultados positivos concluyentes, genera también nuevas preguntas que deberían tenerse en cuenta en futuros estudios de eficacia de intervenciones de este tipo para pacientes críticos. Por ejemplo, las intervenciones precoces de estimulación neurocognitiva podrían tener sólo efectos inmediatos o limitados al corto plazo, tales como una reducción del uso de sedantes, una disminución de la incidencia y duración de episodios de delirium y de los tiempos de ventilación, y una reducción de la estancia en la unidad. Este tipo de indicadores de eficacia no se tuvieron en cuenta, por ejemplo, en el estudio de Brummel et al. (2014). Estudios con población de pacientes críticos han demostrado que las intervenciones precoces en rehabilitación física reducen la mortalidad intrahospitalaria, acortan los tiempos de estancia en UCI y en planta, disminuyen las tasas de reingresos y reducen la

incidencia de síndrome confusional (Schweickert et al., 2009; Needham et al., 2010; Morris et al., 2011). Aún está por confirmar si las intervenciones precoces neurocognitivas también podrían conllevar este tipo de beneficios, además de intentar prevenir o disminuir la gravedad del déficit cognitivo a largo plazo. Evaluar únicamente la eficacia de estas intervenciones a partir del estado cognitivo y funcional después del alta hospitalaria también podría conducir a conclusiones erróneas, en cuanto que no se suele hacer seguimiento del paciente durante el periodo de hospitalización que sigue al alta de la UCI, y bien es sabido que muchos factores de riesgo involucrados en el desarrollo de las alteraciones neurocognitivas en los pacientes críticos, incluso el propio síndrome confusional, pueden aparecer también en fases posteriores a la enfermedad crítica y contribuir a agravar las secuelas. El estudio de eficacia del proyecto ENRIC que se encuentra en curso, ha incorporado algunos de estos indicadores inmediatos de eficacia, como por ejemplo la reducción de la incidencia y duración de los episodios de síndrome confusional, la disminución de los tiempos de ventilación mecánica o la reducción del periodo de estancia en UCI.

Otra cuestión que debería investigarse en el futuro está relacionada con la idoneidad de las intervenciones neurocognitivas que deben aplicarse a los pacientes críticos. El estudio de Brummel utilizó ejercicios cognitivos adaptados de los tests clásicos de evaluación neuropsicológica, como p.e. recordar series de dígitos, secuencias de letras y números o recordar listas de palabras, que pueden no generalizarse a otras tareas cognitivas relacionadas con el día a día y no mejorar por tanto los resultados funcionales de los pacientes a largo plazo. Los estudios futuros deberían poder dar respuesta al interrogante de si la estimulación neurocognitiva precoz para el paciente crítico debería basarse únicamente en ejercicios cognitivos que han demostrado su eficacia en otras poblaciones clínicas –p.e. en pacientes con DCA–, si las intervenciones deberían basarse quizás en funciones cognitivas relacionadas con las actividades de la vida diaria de los pacientes, o si la intervención debería ser diferente para aquellos pacientes que muestren signos de disfunción cognitiva durante su estancia en la UCI –la intervención podría basarse en la rehabilitación de los déficits ya aparecidos–, de aquellos que no muestren signos de disfunción cerebral durante su ingreso –y que por tanto, podría basarse en una

estimulación más global de las funciones cognitivas, en un sentido más preventivo que rehabilitador-.

Por otro lado, que la estimulación neurocognitiva consiga modular la actividad vagal a partir de los componentes neuronales de la vía colinérgica anti-inflamatoria puede abrir un importante campo de estudio, en el sentido que estas estrategias de intervención, como coadyuvantes al tratamiento habitual en la UCI, podrían presentar la capacidad de prevenir y/o reducir otros procesos inflamatorios sistémicos concurrente a la enfermedad crítica. Sería interesante en el futuro, estudiar si las intervenciones en estimulación neurocognitiva en el paciente crítico, además de mejorar la disfunción cognitiva, producen también una disminución inmediata de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 o IL-8 y otros marcadores como TNF- α , o si modulan sus niveles mediante un aumento de citoquinas anti-inflamatorias.

Por último, la relación entre la vía colinérgica anti-inflamatoria y la regulación de la VFC también abre puertas a estudiar la capacidad de los parámetros de la VFC para identificar aquellos sujetos con un reducido tono vagal, y por tanto, en riesgo de desarrollar alteraciones neurocognitivas a largo plazo debidas a un proceso inflamatorio excesivo. La VFC podría servir como un marcador que ofreciera de manera precoz y en tiempo-real información sobre la integridad de la vía colinérgica anti-inflamatoria y la necesidad de intervenir, así como la respuesta inmediata a dicha intervención.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

Capítulo 6

Conclusiones

A continuación se exponen las conclusiones de este estudio en relación a los objetivos inicialmente planteados:

Objetivo 1

Diseñar una intervención en estimulación neurocognitiva precoz, basada en nuevas soluciones tecnológicas que salve las dificultades derivadas de los problemas de comunicación y movilidad que presentan los pacientes críticos.

- El diseño y desarrollo de una plataforma mediante la tecnología de reconocimiento de movimiento compensó las dificultades de movilidad reducida y de comunicación, permitiendo la estimulación neurocognitiva de los pacientes de manera precoz durante el episodio de enfermedad crítica, incluso en aquellos pacientes que requirieron soporte ventilatorio.

Objetivo específico 2

Comprobar la viabilidad, la seguridad y la tolerancia de la estimulación neurocognitiva precoz, basada en nuevas tecnologías, en el paciente crítico.

- En el presente estudio los pacientes recibieron el programa de estimulación neurocognitiva mediante la plataforma ENRIC en la mayoría de días de estudio, ninguna sesión tuvo que ser interrumpida antes de tiempo por motivos de seguridad y no se registró ningún evento adverso que pudiera poner en riesgo la estabilidad del paciente. Las sesiones y los ejercicios incluidos en ENRIC fueron bien tolerados por todos los pacientes, observándose una curva de tolerancia a la dificultad progresiva de los ejercicios, permitiendo la estimulación de funciones cognitivas simples hacia funciones más complejas y abarcando el periodo de ingreso en la UCI de la mayoría de pacientes. Por todo esto, concluimos que la intervención en estimulación neurocognitiva mediante la plataforma ENRIC para pacientes críticos resultó ser una intervención viable, segura y tolerable a los niveles de alerta y atención de los pacientes críticos.

Objetivo específico 3

Confirmar la idoneidad de la estimulación neurocognitiva para provocar una activación de áreas prefrontales -implicadas en los circuitos neurales de modulación del tono vagal-, a partir del estudio de variables subrogadas del SNA mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

- Durante el periodo de estimulación neurocognitiva se produjo una supresión del SNA, observada a partir de la disminución significativa de los componentes espectrales de la VFC. Estos resultados confirman que los ejercicios de funciones atencionales y de funciones ejecutivas incluidos en la plataforma ENRIC fueron idóneos para la estimulación de áreas prefrontales implicadas en los circuitos neurales de modulación vagal.

Objetivo específico 4

Explorar el efecto inmediatamente posterior de la estimulación neurocognitiva sobre la integridad del SNA -a partir del estudio de la actividad simpática y parasimpaticovagal-, mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

- En el periodo inmediatamente posterior a la estimulación neurocognitiva en la mitad de los pacientes se produjo una reducción de la actividad simpática, confirmada a partir de la disminución del componente espectral de baja frecuencia de la VFC, y en más del 70% se produjo un incremento de la actividad parasimpaticovagal, a partir del aumento de los valores absolutos del componente espectral de alta frecuencia de la VFC. Estos datos podrían sugerir que la actividad funcional de la vía colinérgica anti-inflamatoria puede ser modulada a través de la estimulación de estructuras cerebrales superiores, aunque desconocemos por el momento si el efecto es temporal o persistente.

REFERENCIAS

Referencias

- Afessa, B., Gajic, O., Keegan, M.T. (2007). Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Critical Care Clinics*, 23(3), 639-658.
- Ahern, G.L., Sollers, J.J., Lane, R.D. et al. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital (ISA) test. *Epilepsia*, 42(7), 912-921.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C., Barger, A.C., Cohen, R.J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213(4504), 220-222.
- Alexopoulou, C., Kondili, E., Plataki, M., Georgopoulos, D. (2013). Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Medicine*, 39(6), 1040-1047.
- Almerud, S., Petersson, K. (2003). Music therapy - a complementary treatment for mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, 19(1), 21-30.
- Amat, J., Baratta, M.V. et al. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neuroscience* 8(3), 365-371.

- Ancelin, M.L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.M., Touchon, J., Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 332(7539), 455-459.
- Backs, R.W., Seljos, K.A. (1994). Metabolic and cardiorespiratory measures of mental effort: the effects of level of difficulty in a working memory task. *International Journal Psychophysiology*, 16(1), 57-68.
- Bailey, P., Thomsen, G.E., Spuhler, V.J., Blair, R., Jewkes, J., Bezdjian, L., Veale, K., Rodriquez, L., Hopkins, R.O. (2007). Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Critical Care Medicine*, 35(1), 139-145.
- Bailón, R., Mainardi, L., Orini, M., Sörnmo, L., Laguna, P. (2010). Analysis of heart rate variability during exercise stress testing using respiratory information. *Biomedical Signal Processing and Control*, 5, 299-310.
- Banerjee, A., Girard, T.D., Pandharipande, P. (2011). The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: applications in the trauma unit. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 24(2), 195-201.
- Beloosesky, Y., Hendel, D., Weiss, A., et al. (2007). Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(4), 420-426.
- Benarroch, E.E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988-1001.
- Bernik, T.R., Friedman, S.G., Ochani, M., DiRaimo, R., Susarla, S., Czura, C.J., Tracey, K.J. (2002). Cholinergic antiinflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion. *Journal of Vascular Surgery*, 36(6), 1231-1236.

- Berthoud, H.R., Neuhuber, W.L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience. Basic and Clinical*, 85(1-3), 1-17.
- Bigger, J.T. Jr, Kleiger, R.E., Fleiss, J.L., Rolnitzky, L.M., Steinman, R.C., Miller, J.P. (1988). Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 61(4), 208-215.
- Blanch, L., Villagra, A., Sales, B., Montanya, J., Lucangelo, U., Luján, M., García-Esquirol, O., Chacón, E., Estruga, A., Oliva, J.C., Hernández-Abadia, A., Albaiceta, G.M., Fernández-Mondejar, E., Fernández, R., Lopez-Aguilar, J., Villar, J., Murias, G., Kacmarek, R.M. (2015). Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Medicine*, 41(4), 633-641.
- Bor, J., Brunelin, J. et al. (2011). How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry Research*, 192(3), 160-166.
- Borovikova, L.V., Ivanova, S., Nardi, D., Zhang, M., Yang, H., Ombrellino, M., Tracey, K.J. (2000a). Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Autonomic Neuroscience*, 85(1-3), 141-147.
- Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G.I., Watkins, L.R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J.W., Tracey, K.J. (2000b). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458-462.
- Bourne, R.S., Mills, G.H., Minell, C. (2008). Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomized controlled trial. *Critical Care*, 12(2), R52.

- Bree, A.J., Puente, E.C., Daphna-Iken, D., Fisher, S.J. (2009). Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E194-201.
- Broderick, P.A., Gibson, G.E. (1989). Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. *Metabolic Brain Disease*, 4(2), 143-153.
- Brummel, N.E., Girard, T.D. (2013). Preventing delirium in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 29(1), 51-65.
- Brummel, N.E., Girard, T.D., Ely, E.W., Pandharipande, P.P., Morandi, A., Hughes, C.G., Graves, A.J., Shintani, A., Murphy, E., Work, B., Pun, B.T., Boehm, L., Gill, T.M., Dittus, R.S., Jackson, J.C. (2014). Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Medicine*, 40(3), 370-379.
- Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., Hermans, G., Decramer, M., Gosselink, R. (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2499-2505.
- Cabello, B., Thille, A.W., Drouot, X., Galia, F., Mancebo, J., d'Ortho, M.P., Brochard, L. (2008). Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Critical Care Medicine*, 36(6), 1749-1755.
- Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J., Gori, C. (1989). Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*, 64(18), 1162-1167.
- Chlan, L.L., Weinert, C.R., Heiderscheid, A., Tracy, M.F., Skaar, D.J., Guttormson, J.L., Savik, K. (2013). Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative

exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA*, 309(22), 2335-2344.

Cicerone, K.D., Langenbahn, D.M., Braden, C., Malec, J.F., Kalmar, K., Fraas, M., Felicetti, T., Laatsch, L., Harley, J.P., Bergquist, T., Azulay, J., Cantor, J., Ashman, T. (2011). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(4), 519-530.

Clegg, A., Young, J.B. (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing*, 40(1), 23-29.

Cole, M.G. (2004). Delirium in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(1), 7-21.

Cooper, T.M., McKinley, P.S., Seeman, T.E., Choo, T., Lee, S., Sloan, R.P. (2015). Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 94-100.

Cowan, M.J., Kogan, H., Burr, R., Hendershot, S., Buchanan, L. (1990). Power spectral analysis of heart rate variability after biofeedback training. *Journal of Electrocardiology*, 23 Suppl, 85-94.

D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., Elia, A.C., Nuzzaci, C., Picoco, M., Greco, A., Panza, F., Pilotto, A. (2015). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(9), 965-975.

- Duning T., van den Heuvel I., Dickmann A., Volkert T., Wempe C., Reinholz J., Lohmann H., Freise H., Ellger B. (2010). Hypoglycemia Aggravates Critical Illness-Induced Neurocognitive Dysfunction. *Diabetes Care*, 33(3), 639-644.
- Duning, T., van den Heuvel, I., Dickmann, A., Volkert, T., Wempe, C., Reinholz, J., et al. (2010). Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care*, 33(3), 639-644.
- Durmer, J.S., Dinges, D.F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 25(1), 117-129.
- Duschek, S., Schandry, R. (2004). Cognitive performance and cerebral blood flow in essential hypotension. *Psychophysiology*, 41(6), 905-913.
- Duschek, S., Matthias, E., Schandry, R. (2005). Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behavioral Medicine*, 30(4), 149-158.
- Duschek, S., Muckenthaler, M., Werner, N., del Paso, G.A. (2009). Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biological Psychology*, 81(2), 110-117.
- Duschek, S., Werner, N.S., Reyes Del Paso, G.A. (2013). The behavioral impact of baroreflex function: a review. *Psychophysiology*, 50(12), 1183-1193.
- Ehlenbach, W.J., Hough, C.L., Crane, P.K., Haneuse, S.J., Carson, S.S., Curtis, J.R., Larson, E.B. (2010). Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*, 303(8), 763-770.
- Engel, G.L., Romano, J. (1959). Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *Journal of Chronic Disease*, 9(3), 260-277.

- Evans, K.C., Banzett, R.B., Adams, L., McKay, L., Frackowiak, R.S.J., Corfield, D.R. (2002). BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *Journal of Neurophysiology*, 88(3), 1500-1511.
- Ewing, D.J., Campbell, I.W., Clarke, B.F. (1981). Heart rate changes in diabetes mellitus. *The Lancet*, 1(8213), 183-185.
- Farrell, T.G., Bashir, Y., Cripps, T., Malik, M., Poloniecki, J., Bennett, E.D., Ward, D.E., Camm, A.J. (1991). Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(3), 687-697.
- Fatranska, M., Budai, D., Oprsalova, Z., et al. (1987). Acetylcholine and its enzymes in some brain areas of the rat under stress. *Brain Research*, 424(1), 109-114.
- Fernandez-Gonzalo, S., Turon, M., Jodar, M., Pousa, E., Hernandez-Rambla, C., García, R., Palao, D. (2015). A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: A pilot study. *Psychiatry Research*, 228(3), 501-509.
- Flacker, J.M., Cummings, V., Mach, J.R. Jr, et al (1998). The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(1), 31-41.
- Flacker, J.M., Lipsitz, L.A. (1999). Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(6), B239-B246.

- Flacker, J.M., Wei, J.Y. (2001). Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(6), M353-355.
- Flaherty, J.H. (1998). Psychotherapeutic agents in older adults. Commonly prescribed and over-the-counter remedies: causes of confusion. *Clinical in Geriatric Medicine*, 14(1), 101-127.
- Fraser, G.L., Devlin, J.W., Worby, C.P., Alhazzani, W., Barr, J., Dasta, J.F., et al. (2013). Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*, 41(9 Suppl 1), S30-38.
- Freedman, N.S., Gazendam, J., Levan, L., Pack, A.I., Schwab, R.J. (2001). Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(2), 451-457.
- Friedman, B.H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological Psychology*, 74(2), 185-199.
- Frisk, U., Olsson, J., Nylén, P., Hahn, R.G. (2004). Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clinical Science*, 107(1), 47-53.
- Garrard, C.S., Kontoyannis, D.A., Piepoli, M. (1993). Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 3(1), 5-13.
- Gaziano, E.P., Freeman, D.W. (1977). Analysis of heart rate patterns preceding fetal death. *Obstetrics and Gynecology*, 50(5), 578-582.

- Gianaros, P.J., Van Der Veen, F.M., Jennings, J.R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, 41(4), 521-530.
- Girard, T.D., Kress, J.P., Fuchs, B.D., Thomason, J.W., Schweickert, W.D., Pun, B.T., et al. (2008). Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9607), 126-134.
- Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., et al. (2010). Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical Care Medicine*, 38(7), 1513-1520.
- Golinger, R.C., Peet, T., Tume, L.E. (1987). Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *American Journal of Psychiatry*, 144(9), 1218-1220.
- Goren, Y., Davrath, L.R., Pinhas, I., Toledo, E., Akselrod, S. (2006). Individual time-dependent spectral boundaries for improved accuracy in time-frequency analysis of heart rate variability. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(1), 35-42.
- Gosselink, R., Bott, J., Johnson, M., Dean, E., Nava, S., Norrenberg, M., Schönhofer, B., Stiller, K., van de Leur, H., Vincent, J.L. (2008). Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, 34(7), 1188-1199.

- Goyette, R.E., Key, N.S., Ely, E.W. (2004). Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 25(6), 645-659.
- Guerra, C., Linde-Zwirble, W.T., Wunsch, H. (2012). Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Critical Care*, 16(6), R233.
- Gumar, G.K. (2011). Hypoxia and neurotransmitters synthesis. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 300(4), C743-C751.
- Gunther, M., Morandi, A., Krauskopf, E., et al. (2012). The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Critical Care Medicine*, 40(7), 2022-2032.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2006). Chapter II. The normal electrocardiogram (pp 123-129). En: *Text Book of medical physiology*. IIth Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders.
- Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., Eli, M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of Internal Medicine*, 161(8), 1099-1105.
- Han, Z., Li, L., Wang, L., Degos, V., Maze, M., Su, H. (2014). Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress, and brain injury in mice with ischemic stroke and bone fracture. *Journal of Neurochemistry*, 131(4), 498-508.

- Hansen, A.L., Johnsen, B.H., Thayer, J.F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology*, 8(3), 263-274.
- Hardin, K.A., Seyal, M., Stewart, T., Bonekat, H.W. (2006). Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest*, 129(6), 1468-1477.
- Hellstrom, I.C., Danik, M., Luheshi, G.N., Williams, S. (2005). Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-beta-dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus*, 15(5), 656-664.
- Herbert, J., Goodyer, I.M., Grossman, A.B., Hastings, M.H., de Kloet, E.R., Lightman, S.L., Lupien, S.J., Roozendaal, B., Seckl, J.R. (2006). Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology*, 18(6), 393-411.
- Herridge, S.M., Batt, J., Hopkins, R.O. (2008). The pathophysiology of long-term neuromuscular and cognitive outcomes following critical illness. *Critical Care Clinics*, 24(1), 179-199.
- Herridge, M.S., Tansey, C.M., Matté, A., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Cooper, A., Guest, C.B., Mazer, C.D., Mehta, S., Stewart, T.E., Kudlow, P., Cook, D., Slutsky, A.S., Cheung, A.M., Canadian Critical Care Trials Group (2011). Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 364(14), 1293-1304.
- Hodgson, C.L., Stiller, K., Needham, D.M., Tipping, C.J., Harrold, M., Baldwin, C.E., Bradley, S., Berney, S., Caruana, L.R., Elliott, D., Green, M., Haines, K., Higgins, A.M., Kaukonen, K.M., Leditschke, I.A., Nickels, M.R., Paratz, J., Patman, S., Skinner, E.H., Young, P.J., Zanni, J.M., Denehy, L., Webb, S.A. (2014). Expert consensus and recommendations

on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*, 18(6), 658.

- Hofer, S., Eisenbach, C., Lukic, I.K., Schneider, L., Bode, K., Brueckmann, M., Mautner, S., Wente, M.N., Encke, J., Werner, J., Dalpke, A.H., Stremmel, W., Nawroth, P.P., Martin, E., Krammer, P.H., Bierhaus, A., Weigand, M.A. (2008). Pharmacologic cholinesterase inhibition improves survival in experimental sepsis. *Critical Care Medicine*, 36(2), 404-408.
- Hopkins, R.O., Weaver, L.K., Pope, D., Orme, J.F., Bigler, E.D., Larson, V. (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(1), 50-56.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Chan K.J., Orme J.F. (2004). Quality of life, emotional and cognitive functions following acute respiratory distress syndrome. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10(7), 1005-1017.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F. Jr. (2005). Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of respiratory and critical Care Medicine*, 171(4), 340-347.
- Hopkins, R.O., Spuhler, V.J., Thomsen, G.E. (2010). Transforming ICU culture to facilitate early mobility. *Critical Care Clinics*, 23(1), 81-96.
- Hopkins R.O., Jackson J.C. (2009). Short- and Long-Term Cognitive Outcomes in Intensive Care Unit Survivors. *Clinics in Chest Medicine*, 30(1), 143-153.

- 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.
- Hopkins R.O. (2013). The brain after critical illness: effect of illness and aging on cognitive function. *Critical Care Medicine*, 17(1), 116.
- Howland, J.G., Wang, Y.T. (2008). Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. *Progress in Brain Research*, 169, 145-158.
- Hshieh, T.T., Fong, T.G., Marcantonio, R.E., Inouye, S.K. (2008). Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 764-772.
- Hsu, C.C., Weng, C.S., Liu, T.S., Tsai, Y.S., Chang, Y.H. (2006). Effects of electrical acupuncture on acupoint BL15 evaluated in terms of heart rate variability, pulse rate variability and skin conductance response. *The American Journal of Chinese Medicine*, 34(1), 23-36.
- Huang, S.T., Chen, G.Y., Lo, H.M., Lin, J.G., Lee, Y.S., Kuo, C.D. (2005). Increase in the vagal modulation by acupuncture at neiguan point in the healthy subjects. *The American Journal of Chinese Medicine*, 33(1), 157-164.
- Hughes, C.G., McGrane, S., Pandharipande, P.P. (2012). Sedation in the intensive care setting. *Clinical Pharmacology*, 4, 53-63.
- Huijgen, B.C., Vollenbroek-Hutten, M.M., Zampolini, M., Opisso, E., Bernabeu, M., Van Nieuwenhoven, J., Ilsbroukx, S., Magni, R., Giacomozzi, C., Marcellari, V., Marchese, S.S., Hermens, H.J. (2008). Feasibility of a home-based telerehabilitation system

compared to usual care: arm/hand function in patients with stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 14(5), 249-256.

Huston, J.M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, M., Ochani, K., Yuan, R., Rosas-Ballina, M., Ashok, M., Goldstein, R.S., Chavan, S., Pavlov, V.A., Metz, C.N., Yang, H., Czura, C.J., Wang, H., Tracey, K.J. (2007). Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Critical Care Medicine*, 35(12), 2762-2768.

Huston, J.M., Tracey, J.C. (2010). The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 45-53.

Ibrahim, M.G., Bellomo, R., Hart, G.K., Norman, T.R., Goldsmith, D., Bates, S., Egi, M. (2006). A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Critical Care and Resuscitation*, 8(3), 187-191.

Inouye, S.K. (1997). Delirium and cognitive decline: does delirium lead to dementia? (pp 85-107) En: Fillit, H.M., Butler, R.N., (eds.). *Cognitive decline: strategies for prevention: proceedings of a White House Conference on Aging*. London: Greenwich Medical Media.

Iwashyna, T.J., Ely, E.W., Smith, D.M., Langa, K.M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, 304(16), 1787-1794.

Jackson J.C, Hart R.P., Gordon S.M., Shintani A., Truman B., May L., Ely E.W. (2003). Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1226-1234.

- Jackson, J.C., Girard, T.D., Gordon, S.M., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Thomason, J.W. et al. (2010). Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(2), 183-191.
- Jackson, J.C., Ely, E.W., Morey, M.C., Anderson, V.M., Denne, L.B., Clune, J., Siebert, C.S., Archer, K.R., Torres, R., Janz, D., Schiro, E., Jones, J., Shintani, A.K., Levine, B., Pun, B.T., Thompson, J., Brummel, N.E., Hoenig, H. (2012). Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Critical Care Medicine*, 40(4), 1088-1097.
- Johnson, M.M., Sexton, D.L. (1990). Distress during mechanical ventilation: patients' perceptions. *Critical Care Nurse*, 10(7), 48-57.
- Johnston, G.R., Webster, N.R. (2009). Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *British Journal of Anaesthesia*, 102(4), 453-462.
- Jones C., Griffiths R.D., Slater T., Benjamin K.S., Wilson S. (2006). Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. *Intensive Care Medicine*, 32(6), 923-926.
- Kalb, A., von Haefen, C., Sifringer, M., Tegethoff, A., Paeschke, N., Kostova, M., Feldheiser, A., Spies, C.D. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PLoS One*, 8(5), e62679.
- Karnatovskaia L.V., Johnson M.M., Benzo R.P., Gajic O. (2015). The spectrum of psychocognitive morbidity in the critically ill: A review of the literature and call for improvement. *Journal of Critical Care*, 30(1), 130-137.

- Kennedy, H.L. (1998). Heart rate variability--a potential, noninvasive prognostic index in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*, 26(2), 213-214.
- Kho, M.E., Damluji, A.A., Zanni, J.M., Needham, D.M. (2012). Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in intensive care unit: a case series. *Journal of Critical Care*, 27(2), 219.e1-e6.
- Kitney, I. (1975). An analysis of the nonlinear behaviour of the human thermal control system. *Journal of Theoretical Biology*, 52(1), 231-248.
- Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, J.T., Moss, A.J., and the Multicenter Post-infarction Research Group. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 59(4), 256-262.
- Knaus, W.A., Zimmerman, J.E., Wagner, D.P., Draper, E.A., Lawrence, D.E. (1981). APACHE--acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, 9(8), 591-597.
- Kobayashi, M., Massiello, A., Karimov, J.H., Van Wagoner, D.R., Fukamachi, K. (2013). Cardiac autonomic nerve stimulation in the treatment of heart failure. *The Annals of Thoracic Surgery*, 96(1), 339-345.
- Kox, M., Pompe, J.C., Peters, E., Vaneker, M., van der Laak, J.W., van der Hoeven, J.G., Scheffer, G.J., Hoedemaekers, C.W., Pickkers, P. (2011). $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor- α production and lung injury. *British Journal of Anaesthesia*, 107(4), 559-566.

- Kress, J.P., Pohlman, A.S., O'Connor, M.F., Hall, J.B. (2000). Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England Journal of Medicine*, 342(20), 1471-1477.
- Kress, J.P., Gehlbach, B., Lacy, M., Pliskin, N., Pohlman, A.S., Hall, J.B. (2003). The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Crit Care Medicine*, 168(12), 1457-1461.
- Krzyzaniak, M.J., Peterson, C.Y., Cheadle, G., Loomis, W., Wolf, P., Kennedy, V., Putnam, J.G., Bansal, V., Eliceiri, B., Baird, A., Coimbra, R. (2011). Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis. *Surgery*, 150(3), 379-389.
- Lamar, C.D., Hurley, R.A., Hayman, L.A., Taber, K.H. (2011). Sepsis-associated encephalopathy: review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), 237-241.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Thayer, A. (2001). Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition*, 47, 97-100.
- Lane, R.D., Weidenbacher, H., Fort, C.L., Thayer, J.F., Allen, J.J.B. (2008). Subgenual anterior cingulate (BA25) activity covaries with changes in cardiac vagal tone during affective set shifting in healthy adults. *Psychosomatic Medicine*, 70, A-42.
- Lane, R.D., McRae, K., Reiman, E.M., Chen, K., Ahern, G.L., Thayer, JF. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage*, 44(1), 213-222.

- Larson M.J., Weaver L.K., Hopkins R.O. (2007). Cognitive sequelae in acute respiratory distress syndrome patients with and without recall of the intensive care unit. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(4), 595-605.
- Lechevallier-Michel, N., Molimard, M., Dartigues, J.F., Fabrigoule, C., Fourrier-Réglat, A. (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(2), 143-151.
- Leditschke, I.A., Green, M., Irvine, J., Bissett, B., Mitchell, I.A. (2012). What are the barriers to mobilizing intensive care patients? *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 23(1), 26-29.
- Lee, K., Hong, S.B., Lim, C.M., Koh, Y. (2008). Sequential organ failure assessment score and comorbidity: valuable prognostic indicators in chronically critically ill patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, 36(4), 528-534.
- Li, M., Bertout, J.A., Ratcliffe, S.J., Eckenhoff, M.F., Simon, M.C., Floyd, T.F. (2010). Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. *Anesthesiology*, 113(4), 845-858.
- Lim, J., Dinges, D.F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological Bulletin*, 136(3), 375-389.
- Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ning, Q., Zhang, Y., Gong, C., Zhao, W., Jing, G., Wang, Q. (2016). Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology* 35, 210-216.

- López-Aguilar, J., Quilez, M.E., Martí-Sistac, O., García-Martín, C., Fuster, G., Puig, F., et al. (2010). Early physiological and biological features in three animal models of induced acute lung injury. *Intensive Care Medicine*, 36(2), 347-355.
- López-Aguilar, J., Fernández-Gonzalo, M.S., Turon, M., Quilez, M.E., Gómez-Simón, V., Jódar, M.M., Blanch, L., GT-IRA de la SEMICYUC. (2013). [Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient]. *Medicina Intensiva*, 37(7), 485-492.
- Luft, C.D., Takase, E., Darby, D. (2009). Heart rate variability and cognitive function: effects of physical effort. *Biological Psychology*, 82(2), 164-168.
- Luque-Casado, A., Perales, J.C., Cárdenas, D., Sanabria, D. (2016). Heart rate variability and cognitive processing: The autonomic response to task demands. *Biological Psychology*, 113, 83-90.
- Maldonado, J.R. (2008). Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 789-856.
- Malik, M., Cripps, T., Farrell, T., Camm, A.J. (1989). Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. *Medicine & Biological Engineering & Computing*, 27, 603-611.
- Malliani, A (1999). The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *Physiology*, 14(3), 111-117.
- Mathewson, K.J., Jetha, M.K., Drmic, I.E., Bryson, S.E., Goldberg, J.O., Hall, G.B., Santesso, D.L., Segalowitz, S.J., Schmidt, L.A. (2010). Autonomic predictors of Stroop performance in young and middle-aged adults. *International Journal of Psychophysiology*, 76(3), 123-129.

- Mazzeo, A.T., Fanelli, V., Mascia, L. (2013). Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anesthesiology*, 79(3), 299-309.
- Mazzola, P., Bellelli, G., Perego, S., Zambon, A., Mazzone, A., Bruni, A.A., Annoni, G. (2013). The sequential organ failure assessment score predicts 30-day mortality in a geriatric acute care setting. *Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(10), 1291-1295.
- McCaffrey, R., Locsin, R. (2004). The effect of music listening on acute confusion and delirium in elders undergoing elective hip and knee surgery. *International Journal of Older People Nursing*, 13(6B), 91-96.
- McEwen, B.S., Sapolsky, R.M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 205-216.
- McGrane, S., Girard, T.D., Thompson, J.L., et al. (2011). Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*, 15(2), R78.
- Meguro, K., Ouchi, Y., Akanuma, K., Meguro, M., Kasai, M. (2014). Donepezil can improve daily activities and promote rehabilitation for severe Alzheimer's patients in long-term care health facilities. *BMC Neurology*, 14, 243.
- Mehlhorn, J., Freytag, A., Schmidt, K., Brunkhorst, F.M., Graf, J., Troitzsch, U., Schlattmann, P., Wensing, M., Gensichen, J. (2014). Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Critical Care Medicine*, 42(5), 1263-1271.
- Mendez-Tellez, P.A., Needham, D.M. (2012). Early physical rehabilitation in the ICU and ventilator liberation. *Respiratory Care*, 57(10), 1663-1669.

- Micek, S.T., Anand, N.J., Laible, B.R., Shannon, W.D., Kollef, M.H. (2005). Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Critical Care Medicine*, 33(6), 1260-1265.
- Middleton, H.C., Sharma, A., Agouzoul, D., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (1999). Contrasts between the cardiovascular concomitants of tests of planning and attention. *Psychophysiology*, 36(5), 610-618.
- Mikkelsen M.E., Shull W.H., Biester R.C., Taichman D.B., Lynch S., Demissie E., Hansen-Flaschen J., Christie J.D. (2009). Cognitive, mood and quality of life impairments in a select population of ARDS survivors. *Respirology*, 14(1), 76-82.
- Mikkelsen, M.E., Christie, J.D., Lanken, P.N., Biester, R.C., Thompson, B.T., Bellamy, S.L., Localio, A.R., Demissie, E., Hopkins, R.O., Angus, D.C. (2012). The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(12), 1307-1315.
- Milbrandt, E.B., Deppen, S., Harrison, P.L., Shintani, A.K., Speroff, T., Stiles, R.A., et al. (2004). Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 32(4), 955-962.
- Mo, Y., Zimmermann, A.E. (2013). Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47(6), 869-876.
- Morandi, A., Gunther, M.L., Vasilevskis, E.E., et al. (2010). Neuroimaging in delirious intensive care unit patients: a preliminary case series report. *Psychiatry (Edgmont)*, 7(9), 28-33.

- Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, et al. (2012). The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Critical Care Medicine*, 40(7), 2182-2189.
- Morris, P.E., Goad, A., Thompson, C., Taylor, K., Harry, B., Passmore, L., Ross, A., Anderson, L., Baker, S., Sanchez, M., Penley, L., Howard, A., Dixon, L., Leach, S., Small, R., Hite, R.D., Haponik, E. (2008). Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*, 36(8), 2238-2243.
- Needham, D.M. (2008). Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA*, 300(14), 1685-1690.
- Needham, D.M., Korupolu, R. (2010). Rehabilitation quality improvement in an intensive care unit setting: implementation of a quality improvement model. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 17(4), 271-281.
- Nolan, R.P., Kamath, M.V., Floras, J.S., Stanley, J., Pang, C., Picton, P., Young, Q.R. (2005). Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *American Heart Journal*, 149(6), 1137.
- Nugent, A.C., Bain, E.E., Thayer, J.F., Drevets, W.C. (2007). Anatomical correlates of autonomic control during a motor task. *Psychosomatic Medicine*, 69, A-74.
- Nugent, A.C., Bain, E.E., Sollers, J.J., Thayer, J.F., Drevets, W.C. (2008). Alterations in neural correlates of autonomic control in females with major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*, 70, A-99.

- Odemuyiwa, O., Malik, M., Farrell, T., Bashir, Y., Staunton, A., Poloniecki, J., Camm, A.J. (1991). Multifactorial prediction of arrhythmic events after myocardial infarction. Combination of heart rate variability and left ventricular ejection fraction with other variables. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 14(11 Pt 2), 1986-1991.
- Pa, J., Berry, A.S., Compagnone, M., Boccanfuso, J., Greenhouse, I., Rubens, M.T., Johnson, J.K., Gazzaley, A. (2013). Cholinergic enhancement of functional networks in older adults with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 73(6), 762-773.
- Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., Pun, B.T., Wilkinson, G.R., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W. (2006). Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 104(1), 21-26.
- Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Herr, D.L., Maze, M., Girard, T.D., Miller, R.R., Shintani, A.K., Thompson, J.L., Jackson, J.C., Deppen, S.A., Stiles, R.A., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 298(22), 2644-2653.
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306-1316.
- Park, G., Vasey, M.W., Van Bavel, J.J., Thayer, J.F. (2013). Cardiac vagal tone is correlated with selective attention to neutral distractors under load. *Psychophysiology*, 50(4), 398-406.

- Parrish, W.R., Rosas-Ballina, M., Gallowitsch-puerta, M., et al. (2008). Modulation of TNF release by choline requires alpha 7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Molecular medicine*, 14(9-10), 567-574.
- Pavlov, V.A., Wang, H., Czura, C.J., Friedman, S.G., Tracey, K.J. (2003). The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, 9(5-8), 125-134.
- Pavlov, V.A., Tracey, K.J. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behavior and Immunity*, 19(6), 493-499.
- Pavlov, V.A., Ochani, M., Yang, L.H., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Lin, X., Levi, J., Parrish, W.R., Rosas-Ballina, M., Czura, C.J., Larosa, G.J., Miller, E.J., Tracey, K.J., Al-Abed, Y. (2007). Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Critical Care Medicine*, 35(4), 1139-1144.
- Peitz, G.J., Balas, M.C., Olsen, K.M., Pun, B.T., Ely, E.W. (2013). Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU. *Critical Care Medicine*, 41(9 Suppl 1), S46-56.
- Perry, E., Walker, M., Grace, J. y cols. (1999). Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in Neuroscience*, 22(6), 273-280.
- Plaschke, K., Thomas, C., Engelhardt, R., et al. (2007). Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosciences Letters*, 417(1), 16-20.
- Porges, S.W., Raskin, D.C. (1969). Respiratory and heart rate components of attention. *Journal of Experimental Psychology*, 81(3), 497-503.

- Praticò, C., Quattrone, D., Lucanto, T., Amato, A., Penna, O., Roscitano, C., Fodale, V. (2005). Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Medical Hypothesis*, 65(5), 972-982.
- Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Ikezawa, S., Itakura, M., Satake, T., Ishida, H., Nagata, I., Mogami, T., Kaneko, K. (2014). A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 87-95.
- Quilez, M.E., López-Aguilar, J., Blanch, L. (2012). Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care*, 18(1), 23-28.
- Quilez, M.E., Rodríguez-González, R., Turon, M., Fernandez-Gonzalo, S., Villar, J., Kacmarek, R.M., Gómez, M.N., Oliva, J.C., Blanch, L., López-Aguilar, J. (2015). Moderate Peep After Tracheal Lipopolysaccharide Instillation Prevents Inflammation and Modifies the Pattern of Brain Neuronal Activation. *Shock*, 44(6), 601-608.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., Pollmacher, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 445-452.
- Reyes del Paso, G.A., González, I., Hernández, J.A. (2004). Baroreceptor sensitivity and effectiveness varies differentially as a function of cognitive-attentional demands. *Biological Psychology*, 67(3), 385-395.
- Reys, L.G., Ortiz-Pomales, Y.T., Lopez, N., Cheadle, G., de Oliveira, P.G., Eliceiri, B., Bansal, V., Costantini, T.W., Coimbra, R. (2013). Uncovering the neuroenteric-pulmonary axis:

Vagal nerve stimulation prevents acute lung injury following hemorrhagic shock. *Life Sciences*, 92(13), 783-792.

Richarz, U., Gaudig, M., Rettig, K., Schauble, B. (2014). Galantamine treatment in outpatients with mild Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(6), 382-392.

Riker, R.R., Shehabi, Y., Bokesch, P.M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., Whitten, P., Margolis, B.D., Byrne, D.W., Ely, E.W., Rocha, M.G., SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 301(5), 489-499.

Rivosecchi, R.M., Kane-Gill, S.L., Svec, S., Campbell, S., Smithburger, P.L. (2016). The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *Journal of Critical Care*, 31(1):206-211.

de Rooij, S.E., van Munster, B.C., Korevaar, J.C., et al. (2007). Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(5), 521-525.

de Rooij S.E., Govers A.C., Korevaar J.C., Giesbers A.W., Marcel Levi R.N., De Jonge E. (2008). Cognitive, Functional, and Quality-of-Life Outcomes of Patients Aged 80 and Older Who Survived at Least 1 Year After Planned or Unplanned Surgery or Medical Intensive Care Treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 816-822.

Rosas-Ballina, M., Tracey, K.J. (2009). Cholinergic control of inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 265(6), 663-679.

- Rosas-Ballina, M., Valdés-Ferrer, S.I., Dancho, M.E., Ochani, M., Katz, D., Cheng, K.F., Olofsson, P.S., Chavan, S.S., Al-Abed, Y., Tracey, K.J., Pavlov, V.A. (2015). Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation. *Brain Behavioral Immunity*, 44, 19-27.
- Rothenhäusler H.B., Ehrentraut S., Stoll C., Schelling G., Kapfhammer H.P. (2001). The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *General Hospital Psychiatry* 23(2), 90-96.
- Sakakibara, M., Takeuchi, S., Hayano, J. (1994). Effect of relaxation training on cardiac parasympathetic tone. *Psychophysiology*, 31(3), 223-228.
- dos Santos, C.C., Shan, Y., Akram, A., Slutsky, A.S., Haitsma, J.J. (2011). Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(4), 471-482.
- Schellekens, J.M., Sijtsma, G.J., Vegter, E., Meijman, T.F. (2000). Immediate and delayed after-effects of long lasting mentally demanding work. *Biological Psychology*, 53(1), 37-56.
- Schmidt, M., Banzett, R.B., Raux, M., Morélot-Panzini, C., Dangers, L., Similowski, T., Demoule, A. (2014). Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 40(1), 1-10.
- Schweickert, W.D., Pohlman, M.C., Pohlman, A.S., Nigos, C., Pawlik, A.J., Esbrook, C.L., Spears, L., Miller, M., Franczyk, M., Deprizio, D., Schmidt, G.A., Bowman, A., Barr, R., McCallister, K.E., Hall, J.B., Kress, J.P. (2009). Early physical and occupational

therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*, 373, 1874-1882.

Semmler, A., Widmann, C.N., Okulla, T., Urbach, H., Kaiser, M., Widman, G., et al. (2013). Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(1), 62-69.

Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., O'Neal, P.V., Keane, K.A., Tesoro, E.P., Elswick, R.K. (2002). The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 166(10), 1338-1344.

Sharshar, T., Carlier, R., Bernard, F., Guidoux, C., Brouland, J.P., Nardi, O., et al. (2007). Brain lesions in sepsis shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Medicine*, 33(5), 798-806.

Shehabi, Y., Riker, R.R., Bokesch, P.M., Wisemandle, W., Shintani, A., Ely, E.W.; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. (2010). Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 38(12), 2311-2318.

Shilo, L., Dagan, Y., Smorjick, Y., Weinberg, U., Dolev, S., Komptel, B., Shinkman, L. (2000). Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiology International*, 17(1), 71-76.

Slutsky, A.S., Ranieri, V.M. (2013). Ventilator-induced lung injury. *The New England Journal of Medicine*, 369(22), 2126-2136.

- Sörnmo, L., Laguna, P. (2005). Chapter 8 - ECG Signal Processing: Heart Rate Variability (pp 567-631). En: *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. (1st Ed.) Burlington, MA: Elsevier.
- Strom, T., Toft, P. (2014). Sedation and analgesia in mechanical ventilation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 35(4), 441-450.
- Su, X., Lee, J.W., Matthay, Z.A., Mednick, G., Uchida, T., Fang, X., Gupta, N., Matthay, M.A. (2007). Activation of the alpha7 nAChR reduces acid-induced acute lung injury in mice and rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 37(2), 186-192.
- Subramaniam, K., Luks, T.L. et al. (2012). Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, 73(4), 842-853.
- Suh, S.W., Hamby, A.M., Swanson, R.A. (2007). Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia*, 55(12), 1280-1286.
- Sukantarat K.T., Burgess P.W., Williamson R.C., Brett S.J. (2005). Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia*, 60(9), 847-853.
- Taipale, P.G., Ratner, P.A., Galdas, P.M., Jillings, C., Manning, D., Fernandes, C., Gallaher, J. (2012). The association between nurse-administered midazolam following cardiac surgery and incident delirium: an observational study. *International Journal of Nursing Studies*, 49(9), 1064-1073.
- Takayama, H., Mizukawa, K., Ota, Z., et al. (1987). Regional responses of rat brain muscarinic cholinergic receptors to immobilization stress. *Brain Research*, 436(2), 291-295.

- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17(3), 354-381.
- Teasdale, G., Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Teeling, J.L., Perry, V.H. (2009). Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience*, 158(3), 1062-1073.
- Ten Harkel, A.D.J., Van Lieshout, J.J., Van Lieshout, E.J., Wieling, W. (1990). Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *Journal of Applied Physiology*, 68(1), 147-153.
- Terrando, N., Eriksson, L.I., Ryu, J.K., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., Jonsson Fagerlund, M., Charo, I.F., Akassoglou, K., Maze, M. (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of Neurology*, 70(6), 986-995.
- Thayer, J.F., Lane R.D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201-216.
- Thayer, J.F., Sternberg, E. (2006). Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1088, 361-372.
- Thayer, J.F., Hansen, A.L., Saus-Rose, E., Johnsen, B.H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral

- integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Annals of Behavior Medicine*, 37(2), 141-153.
- Thayer, J.F., Lane, R.D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81-88.
- Thayer, J.F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J.J. 3rd, Wager, T.D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756.
- Thomas, M., Sing, H., Belenky, G., Holcolmb, H., Mayberg, H., Dannals, R., et al. (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research*, 9(4), 335-352.
- Thomason, J.W., Shintani, A., Peterson, J.F., Pun, B.T., Jackson, J.C., Ely, E.W. (2005). Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care*, 9(4), R375-81.
- Thorsen, A.L., Johansson, K. et al. (2014). Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 103.
- Toro, A.C., Escobar, L.M., Franco, J.G., Díaz-Gómez, J.L., Muñoz, J.F., Molina, F., Bejarano, J., Yepes, D., Navarro, E., García, A., Ely, E.W., Esteban, A. (2010). Spanish version of the CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Pilot study of validation. *Medicina Intensiva*, 34(1), 14-21.

- Toublanc, B., Rose, D., Glerant, J.C., Francois, G., Mayeux, I., Rodenstein, D., et al. (2007). Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Medicine*, 33(7), 1148-1154.
- Tracey, K.J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-859.
- Trzepacz, P.T., Leavitt, M., Ciongoli, K. (1992). An animal model for delirium. *Psychosomatics*, 33(4), 404-415.
- Trzepacz, P.T. (1996). Anticholinergic model for delirium. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 1(4), 294-303.
- Trzepacz, P.T. (2000). Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 5(2), 132-148.
- Trzepacz, P.T., van der Mast, R. (2002). The neuropathophysiology of delirium (pp 51-90). En: Lindsay, J., Rockwood, K., Acdonald, A., (editors). *Delirium in Old Age*. New York: Oxford University Press.
- Tsuji, H., Venditti, F.J. Jr, Manders, E.S., Evans, J.C., Larson, M.G., Feldman, C.L., Levy, D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90(2), 878-883.
- Tune, L.E. (2000). Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 5(2), 149-153.
- Unroe, M., Kahn, J.M., Carson, S.S., Govert, J.A., Martinu, T., Sathy, S.J., Clay, A.S., Chia, J., Gray, A., Tulskey, J.A., Cox, C.E. (2010). One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 153(3), 167-175.

- van Eijk, M.M., Roes, K.C., Honing, M.L., Kuiper, M.A., Karakus, A., van der Jagt, M., Spronk, P.E., van Gool, W.A., van der Mast, R.C., Kesecioglu, J., Slooter, A.J. (2010). Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 376(9755), 829-837.
- Veltman, J.A., Gaillard, A.W. (1998). Physiological workload reactions to increasing levels of task difficulty. *Ergonomics* 41(5), 656-669.
- Venters, H.D., Tang, Q., Liu, Q., VanHoy, R.W., Dantzer, R., Kelley, K.W. (1999). A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the United States of America*, 96(17), 9879-9884.
- Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710.
- Vincent, A., Craik, F.I.M., Furedy, J.J. (1996). Relations among memory performance, mental workload and cardiovascular responses. *International Journal of Psychophysiology*, 23(3), 181-198.
- Wang, H., Yu, M., Oyani, M. et al. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388.

- Wang, H., Liao, H., Ochani, M., Justiniani, M., Lin, X., Yang, L., Al-Abed, Y., Wang, H., Metz, C., Miller, E.J., Tracey, K.J., Ulloa, L. (2004). Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nature Medicine*, 10(11), 1216-1221.
- Weinhouse, G.L., Watson, P.L. (2009). Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Critical Care Clinics*, 25(3), 539-549.
- Westerberg, H., Jacobaeus, H., Hirvikoski, T., Clevberger, P., Ostensson, M.L., Bartfai, A., Klingberg, T. (2007). Computerized working memory training after stroke: a pilot study. *Brain Injury*, 21(1), 21-29.
- Widmann, C.N., Heneka, M.T. (2014). Long-term cerebral consequences of sepsis. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 630-636.
- Wieloch, T. (1985). Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Science*, 230(4726), 681-683.
- Wilcox, M.E., Brummel, N.E., Archer, K., Ely, E.W., Jackson, J.C., Hopkins, R.O. (2013). Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Critical Care Medicine*, 41(9 Suppl 1):S81-98.
- Willard, L.B., Hauss-Wegrzyniak, B., Wenk, G.L. (1999). Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience*, 88(1), 193-200.
- Wittebole, X., Hahm, S., Coyle, S.M., Kumar, A., Calvano, S.E., Lowry, S.F. (2007). Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clinical and Experimental Immunology*, 147(1), 28-34.

- Wolters, A.E., Slooter, A.J., van der Kooi, A.W., van Dijk, D. (2013). Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 39(3), 376-386.
- Wong, H.L., Lopez-Nahas, V., Molassiotis, A. (2001). Effects of music therapy on anxiety in ventilator-dependent patients. *Heart and Lung*, 30(5), 376-387.
- Woon, F.L., Dunn, C.B., Hopkins, R.O. (2012). Predicting cognitive sequelae in survivors of critical illness with cognitive screening tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(4), 333-340.
- Xi, Y., Wang, M., Zhang, W., Bai, M., Du, Y., Zhang, Z., Li, Z., Miao, J. (2014). Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiology of Learning and Memory*, 109, 7-19.
- Xiang, H., Hu, B., Li, Z., Li, J. (2014). Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation*, 37(5), 1763-1770.
- Zaal, I.J., Devlin, J.W., Peelen, L.M., Slooter, A.J. (2015). A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical Care Medicine*, 43(1), 40-47.
- Zanni, J.M., Korupolu, R., Fan, E., Pradhan, P., Janjua, K., Palmer, J.B., Brower, R.G., Needham, D.M. (2010). Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *Journal of Critical Care*, 25(2), 254-262.
- Zhu, Y.J., Peng, K., Meng, X.W., Ji, F.H. (2016). Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Research*, 1644, 1-8.

ANEXO I

Artículo 1

EDITORIAL

Cognitive stimulation in ICU patients: should we pay more attention?

Marc Turon^{1,2*}, Sol Fernandez-Gonzalo^{1,2}, Victor Gomez-Simon^{1,3}, Lluís Blanch^{1,3,4} and Mercè Jodar^{1,5}

Advances in ICUs have raised survival rates, but they have highlighted the need to reduce the morbidity of ICU patients and improve their short- and long-term functional outcomes. Frequently these patients, especially with acute respiratory distress syndrome, present neurocognitive impairments [1] that extend beyond their acute phase and hospital stay and lead to significant deficits in quality of life [2,3]. These neurocognitive sequelae generate health and economic problems related to the dependency of survivors. Neurocognitive impairments may be understood as a manifestation of occult brain damage secondary to underlying pathophysiological mechanisms related to critical illness [4]. Therefore, it might be interesting to consider these patients as brain damaged patients and apply therapeutic tools, such as cognitive stimulation, that have proven effective in treating neurocognitive impairments in acquired brain injury patients [5].

A number of considerations must be taken into account with regard to when and how cognitive intervention is applied. After hospital discharge we must consider the rehabilitation or amelioration of cognitive impairments that ICU survivors show in their daily lives. However, cognitive interventions during hospitalization should be focused on nonspecific stimulation of overall cognitive functions, in order to prevent the occurrence of these long-term sequelae or reduce their severity.

Virtual reality (VR) is a useful therapeutic tool that allows patients to experience virtual environments that appear and feel similar to the real world through natural interaction. VR has been applied to acquired brain injury patients using a supermarket environment to treat executive dysfunctions [6] or a virtual office to assess learning and memory [7]. Finally, some studies have explored the possibilities offered by VR in assessing and treating attention deficits [8]. There are no experiences of this

type in the ICU, except for the use of interactive video games in early physical rehabilitation [9].

Critically ill patients are in a state of sensory deprivation during their ICU stay and VR can physically and cognitively stimulate the patient in a safe and controlled environment. The use of or loss of this principle posits that neuronal activation can enhance cognitive function and results in improved neuronal survival in acquired brain injury [10]. In the ICU context, this concept suggests that cognitive stimulation, as similar to the patient's daily life as possible, can have a beneficial effect on cognitive function, preventing the emergence of neurocognitive impairments or improving cognitive and functional outcomes after discharge. It is time to consider cognitive stimulation as a challenging future intervention for critically ill patients.

Abbreviations

VR, virtual reality.

Competing interests

MT, SFG, VGS and LB are investigators of the project Early neurocognitive rehabilitation in critically ill patients with acute acquired brain injury funded by La Fundació Marató TV3 2010. LB has developed patented inventions related to monitoring ventilator signals. The license for these patents belongs to Corporació Sanitària Parc Taulí (Spain). LB owns 10% of BetterCare SL, a research and development spin-off of Corporació Sanitària Parc Taulí (Spain). MJ declares that she has no competing interests.

Author details

¹Research Department, Fundació Parc Taulí University Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí University Hospital, 08208 Sabadell, Spain. ²Psychopathology and Neuropsychology Research Unit, Department of Clinical and Health Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193 Bellaterra, Spain. ³Critical Care Department, Parc Taulí University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193 Bellaterra, Spain. ⁴CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁵Neurology Department, Parc Taulí University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193 Bellaterra, Spain.

Published: 20 June 2013

References

1. Hopkins RO, Jackson JC: Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med* 2009, **30**:143-153.
2. Hopkins RO, Weaver LX, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KI, Orme JF Jr: Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:340-347.
3. Hemidge MS, Tansley CM, Motta A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudrow P, Cook DJ, Slutsky AS, Cheung AM: Functional disability 5 years after acute respiratory distress

*Correspondence: mturon@tauli.cat

¹Research Department, Fundació Parc Taulí University Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí University Hospital, 08208 Sabadell, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Artículo 2

Risk factors and pathophysiological mechanisms of neurocognitive impairment in critically ill patients

Marc Turon, MSc^{a,b,c*}

- a) CIBER Enfermedades Respiratorias, ISCIII, Madrid, Spain
- b) Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain
- c) Department of Clinical and Health Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus 08193, Bellaterra, Spain

Mercè Jodar, PhD^{c,d} (mjodar@tauli.cat)

- c) Department of Clinical and Health Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus 08193, Bellaterra, Spain
- d) Department of Neurology, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

Sol Fernandez-Gonzalo, PhD^{b,c} (msfernandez@tauli.cat)

- b) Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain
- c) Department of Clinical and Health Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus 08193, Bellaterra, Spain

Josefina Lopez-Aguilar, PhD^{a,b,e} (jlopeza@tauli.cat)

- a) CIBER Enfermedades Respiratorias, ISCIII, Madrid, Spain
- b) Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain
- e) Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Lluís Blanch, PhD^{a,b,e} (lblanch@tauli.cat)

- a) CIBER Enfermedades Respiratorias, ISCIII, Madrid, Spain
- b) Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain
- e) Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

*Corresponding author: mturon@tauli.cat; telephone: 0034 937231010(29702); fax: 0034 93 717 50 67

Enviado a *Annals of Intensive Care* [en revisión]. Factor impacto: 3,31. Área: critical care medicine

ABSTRACT

Recent advances in the management of critically ill patients have led to increased survival, underlining the need to minimize morbid sequelae in survivors. Critically ill patients are at risk of neurocognitive impairments that may persist for years after hospital discharge. These neurocognitive impairments have an important impact on quality of life and result in increased use of social and medical resources. Both multiple organ dysfunction and some critical care interventions are risk factors for impaired neurocognitive function in survivors. We review the pathophysiological mechanisms involved in the most important risk factors for neurocognitive impairment in critically ill patients. To explain neurocognitive sequelae in survivors of critical illness, we propose a model in which the interrelation of the pathophysiological mechanisms of the main risk factors can lead to cholinergic deficiency.

Keywords: *Neurocognitive impairments, critically ill patients, risk factors, cholinergic deficiency, ICU*

INTRODUCTION

Recent advances in the management of critically ill patients have led to increased survival, underlining the need to minimize morbid sequelae in survivors. Survivors of intensive care units (ICUs) show neurocognitive impairments that may persist for years after hospital discharge, decreasing long-term quality of life and increasing use of health and social resources and associated costs.

Neurocognitive disturbances emerge during the acute phase of critical illness. The most common of these, delirium, occurs in 60% to 80% of mechanically ventilated ICU patients [1] and in 50% to 70% of non-ventilated medical ICU patients [2]. Delirium is a sudden-onset, transient alteration of consciousness and attention characterized by fluctuating disturbances in perception, cognitive functions, and behavior. Delirium is thought to involve two neural circuits, one comprising pathways connecting the prefrontal cortex, anterior cingulate, and basal ganglia, and the other comprising pathways between the parietal lobe and thalamus [3]. Delirium is thought to result from neurotransmitter imbalances caused by dysfunction in these neural circuits. In ICU patients, delirium is strongly associated with long-term cognitive impairment [4], although it is unknown whether delirium directly causes long-term impairment or whether it is the first sign in longer-lasting neurocognitive dysfunction.

Here, we have based on results of clinical and experimental studies to review the pathophysiological mechanisms of the most important risk factors of neurocognitive impairment that may appear during an episode of critical illness. We propose a cholinergic deficiency model to explain neurocognitive impairments observed in survivors of critical illness and discuss measures to potentially treat and prevent these long-term sequelae.

PREVALENCE OF NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENTS

We searched Pubmed for all cross-sectional, prospective and retrospective studies evaluating cognitive function after ICU admission, using relevant search terms related to 'cognition', 'critical illness' and 'ICU'. Studies of adult populations with follow-up after discharge were eligible for inclusion. Studies including patients with brain injury, cardiac arrest, or heart disease prior to ICU admission were excluded. Table 1 summarizes the data from the 22 studies that report prevalences and incidences of neurocognitive impairments after critical illness.

Whether these impairments represent new sequelae of critical illness or worsening of previously existing impairments is difficult to ascertain because baseline data on cognitive functioning are generally unavailable or underestimated. Excepting Ehlenbach's and Iwashyna's studies, where authors ensured that patients did not have cognitive decline at baseline, survivors' mean age (~57.3 y) in the rest of the studies suggests few had dementia before critical illness hospitalization.

Differences in study populations, definitions of cognitive impairment, neuropsychological tests, and follow-up make it difficult to compare studies. The population comprised patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 7 studies, only medical ICU patients in 5 (of which 4 included only mechanically ventilated patients), mixed medical and surgical ICU patients in 4 (of which 1 included only mechanically ventilated patients), only surgical ICU patients in 2, patients with chronic obstructive pulmonary disease in 1, patients with acute lung injury (ALI) (1 study), and general hospitalized patients (1 study).

Neurocognitive impairments persisted months [4-8] to years after ICU discharge [9-13]. Neurocognitive sequelae may improve within 6 to 12 months after discharge [11], but residual deficits tend to become chronic thereafter. The prevalence of neurocognitive impairment was around 78% at discharge, 47% after 2 years, and 25% after 6 years. The prevalence was lower in studies using short neuropsychological screening tests or questionnaires than in studies using extensive neuropsychological tests. The Mini Mental

State Examination (MMSE), Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly-Short Form (IQCODE-SF), and restrictive batteries of neuropsychological tests that offer a summative score often underestimate isolated cognitive deficits, so independent tests evaluating a broad spectrum of neuropsychological domains would be preferable. Moreover, the MMSE and IQCODE-SF were designed to detect dementia, so cognitive deficits below the threshold of dementia are probably missed.

Neurocognitive impairments occurred in many cognitive domains. Memory deficits were the most common [4-5,7-8,10,13-16], followed by impaired executive functions [5-8,10,13-14,16], slower speed processing [5,14,16-17], and attention deficit [4,10,14,16-17]. Moreover, at least one third of ICU patients develop chronic neurocognitive deficits similar to mild-moderate dementia [5].

RISK FACTORS FOR NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENTS

Table 1 also reports risk factors related to neurocognitive impairments in the studies. Only one study found an association between neurocognitive impairments at ICU discharge and severity of illness [7], but this association had disappeared at 2-month follow-up. Although neurocognitive impairments are probably multifactorial, and various risk factors may also occur in other medical settings or in other clinical populations, a significant number of them converge in critically ill patients, increasing vulnerability to long-term sequelae. Similarly, predisposing factors, such as advanced age, multiple medical comorbidities and, especially, pre-existing cognitive impairments, make brain more vulnerable to any type of insults, and they have been strongly related to cognitive dysfunction during critical illness [18].

Figure 1 shows the main risk factors associated with short-term and long-term neurocognitive impairment in critically ill patients. Some are directly associated with

critical illness (e.g, hypoxemia [8,10,17], hypotension [10], sepsis [19-20], and blood glucose dysregulation [15,21]); others are associated with management of critical illness (e.g., drugs [22-24], mechanical ventilation [21,25], and sleep disturbances [26]. Finally, perceived stress levels during the ICU stay, length of ICU stay [7,21], and delirium [4,27] were also directly and indirectly associated with long-term neurocognitive sequelae.

Hypoxemia

Numerous pulmonary and extrapulmonary disorders can predispose patients to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). The pathophysiology of ALI and ARDS includes alveolar inflammation, with lung neutrophilic infiltration, cytokine release, and alveolocapillary barrier alterations that increase lung permeability. All these conditions contribute to impaired gas exchange [28]. An increase of the dopaminergic response, resulting in an inhibition of the acetylcholine release, has been observed in animal studies modeling hypoxemia and hypoxia states. [29]. In humans, hypoxemia has been associated with attention deficits [10, 17], memory loss [8,10,17], slower processing [17], and altered executive functions [8, 10, 17].

Hypotension

Although the association of decreased cerebral blood flow and cerebral perfusion with neurocognitive impairments after ischemic stroke and cardiac arrest is well established, the effects of hypotension on neurocognitive functioning is less well understood. Moreover, studies have focused specifically on essential hypotension. A few studies have linked hypotension to decreased neurocognitive performance, including deficits in attention and memory [30] and slower reaction time [31]. In a community-dwelling population, Duschek and Schandry [31] found patients with essential hypotension had lower blood flow in both middle cerebral arteries (MCA) at rest compared with normotensive controls. MCA perfusion during cognitive tasks was 70% stronger in controls than in hypotensive patients. Reaction times were prolonged in hypotensive patients and

reaction speed correlated with blood flow. They concluded that hypotensive patients' blood flow was insufficient to enable brain perfusion to adjust to cognitive demands, possibly resulting in inadequate metabolic supply. The MCA perfuses the frontal, parietal, and temporal cortexes, the striatum, and the internal capsule, and the cognitive deficits in hypotensive patients can be explained by low blood pressure in these areas. In critically ill patients, blood loss, medication, and other factors can cause hypotension. In a recent study using a bilateral carotid artery occlusion in a rat model, authors found that cerebral hypoperfusion resulted in central cholinergic dysfunction. [32]. Although transient hypotension differs from chronic hypotension, one study in critically ill patients found transient hypotension correlated modestly with impaired memory at hospital discharge and two years afterward [10].

Sepsis

Sepsis, the major cause of mortality in ICU patients, is considered the most important risk factor for short-term and long-term cognitive impairments. Up to 70% of patients with sepsis present brain dysfunction during hospitalization [33], and many never fully recover [34]. Sepsis results in acute CNS dysfunction and brain damage from increased permeability due to the breakdown of the blood brain barrier [35]. Severe infections can trigger a cascade of cytokine release in the brain that selectively decreases the number of choline acetyltransferase-immunoreactive neurons, which are essential in biosynthesis of acetylcholine [36]. Moreover, this inflammatory cascade can modify capillary blood flow, reducing the supply of oxygen and nutrients to cells. Elevated levels of inflammatory mediators (TNF α and IL-1 and other cytokines) released in response to bacterial lipopolysaccharides can in turn cause disseminated intravascular coagulation, ultimately inducing endothelial damage in blood vessels [37]. Elevated cytokine levels are associated with impaired memory in healthy subjects [38]. Moreover, prolonged exposure to lipopolysaccharides slows synaptic transmission and decreases the excitability of pyramidal neurons in the hippocampus in *in vitro* models [39]. Recent studies have related white-matter lesions and decreased hippocampal volume on MRI with long-term deficits

in processing speed and verbal memory in sepsis survivors [40-41]. Two studies found severe sepsis increased the risk of persistent new neurocognitive and functional impairment [34] and of dementia [20].

Blood glucose dysregulation

Recent studies in critically ill patients associate blood glucose fluctuations with specific neurocognitive impairments. Hypoglycemia induces neuronal death in the hippocampus, cerebral cortex, and striatum from excitotoxicity due to increased extracellular glutamate concentration [42]. Neuroimaging has demonstrated that neurons in the hippocampal dentate gyrus [43], temporal lobe, and basal ganglia [44] are more vulnerable to hypoglycemia than those in other brain regions. The effects of hypoglycemia could partly explain specific neurocognitive impairments in ICU patients. Duming et al. [15] found that patients experiencing at least one hypoglycemic event in the ICU had more visuoconstructive and nonverbal memory deficits than patients not experiencing hypoglycemia. Hypoglycemia could induce brain injury by decreasing the availability of acetylcholine, since acetyl coenzyme A (CoA), an important component of acetylcholine synthesis, is produced by glucose breakdown in the citric acid cycle [45].

Hyperglycemia is common in critically ill patients and contributes to morbidity and mortality; it could also cause neurocognitive impairments. Hyperglycemia (glucose >110mg/dL) exacerbates hypoxic and ischemic brain injury and is associated with worse neurologic outcomes after head injury and stroke. Hopkins et al. [20] found glucose >153 mg/dL was associated with deficits in visuospatial and visual memory, processing speed, and executive function 1 year after discharge. Hyperglycemia could induce brain injury through microvascular occlusion and proinflammatory cytokines. Hyperglycemia decreases cerebral blood flow, damages the vascular endothelium, increases blood brain barrier permeability, and increases the release of excitatory neurotransmitters leading to excitotoxicity and neuronal death [46].

Drug exposure

Critically ill patients often receive analgesics and sedatives to treat pain and minimize anxiety and agitation that could lead to self-removal of tubes or catheters. Some drugs commonly prescribed in ICU, such as benzodiazepines and anticholinergic drugs, produce an imbalance in the neurotransmission of acetylcholine, dopamine, and GABA, affecting cortical and subcortical pathways involved in behavior, cognitive functioning, emotional regulation, and sleep. Nicotinic acetylcholine receptors modulate cognitive functioning, arousal, learning, and memory. Some sedatives inhibit postsynaptic nicotinic receptors and may produce cognitive alterations after surgery [47]. Anticholinergic drugs and their metabolites predominantly inhibit striatal cholinergic interneurons by blocking postsynaptic muscarinic receptors (especially M1), leading to hallucinations and attention deficit [48]. Benzodiazepines reduce cerebral blood flow, and propofol decreases glucose metabolism in the brain [49]. The administration of multiple drugs increases the short-term and long-term risks of neurocognitive impairment due to interactions; moreover, patients receiving many drugs usually have more comorbidities and more severe critical illness. Benzodiazepines are an independent, dose-related cause of delirium: the incidence of delirium increases by 20% per milligram of benzodiazepine [22]. Anticholinergic drugs have been associated with delirium during acute hospitalization [50] and deficits in psychomotor speed, visuoconstruction skills, verbal memory [51], visuospatial memory, [51-52], and verbal fluency [52] in the long term in a sample of elderly community dwelling.

Mechanical ventilation

Mechanical ventilation is widely used in ICU. Hopkins et al. [21] and Jackson et al. [25] found that mechanical ventilation and greater duration of mechanical ventilation predicted adverse neurocognitive outcomes. Mechanical ventilation can aggravate existing lung injury or induce *de novo* lung injury [53]. Mechanical ventilation can also

cause changes in regional blood flow and cerebral oxygenation, and altered oxygen consumption in the brain parenchyma has been associated with cognitive impairment in an animal model using mechanically ventilated rats [54]. Moreover, mechanical ventilation can trigger the release of inflammatory mediators (e.g., cytokines) that can spread to distant organs, including the brain through circumventricular organs and the choroid plexus, which have no blood brain barrier [55]. Cytokines can injure choline acetyltransferase-immunoreactive neurons and thus decrease acetylcholine synthesis. Increased levels of cytokines and other inflammatory mediators have been associated with memory deficits [38].

Sleep disturbances

Hospitalized patients, especially ICU patients, have disturbed sleep patterns. Patients have a reduced sleep time with frequent awakenings; superficial sleep (stages N1 and N2) predominates, reducing the proportions of REM and deep sleep (stage N3)[26]. Moreover, growing evidence suggests that ICU patients have disturbed nocturnal melatonin and cortisol secretions [56]. Factors that contribute to sleep disturbance include pain and discomfort, nursing and medical procedures, drugs, noise, psychological stressors, and mechanical ventilation. Ventilatory mode does not seem to affect the overall quality of sleep [57], but pressure support ventilation results in more arousals and awakenings than assist-control ventilation [58]. Most drugs used in ICU patients can affect sleep architecture, and intermittent benzodiazepine therapy is associated with less REM sleep in critically ill patients [59]. It was recently demonstrated that cognitive performance deteriorates during sleep deprivation and circadian rhythm maladjustment, particularly for alertness, simple and sustained attention [60]. In fact, in healthy volunteers, 24 hours' sleep deprivation resulted in decreased glucose metabolism, especially in the prefrontal cortex, thalamus, and posterior parietal areas [61], areas that are altered during delirium and are associated with deficits in attention and working memory. Sleep deprivation's effects on attention mostly likely involve the prefrontal cortex, which is a critical structure in the network attention control areas. Sleep

deprivation and delirium involve deficits in cholinergic activity, probably resulting in similar neurochemical imbalances.

Stress

Critical illnesses are life-threatening experiences with tremendous physiological and psychological stressors, including pain, isolation, intubation and mechanical ventilation, fear-provoking medical procedures, and sleep deprivation. Stress is a physiological response to a threat, resulting in increased respiratory rate, heart rate, and blood pressure [62]. In stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is activated and glucocorticoid stress hormones (cortisol in humans) are released from the adrenal glands. The response modulates and is further modulated by other compounds such as catecholamine neurotransmitters and cytokines [63].

Although the effects of stress on neurocognition have not been specifically studied in critical illness, stress can affect cognition in several ways. In chronic stress, neurons in the hippocampus are especially vulnerable to toxic insults from glutamate, hypoxemia, ischemia, and hypoglycemia [64]. Moreover, cortisol is a biological marker of the circadian rhythm, so it might also be partially responsible for sleep disturbances. Catecholamine effects seem to involve structures such as the amygdala, which has a crucial role in memory and decision making [65].

One aspect of critical care in which the effects of stress have been studied is mechanical ventilation. Patient-ventilator asynchronies and dyspnea (excessive respiratory effort and air hunger) may increase stress and anxiety [66]. In a vicious circle, heightened stress may further worsen patient-ventilator interaction. Stress from prolonged dyspnea can cause changes at the neural level [67], resulting in activation of structures involved in cognition, such as the insula, amygdala, cerebellum, thalamus, basal ganglia, orbitofrontal cortex, and cingulate [68]. Abnormal activation of these areas may be associated with neurocognitive impairments. Finally, it is important to consider that critically ill patients are frequently prescribed sedatives to reduce anxiety and stress

[69], and therefore, the effect of stress over cognitive functioning can be replaced by the effect of continuous sedation over brain functioning.

AN INTEGRATIVE MODEL OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENTS

Among various pathophysiological mechanisms proposed to explain neurocognitive impairments in critically ill patients, cholinergic deficiency seems the most viable to explain the development of long-term sequelae. Cholinergic pathways projecting from the basal nucleus of Meynert to the frontal and parietal cortex, thalamus, amygdala, and hippocampus are involved in consciousness, attention, memory, learning, and REM sleep. The cholinergic pathways also play a crucial role in the brain's response to critical disease, reducing the systemic response to inflammatory insults and modulating systemic cytokine release [70].

Figure 2 represents a model of how neurocognitive alterations develop in critically ill patients through cholinergic deficiency. Cholinergic deficiency develops through the combined effects of various factors deriving from critical disease itself and from measures used to manage this disease. Some risk factors (e.g., hyperglycemia, severe sepsis, and mechanical ventilation) lead to cholinergic deficiency through the action of cytokines [36, 46, 55]. Cytokine production can increase monoaminergic activity, ultimately reducing acetylcholine release, and injure choline acetyltransferase-immunoreactive neurons and thus decrease acetylcholine synthesis [45]. Moreover, cells in the cholinergic pathway of brains vulnerable from neuronal damage are more susceptible to neurotoxic degeneration caused by cytokines [71].

The cholinergic system is balanced by monoaminergic activity, and thus excesses of dopamine and glutamate have been linked to simultaneously acetylcholine decreases.

Some risk factors directly associated with critical illness (e.g., hypoxemia, hypoglycemia) may result in dopamine and glutamate surges that decrease acetylcholine release [29, 45, 72]. Hypoglycemia leads to diminish acetyl CoA levels, and consequently may also impair acetylcholine synthesis [45].

Acetylcholine synthesis is dependent of the aerobic citric acid cycle for the acetyl CoA, and thus it makes especially vulnerable to disturbances in cerebral metabolism. Risk factors, such as hyperglycemia, hypotension or mechanical ventilation, that lead to decreased cerebral blood flow, ultimately may result in increased release of excitatory neurotransmitters leading to excitotoxicity, neuronal death, and impaired cholinergic synthesis [32, 46, 73]. Exposure to drugs, especially to benzodiazepines and anticholinergic drugs causes an imbalance among acetylcholine, dopamine, and GABA, affecting the cholinergic pathway directly. Benzodiazepines also reduce cerebral blood flow, and propofol decreases brain glucose metabolism [49]. Sleep deprivation also decreases glucose metabolism in the prefrontal cortex, thalamus, and parietal lobes, areas also involved in delirium, resulting in an imbalance of neurotransmitters [61].

Importantly, some risk factors can affect others. Sleep disturbances can result from other risk factors, for example benzodiazepines can reduce REM sleep [59] and mechanical ventilation can trigger more arousals and awakenings [74]. Sedatives used to manage stress reduce central nervous system and sympathetic nervous system activity [75], but some sedatives cause hypotension [22]. Stress response can increase the neurons vulnerability to toxic insults by effect of hypoxemia and hypoglycemia [65]. Stress also contributes to sleep disturbances through the release of cortisol, which seems important in sleep-wake rhythms [64]. On the other hand, sleep interruption and sleep deprivation in critically ill patients can increase stress. Mechanical ventilation may also increase stress, both in itself and because of asynchronies, dyspnea, or air hunger, and increased stress can lead to worse patient-ventilator interaction and even perpetuate the uncoupling.

In summary, cholinergic deficiency results from altered acetylcholine release and synthesis from various factors and from interactions between them.

CLINICAL IMPLICATIONS

Acute and long-term neurocognitive impairments develop through pathophysiological mechanisms underlying critical illness and its treatment. Neurocognitive impairments impair patients' ability to return to work and perform activities of daily living, decreasing patients' and relatives' quality of life, and increasing medical and social costs [10].

Although neurocognitive impairments are extremely common in ICU survivors, patients rarely undergo neuropsychological assessment or cognitive rehabilitation after critical illness. Hopkins et al. [10] found that only 42% of ARDS survivors underwent rehabilitation therapy, and most were not evaluated for cognitive impairments; only 12% of those in rehabilitation received cognitive rehabilitation therapy.

Exploring factors involved in the development of neurocognitive sequelae could enable early identification of patients at risk. This is the first step in defining preventive strategies and therapeutic interventions to minimize neurocognitive impairments. In ICU, long-term sequelae may be prevented by reviewing risk factors and optimizing hemodynamic, glucose, and oxygenation levels. In managing critically ill patients, the primary goal is to maintain life. Thus, some risk factors (e.g., mechanical ventilation), although causing long-lasting cognitive effects, cannot be avoided. High proportion of patient-ventilator asynchronies is associated with poor outcomes and mortality [76] so lung-protective ventilation strategies aimed at reducing the occurrence of asynchronies could also mitigate neurocognitive impairments. Other factors, such as drug exposure, are more amenable to modification. For instance, in mechanically ventilated patients, sedation with dexmedetomidine, an alpha-2 agonist, resulted in more days alive without delirium or coma and a lower prevalence of coma compared to lorazepam [77] and shorter ventilation compared to midazolam [23]. Given the evidence supporting cholinergic

deficiency's role in short-term and long-term neurocognitive impairments in critically ill patients, cholinesterase inhibitors would seem promising candidates to prevent or reduce neurocognitive impairments. Cholinesterase inhibitors have been shown effective in attenuating the inflammatory response and decreasing mortality in experimental model of sepsis, suggesting that cholinesterase inhibition reinforces the cholinergic anti-inflammatory response by increasing acetylcholine availability [78]. The cholinesterase inhibitors donepezil, rivastigmine, and galantamine are effective in treating cognitive and functional impairment in Alzheimer's disease [79-81]. However, the only study published to date found no benefits for rivastigmine in preventing delirium in the ICU [82]. Further studies should also explore whether cholinesterase inhibitors might be effective in preventing or ameliorating the severity of neurocognitive impairments after critical illness.

Other interventions aimed at modifying risk factors include pharmacological therapies to improve sleep and relaxation techniques for stress management. Sleep can be improved by restructuring sleep architecture and restoring circadian rhythms to enable uninterrupted sleep. Exogenous melatonin supplementation seems promising; however, the three studies investigating its effects on nocturnal sleep in critically ill patients have yielded controversial results [56, 83-84]. Stress in critically ill patients is usually treated with intravenous sedatives to reduce central nervous system and sympathetic nervous system activity. However, sedatives can cause bradycardia, hypotension, gut dysmotility, immobility, weakness, and delirium [22] and can contribute to cholinergic deficiency both directly and indirectly.

To date, few studies have explored nonpharmacological interventions to reduce stress in ICU patients; most of these focus on music. Music and relaxing images are powerful distracters that can lower perceived levels of stress by occupying attention pathways in the brain with meaningful auditory and visual stimuli to block out stressful environmental stimuli. Listening to music can decrease heart rate, respiratory rate, mean blood pressure [85], and systolic and diastolic blood pressure [86]. Chlan et al. [87] recently demonstrated that music resulted in greater reduction in stress, sedation frequency and

sedation intensity compared with usual care in a sample of patients receiving mechanical ventilation support for respiratory failure.

Recent research has begun to explore cognitive strategies to prevent or mitigate short-term and long-term neurocognitive impairments through early cognitive intervention. Cognitive stimulation therapies might enhance cognitive function in critically ill patients by improving neuronal survival through neuronal activation [88]. Furthermore, it is theoretically possible that cognitive interventions and relaxation therapies can stimulate cholinergic pathways through the vagus nerve, modulating the cytokine response via the cholinergic anti-inflammatory pathway [89]. ClinicalTrials.gov lists three ongoing randomized clinical trials evaluating cognitive interventions during the ICU stay, although results are not currently available and further studies are necessary to explore if cognitive interventions during critical illness have any impact on survivors' long-term outcomes. The first (Early Occupational Therapy for Delirium Prevention in Older Patients Admitted to Critical Care Units; NCT01555996) explores early occupational therapy and cognitive stimulation for preventing delirium. The second (Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care, (ENRIC Trial); NCT02078206) evaluates the effects of early neurocognitive stimulation based on new technologies on cognitive, psychopathological, and functional outcomes. The third, (Activity and Cognitive Therapy in the Intensive Care Unit (ACT-ICU Trial); NCT01270269) assesses the feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill patients.

CONCLUSIONS

All critically ill patients are at risk of brain alterations that can lead to neurocognitive dysfunction. The pathophysiological mechanisms underlying these alterations can originate outside the central nervous system. Various factors (e.g., hypoxemia, hypotension, sepsis, blood glucose dysregulation, mechanical ventilation, sleep deprivation, drug exposure, and stress) can induce cholinergic deficit through inflammation, neurotransmitter imbalance, and/or altered cerebral blood perfusion, resulting in acute brain damage that could cause long-term neurocognitive impairment.

Neurocognitive sequelae have important economic and social repercussions. Exploring the factors involved in the development of neurocognitive impairments is the first step toward preventing and treating these sequelae.

List of abbreviations

ALI, Acute Lung Injury; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; CoA, Coenzyme A; ICU, Intensive Care Unit; IQCODE-SF, Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly-Short Form; MCA, Middle Cerebral Arteries; MMSE, Mini-Mental State Examination; REM, Rapid Eyes Movement

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author's contributions

MT performed the systematic review searches and reviewed the primary manuscripts cited in this review, wrote the initial draft of the manuscript, and contributed to revisions of the final version. MJ reviewed the initial search results and all the primary manuscripts cited in this review, and revised and wrote the final version of the manuscript. SFG, JLA and LB reviewed the initial search and contribute to the final version of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Mr. John Giba for his invaluable support in editing the manuscript. This work has been financially supported by Fundació La Marató TV3 I81/U/2011, ISCIII PI13/02204, CIBER Enfermedades Respiratorias, ESI5PINT007 and Fundació Parc Taulí. No funding organization or sponsor was involved in the in the preparation, review, or approval of the manuscript.

References

1. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med.* 2005;33:1260-5.
2. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care.* 2005;9:R375-81.
3. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2005;25:117-29.
4. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *New Engl J Med.* 2013;369:1306-16.
5. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Shintani AK, Truman B, May L, Ely EW. Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1226-34.
6. Sukantarat, KT., Burgess, PW., Williamson, RC., Brett, S.J.. Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia.* 2005;60:847-53.
7. Jones C, Griffiths RD, Slater T, Benjamin KS, Wilson S. Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. *Intens Care Med.*2006; 32:923-26.
8. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med.*2012;185:1307-15.
9. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiat.* 2001;23:90-96.
10. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.*2005;171:340-7.
11. Larson MJ, Weaver LK, Hopkins RO. Cognitive sequelae in acute respiratory distress syndrome patients with and without recall of the intensive care unit. *J Int Neuropsych Soc.*2007;13:595-605.
12. de Rooij SE, Govers AC, Korevaar JC, Giesbers AW, Levi M, de Jonge E. Cognitive, functional, and quality-of-life outcomes of patients aged 80 and older who survived at least 1 year after planned or unplanned surgery or medical intensive care treatment. *J Am Geriatr Soc.*2008; 56:816-22.
13. Mikkelsen ME, Shull WH, Biester RC, Taichman DB, Lynch S, Demissie E, et al. Cognitive, mood and quality of life impairments in a select population of ARDS survivors. *Respirology.* 2009;14:76-82.
14. Hopkins RO, Weaver LK, Chan KJ, Orme JF Jr. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. *J Int Neuropsych Soc.* 2004;10:1005-17.
15. Duning T, vanden Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al. Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care.* 2010;33:639-44.

16. Woon FL, Dunn CB, Hopkins RO. Predicting cognitive sequelae in survivors of critical illness with cognitive screening tests. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;186:333-40.
17. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;160:50-6.
18. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU *ACrit Care Med.* 2015;43:40-7.
19. Hopkins RO, Jackson JC. Short and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med.* 2009;30:143-53.
20. Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Crit Care.* 2012;16:R233.
21. Hopkins RO, Suchyta MR, Snow GL, Jephson A, Weaver LK, Orme JF. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain Inj.* 2010;24:1478-84.
22. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104:21-6.
23. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301:489-99.
24. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47:869-76.
25. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, Thompson JL, Shintani AK, Thomason JW et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010;182:183-91.
26. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:451-7.
27. 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.
28. Quilez ME, López-Aguilar J, Blanch L. Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:23-8.
29. Kumar GK. Hypoxia and neurotransmitters synthesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300:C743-C751.
30. Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med.* 2005;30:149-58.
31. Duschek S, Schandry R. Cognitive performance and cerebral blood flow in essential hypotension. *Psychophysiology.* 2004;41:905-13.
32. Xi Y, Wang M, Zhang W, Bai M, Du Y, Zhang Z, Li Z, Miao J. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;109:7-19.
33. Lamar CD, Hurley RA, Hayman LA, Taber KH. Sepsis-associated encephalopathy: review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *J Neuropsych Clin N.* 2011;23:237-41.
34. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787-94.

35. Widmann, CN. Long-term cerebral consequences of sepsis. *The Lancet. Neurology*. 2014;13:630-6.
36. Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience*. 1999;88:193-200.
37. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Sem Resp Crit Care Med*. 2004;25:645-59.
38. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmacher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:445-52.
39. Hellstrom IC, Danik M, Luheshi GN, Williams S. Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-beta-dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus*. 2005;15:656-64.
40. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in sepsis shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*. 2007;33:798-806.
41. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widman G, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:62-9.
42. Wieloch T. Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Science*. 1985;230:681-3.
43. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol-Endoc M*. 2009;297:E194-201.
44. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia*. 2007;55:1280-6.
45. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio RE, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:764-72.
46. Herridge SM, Batt J, Hopkins RO. The pathophysiology of long-term neuromuscular and cognitive outcomes following critical illness. *Crit Care Clin*. 2008;24:179-99.
47. Taipale PG, Ratner PA, Galdas PM, Jillings C, Manning D, Fernandes C, Gallaher J. The association between nurse-administered midazolam following cardiac surgery and incident delirium: an observational study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49:1064-73.
48. Praticò C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, Fodale V. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005 65:972-82.
49. Weinhouse GL, Watson PL. Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Crit Care Clin*. 2009; 25:539-49.
50. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161:1099-1105.
51. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332:455-59.
52. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:143-51.
53. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126-36.

54. Li M, Bertout JA, Ratcliffe SJ, Eckenhoff MF, Simon MC, Floyd TF. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. *Anesthesiology*. 2010;113:845-58.
55. López-Aguilar J, Quilez ME, Martí-Sistac O, García-Martín C, Fuster G, Puig F, et al. Early physiological and biological features in three animal models of induced acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2010;36:347-55.
56. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000;17:71-6.
57. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, Georgopoulos D. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39:1040-47.
58. Toubanc B, Rose D, Glerant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1148-54.
59. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 2006;129:1468-77.
60. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull*. 2010;136:375-89.
61. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcolmb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res*. 2000; 9:335-52.
62. Johnson MM, Sexton DL. Distress during mechanical ventilation: patients' perceptions. *Crit Care Nurse*. 1990;10:48-57.
63. Howland JG, Wang YT. Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. *Prog Brain Res*. 2008;169:145-58.
64. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, Lupien SJ, Roozendaal B, Seckl JR. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol*. 2006;18:393-411.
65. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:205-16.
66. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, Morélot-Panzini C, Dangers L, Similowski T, Demoule A. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2014;40:1-10.
67. López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo MS, Turon M, Quilez ME, Gómez-Simón V, Jódar MM, Blanch L; GT-IRA de la SEMICYUC. [Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient]. *Med Intensiva*. 2013;37:485-92.
68. Evans, KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR. BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol*. 2002;88:1500-11.
69. Banerjee A, Girard TD, Pandharipande P. The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: applications in the trauma unit. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:195-201.
70. Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. *J Int Med*. 2009 265:663-79.
71. Venters HD, Tang Q, Liu Q, VanHoy RW, Dantzer R, Kelley KW. A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9879-984.

72. Broderick PA, Gibson GE. Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. *Metab Brain Dis.* 1989;4:143-53.
73. Mazzeo AT, Fanelli V, Mascia L. Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79:299-309.
74. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med.* 2008;36:1749-55.
75. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol.* 2012;4:53-63.
76. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, García-Esquirol O, Chacón E, Estruga A, Oliva JC, Hernández-Abadia A, Albaiceta GM, Fernández-Mondejar E, Fernández R, Lopez-Aguilar J, Villar J, Murias G, Kacmarek RM. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41:633-41.
77. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2644-53.
78. Hofer S, Eisenbach C, Lukic IK, Schneider L, Bode K, Brueckmann M, Mautner S, Wente MN, Encke J, Werner J, Dalpke AH, Stremmel W, Nawroth PP, Martin E, Krammer PH, Bierhaus A, Weigand MA. Pharmacologic cholinesterase inhibition improves survival in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36:404-8.
79. Meguro K, Ouchi Y, Akanuma K, Meguro M, Kasai M. Donepezil can improve daily activities and promote rehabilitation for severe Alzheimer's patients in long-term care health facilities. *BMC Neurol* 2014;14:243.
80. D'Onofrio G, Sancarlo D, Addante F, Ciccone F, Cascavilla L, Paris F, Elia AC, Nuzzaci C, Picoco M, Greco A, Panza F, Pilotto A. A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; doi: 10.1002/gps.4247. [Epub ahead of print]
81. Richarz U, Gaudig M, Rettig K, Schauble B. Galantamine treatment in outpatients with mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:382-92.
82. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, Spronk PE, van Gool WA, van der Mast RC, Kesecioglu J, Slooter AJ. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010;376:829-837.
83. Bourne RS, Mills GH, Minell C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomized controlled trial. *Crit Care.* 2008;2:R52.
84. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, Norman TR, Goldsmith D, Bates S, Egi M. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc.* 2006;8:187-91.
85. Wong HL, Lopez-Nahas V, Molassiotis A. Effects of music therapy on anxiety in ventilator-dependent patients. *Heart Lung.* 2001;30:376-87.
86. Almerud S, Petersson K. Music therapy - a complementary treatment for mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2003;19:21-30.

87. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2335-44.
88. Shors TJ, Anderson ML, Curlik DM Jr, Nokia MS. Use it or lose it: how neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behav Brain Res*. 2012;227:450-8.
89. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117:289-96.

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Hopkins et al. 1999	ARDS	55	45.5 ± 16.0 (16-78) ^a	Hospital discharge 12	NR	At least 1 cognitive impairment, including memory, attention, concentration and/or global loss of cognitive function (100%) Impairment of at least 1 cognitive function, including memory, attention or concentration (78%); speed of mental processing (48%)	Hypoxemia
Rothenhausler et al. 2001	ARDS	46	41.5 ± 14.7 ^a	72	Population normative values	Cognitive impairment (24%)	None
Ambrosino et al. 2002	COPD	63	68 ± 7 ^a	Hospital discharge 3 6	MMSE scores below 24 MMSE scores below 24 MMSE scores below 24	Cognitive impairment (39%) Cognitive impairment (8%) Cognitive impairment (17%)	None
Jackson et al. 2003	Mechanically ventilated medical ICU	41	53.2 ± 15.3 ^a	6	≥2 tests ≥ 2 SD or ≥3 tests ≥ 1.5 SD below the population norm	Psychomotor speed; visual memory; working memory; verbal fluency; visuoconstructive functions (32%)	NR

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Hopkins et al. 2004	ARDS	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	Hospital discharge	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	Memory, attention, executive function, mental processing speed (73%)	None
				12	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	Memory, attention, executive function, mental processing speed (46%)	
Sukantarat et al. 2005	Medical ICU	51	59.5 (26-82) ^b	3	1 test ≤ 5 percentile of normative group	Executive Functions (55%)	NR
					2 test ≤ 5 percentile of normative group	Executive Functions (35%)	
					1 test ≤ 5 percentile of normative group	Executive Functions (27%)	
				9	2 test ≤ 5 percentile of normative group	Executive Functions (4%)	
Hopkins et al. 2005	ARDS	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	Hospital discharge	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population norm	Verbal and visual memory; attention; executive function (73%)	Hypoxemia; hypotension (only memory dysfunction)
				12	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population norm	Verbal memory; attention; executive function (46%)	Hypotension (only memory dysfunction)
				24	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population norm	Verbal memory; attention; executive function (47%)	None

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Jones et al. 2006	Nondelirious mechanically ventilated medical ICU	30	54 (18-78) ^b	Within ICU	Scores ≤ 25 percentile of matched control population	Memoria (66.7%); funciones ejecutivas (27%)	Length of ICU and hospital stay (only executive function impairment); APACHE-II score (only memory impairment)
				ICU discharge	Scores ≤ 25 percentile of matched control population	Memoria (50%); funciones ejecutivas (20%)	APACHE-II score (only memory impairment)
				2	Scores ≤ 25 percentile of matched control population	Memoria (31%); funciones ejecutivas (50%)	None
Larson et al. 2007	ARDS	70	45.3 \pm 16.3 (16-77) ^a	Hospital discharge	≥ 2 tests > 1.5 SD or 1 test > 2 SD below the mean	Cognitive sequelae (71%)	
				12	≥ 2 tests > 1.5 SD or 1 test > 2 SD below the mean	Cognitive sequelae (46%)	NR
				24	≥ 2 tests > 1.5 SD or 1 test > 2 SD below the mean	Cognitive sequelae (44%)	

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
De Rooij et al. 2008	Surgical and medical ICU survivors	204	<i>Planned surgical group</i> 81.1 ± 1.98 ^a	44.4 (12-70.8)	IQCODE-SF scores ≥ 3.9 indicating severe cognitive impairment; IQCODE-SF scores between 3.1 and 3.8 indicating mild cognitive impairment; No deficit IQCODE-SF scores less than 3.1 indicating no cognitive impairment	Mild cognitive impairment (56%) Severe cognitive impairment (17%)	None
			<i>Unplanned surgical group</i> 83.3 ± 3.1 ^a				
			<i>Medical group</i> 82.7 ± 2.9 ^a				
Mikkelsen et al. 2009	ARDS	79	43.3 ± 12.7 ^a	27.6 (35.2)	≥2 tests ≥ 1 SD or ≥1 test ≥1.5 SD below the mean	Short-term verbal memory (24%); executive function-inhibition (29%)	NR
Girard et al. 2010	Mechanically ventilated medical ICU	126	61 (47-71) ^b	3	2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥2 SD below the mean (mild) ≥3 tests ≥ 1.5 SD or ≥2 tests ≥2 SD below the mean (severe)	General cognitive dysfunction (79%)	Delirium
				12	2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥2 SD below the mean (mild) ≥3 tests ≥ 1.5 SD or ≥2 tests ≥2 SD below the mean (severe)	General cognitive dysfunction (71%)	

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Duning et al. 2010	Surgical ICU	74	66.3 ± 1.3 ^a	At least 12-month after ICU discharge	Population normative values	Visuospatial skills; visual memory	Hypoglycemia
Hopkins et al. 2010	ARDS	74	45.8 ± 16.4 (16-81) ^a	12	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	Cognitive dysfunction (46%)	Hyperglycemia, ICU-LoS, mechanical ventilation
Jackson et al. 2010	Mechanically ventilated ICU	180	<i>Awakening&Breathing group</i> 65 (53-73) ^b	3	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	General cognitive dysfunction (79%)	Mechanical ventilation
			<i>Control group</i> 68 (56-76) ^b	12	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	General cognitive dysfunction (71%)	
Iwashyna et al. 2010	Cohort hospitalized patients older than 50y	1194	<i>Functional group</i> 75.8 ± 7.5 ^a <i>Mild-to-moderate functional limitation group</i> 76.7 ± 9.5 ^a <i>Severe functional limitation group</i> 79.1 ± 9.6 ^a	Prospective during 1998-2006 Assessments every 2 years	NR	Increased risk for moderate-to-severe cognitive impairment following sepsis hospitalization (OR 3.34; 95% CI, 1.53-7.25) compared to nonsepsis hospitalization (OR 1.15; 95% CI, 0.80-1.67) at p=.01	Sepsis

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Ehlenbach et al. 2010	Cohort individuals older than 65y without dementia	2929	<i>No hospitalizations group</i> 74.6±6.0 ^a	prospective during 1994-2007 Assessments every 2 years	DSM-IV criteria for dementia	Increased incidence of dementia following <i>noncritical illness hospitalization</i> (HR 1.4; 95% CI, 1.1 to 1.7; <i>p</i> =.001) and <i>following critical illness hospitalization</i> (HR 2.3 95% CI, 0.9 to 5.7; <i>p</i> =.09)	Hospitalization
			<i>1 or >1 noncritical hospitalizations</i> 75.4±6.2 ^a				
Torgersen et al. 2011	Medical ICU	55	51.3 ± 16.2 (18-77) ^a	3	≥3 tests ≥ 1.5 SD or ≥ 2 tests ≥ 2 SD below the mean	General cognitive dysfunction (11%)	NR
				12	≥3 tests ≥ 1.5 SD or ≥ 2 tests ≥ 2 SD below the mean	General cognitive dysfunction (10%)	
Mikkelsen et al. 2012	Acute lung injury survivors	213	49 (40-58) ^b	12	≥2 SD below the population normative mean	Memory (13%) verbal fluency (16%) executive functions (49%)	Hypoxemia

TABLE 11. Summary of studies of prevalence of cognitive impairments over time and risk factors (cont.)

Study	Sample	N	Age*	Follow-up duration (months)	Definition of cognitive impairment	Alterations	Risk Factors
Woon et al. 2012	Mechanically ventilated ICU	70	54.4 ± 17.3 (21-85) ^a	Hospital discharge	MMSE scores below 24; Mini-Cog recall ≤2 words and abnormal clock-drawing score	Impaired MMSE (64%) Impaired Mini-Cog (45%)	NR
				6	≥2 tests ≥ 1.5 SD or 1 test ≥ 2 SD below the population normative mean	Memory (38%); executive functions (36%); language (17%); attention (8%); mental processing speed (1%)	
Guerra et al. 2012	ICU survivors	25368	76.6 ± 6.8 ^a	36	Diagnosis for dementia (ICD-9-CM codes: 290.0 to 290.4, 294.0, 294.1, 294.8, 331.0, 331.1, 331.2, 331.7, 797.X)	Dementia (18%)	Sepsis, acute renal failure, acute neurologic dysfunction
Pandharipande et al. 2013	Medical and surgical ICU	821	61 (51-71) ^b	3	≤1.5 SD RBANS	Immediate and delayed memory, attention, language, and visuospatial skills (40%)	Delirium
					2 SD RBANS	Immediate and delayed memory, attention, language, and visuospatial skills (26%)	
					≤1.5 SD RBANS	Immediate and delayed memory, attention, language, and visuospatial skills (34%)	
					2 SD RBANS	Immediate and delayed memory, attention, language, and visuospatial skills (24%)	
				12			

*= Age as is specified in the original; ^a=Values expressed as a mean ± SD (range if available); ^b= Values expressed as a median (interquartile range).

APACHE-II= Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II; ARDS= Acute respiratory distress syndrome; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; ICU=intensive care unit; IQCODE-SF= Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Short Form; LoS= Length of stay; MMSE= Mini-Mental State Examination; NR= Not reported; RBANS= Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SD= Standard deviation

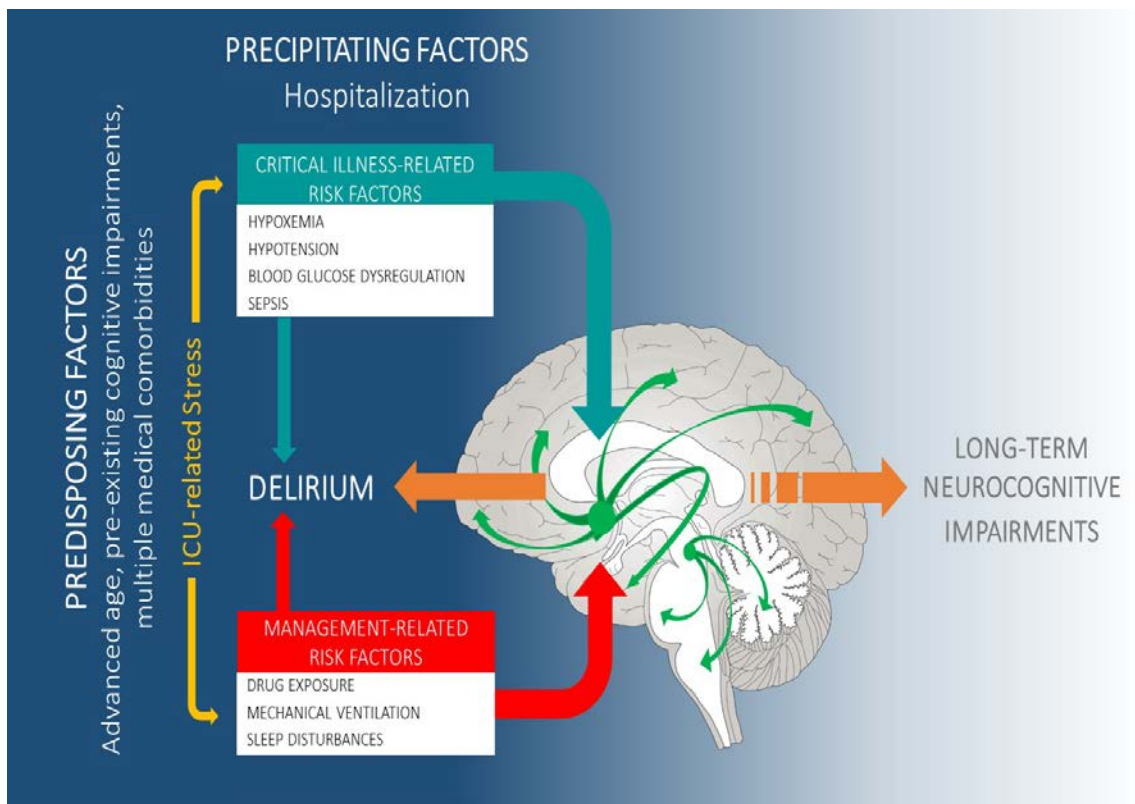


FIGURE 1. Risk factors for neurocognitive dysfunction during critical illness

Various factors related to critical illness and its management contribute to neurocognitive impairments. Acetylcholine availability is particularly vulnerable to alterations in brain homeostasis from critical illness and its management. Cholinergic deficiency is associated with delirium in the intensive care unit (ICU), which in turn is strongly associated with long-term cognitive impairment; delirium may be the first sign in the development of long-term neurocognitive dysfunction. Predisposing factors, such as advanced age, multiple medical comorbidities and, especially, pre-existing cognitive impairments, make brain more vulnerable to any type of insults, and they have been strongly related to cognitive dysfunction. Stress in the ICU is also an important risk factor for neurocognitive impairment. Some risk factors (e.g., mechanical ventilation and sleep deprivation) may increase stress and may be in turn negatively affected by stress. Stress may modulate other risk factors (e.g., drug exposure).

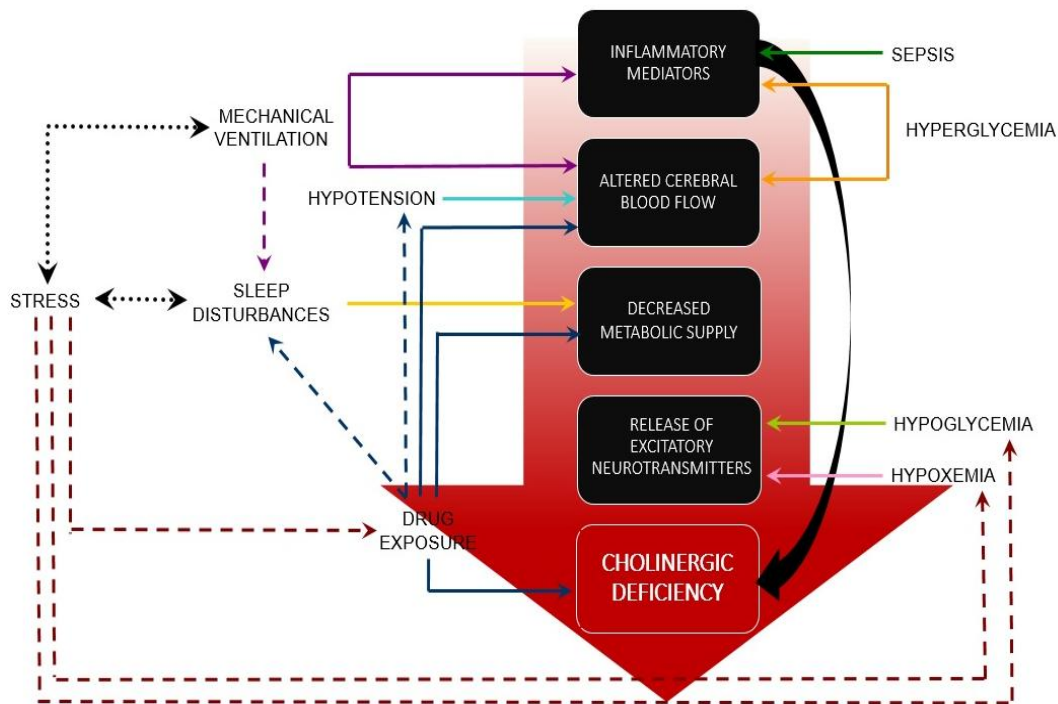


FIGURE 2. Cholinergic deficiency model of neurocognitive alterations in critically ill patients

Hypoxemia, hypotension, sepsis, blood glucose dysregulation, mechanical ventilation, sleep deprivation, and drug exposure may induce cholinergic deficit by means of inflammatory mechanisms, neurotransmitter imbalance, or changes in cerebral blood perfusion. Dashed arrows show unidirectional relationships between risk factors such as the effect of mechanical ventilation on sleep disturbances; stress on hypoglycemia, hypoxemia, and drug exposure; and drug exposure on hypotension. Dotted arrows show bidirectional relation between risk factors such as stress and mechanical ventilation and stress and sleep disturbances.

Artículo 3

**FEASIBILITY AND SAFETY OF AN EARLY
NEUROCOGNITIVE INTERVENTION FOR CRITICALLY ILL
PATIENTS BASED ON NEW TECHNOLOGIES:
THE EARLY NEUROCOGNITIVE REHABILITATION IN INTENSIVE CARE
(ENRIC) PROTOCOL**

Marc Turon^{1,2,3*}, Mercè Jodar^{3,4}, Sol Fernandez-Gonzalo², Gemma Gomà^{2,5}, Victor Gomez-Simon^{2,5}, Jaume Montanya¹, Melcior Martinez-Perez^{1,5}, David Hernando⁶, Raquel Bailón⁶, Candelaria de Haro⁵, Lluís Blanch^{1,2,5}

¹Centro de Investigación Biomédica En Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain

²Research Department, Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

³Department of Clinical and Health Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus 08193, Bellaterra, Spain

⁴Neurology Department, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain

⁵Critical Care Department, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain

⁶BSICOS Group, I3A, University of Zaragoza&CIBER-BBN Zaragoza, Spain

**Corresponding author: mturon@tauli.cat; telephone: 0034937231010(29702); fax: 0034937175067

Enviado a *Intensive Care Medicine* [en revisión]. Factor impacto: 7.21. Área: critical care medicine

ABSTRACT

Important advances in the treatment of critically ill patients over the last decade have result in an increase in the proportion of patients surviving an episode of critical illness. There is growing evidence that critical illness often results in significant long-term morbidities. Consequently, patients in Intensive Care Units (ICUs) suffer from neurocognitive impairments that may persist for years after hospital discharge. Consequences of these long-term neurocognitive impairments are far-reaching and adversely impact on patients' life, contributing to impaired ability to perform activities of daily living, to decreased quality. These neurocognitive impairments generate not only social and health repercussions for ICU survivors, but also economic concerns because of a great resource use after critical illness in order to compensate dependency situations. Although neurocognitive impairments are generally long-lasting and devastating for survivors, rehabilitation rarely occurs after critical illness. This paper describes a novel intervention of early neurocognitive stimulation based on new technologies for patients who are critically ill (the Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care, ENRIC protocol) and present preliminary results of a Proof of Concept (PoC). The aim was therefore to assess the feasibility, safety and suitability of this new intervention, which is the first stage in implementing such an intervention on a larger scale addressed to evaluate their efficacy.

Keywords: *Neurocognitive impairments, critically ill patients, neurocognitive stimulation, new technology solutions, ICU*

INTRODUCTION

Important advances in the treatment of critically ill patients over the last decade have result in an increase in the proportion of patients surviving an episode of critical illness. There is growing evidence that critical illness often results in significant long-term morbidities (Wolters et al. 2013; Wilcox et al. 2013). Consequently, patients in Intensive Care Units (ICUs) suffer from neurocognitive impairments that may persist for years after hospital discharge (Rothenhausler et al. 2001; Hopkins et al. 2005; Larson et al. 2007; de Rooij et al. 2008) Neurocognitive impairments affect at least one third of ICU survivors in a magnitude similar to mild-moderate dementia (Jackson et al. 2003). ICU-related neurocognitive impairments are particularly pronounced in regard to memory, executive functioning, attentional functions and speed processing (Hopkins et al. 1999; Jackson et al. 2003; Hopkins et al. 2004; Hopkins et al. 2005; Sukantarat et al. 2005; Jones et al. 2006; Mikkelsen et al. 2009; Duning et al. 2010; Mikkelsen et al. 2012; Woon et al. 2012; Pandharipande et al. 2013). Consequences of these long-term neurocognitive impairments are far-reaching and adversely impact on patients' life, contributing to impaired ability to perform activities of daily living, to decreased quality of life of patients and relatives, to increased medical costs, and inability to return to work (Hopkins et al. 2004; Hopkins et al. 2005, Hopkins and Jackson 2006; Herridge et al. 2011). These neurocognitive impairments generate not only social and health repercussions for ICU survivors, but also economic concerns because of a great resource use after critical illness in order to compensate dependency situations. Although neurocognitive impairments are generally long-lasting and devastating for survivors, rehabilitation rarely occurs after critical illness.

Therefore, given that the prevalence and severity of these neurocognitive impairments and their long-term effect are not negligible, inpatient rehabilitation interventions are needed to prevent or ameliorate this cognitive morbidity.

Traditionally, rehabilitation strategies for patients during ICU have mainly focused on physical interventions such as early mobilizations (Gosselink et al. 2008;

Burtin et al. 2009; Morris et al. 2008; Bailey et al. 2007; Needham 2008) in order to enhance functional recovery of patients who survive critical illness. Other strategies include early detection and treatment of delirium (Brummel and Girard 2013), and occupational therapy (Schweickert et al. 2009). Only recently, cognitive strategies have begun to be explored.

An early neurocognitive stimulation intervention for patients during ICU must consider patients' limitations, such as difficulties in mobility and communication. Developing technologies to enable neurocognitive stimulation exercises and to control the patients' physical condition might help overcome these limitations. The application of new technologies to cognitive rehabilitation is stimulating the generation of intensive, personalized, structured programs for neurocognitive rehabilitation in patients with a variety of impairments. Telerehabilitation programs focused on cognitive stimulation and physical rehabilitation are being used in patients with dementia, traumatic brain injury, stroke, and schizophrenia (Westerberg et al. 2007; Huijgen et al. 2008; Fernandez-Gonzalo et al. 2015). Although the use of this approach in the treatment of ICU patients has only recently begun to be explored, one recent article described the use of new technologies for early physical intervention in ICU patients (Kho et al. 2012). No data have been published about the development and use of emerging technologies to implement adapted cognitive interventions for critically ill patients. We hypothesized that an adapted intervention for critically based on new technologies could facilitate the intervention of neurocognitive stimulation early during ICU stay and could supply the deficiencies of these patients respect to their difficulties in mobility and communication. Therefore we first developed the therapeutic software and a neurocognitive stimulation protocol that could be feasible and implemented early during a critical illness.

This paper describes a novel intervention of early neurocognitive stimulation based on new technologies for patients who are critically ill (the Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care, ENRIC protocol) and present preliminary results of a Proof of Concept (PoC). The aim was therefore to assess the feasibility, safety and

suitability of this new intervention, which is the first stage in implementing such an intervention on a larger scale addressed to evaluate their efficacy.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Objectives

The objective of the Proof of Concept (PoC) was addressed the following four main questions:

1. How feasible was the early neurocognitive intervention for critically ill patients?
2. Could the early neurocognitive intervention produce deleterious effects on patients' physiological status or unsafe events?
3. How tolerable were the exercises included in the early neurocognitive intervention in terms of difficulty and cognitive demands for critically ill patients?
4. How suitable were the exercises included in the early neurocognitive intervention for the stimulation of attentional functions and working memory functions?

Feasibility and tolerability criteria were analyzed in terms of the feasibility of delivering early neurocognitive stimulation during critical illness and the degree of accomplishment of the neurocognitive sessions, respectively.

Secondary feasibility outcomes were the number of days performed, timing of initiation of neurocognitive intervention, exercises performed during each session, and the duration of these sessions.

For safety analysis, considerations were based on expert consensus on unsafely criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill patients (Hodgson et al. 2014): Peripheral oxygen saturation (SpO₂) less than 90%, respiratory rate (RR) more than 35 breaths per minute and heart rate (HR) more than 150 beats per minute during ≥ 5 minutes. Moreover, those patients within unsafe values at the beginning of the neurocognitive stimulation session, changes $>20\%$ from baseline in any physiological parameter were also considered as unsafely events.

2.2. Ethics statement

The PoC was approved by the local ethics committee (Fundació Parc Taulí, Rec.2013/057) and conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (1964) and Law 14/2007 of Biomedical Research. All participant data will be treated according to the Law on Protection of Personal Data 15/1999. All participants gave written informed consent. In case of patients' consciousness level did not allowed understanding the nature of the study, legal surrogates were informed about study participation and gave written informed consent. Patients, once cognitively able, consented to continue in the study. The ENRIC trial is registered at clinicaltrials.gov under the reference NCT02078206.

2.3. Eligibility criteria

Participants in the PoC were recruited from adult patients admitted to the ICU at Parc Taulí Hospital (Sabadell, Spain). Patients were daily and systematically screened for inclusion in the study.

Patients aged 18 to 85 years old who undergoing invasive mechanical ventilation or that had received it for >24 hours were eligible to participate in the study. Patients were included as soon as they fulfilled these conditions: Glasgow Coma Scale (GCS) >8 and Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) -1 to +1.

Patients with previous neurologic pathology or focal brain injury at the moment of the ICU admission and patients with serious psychiatric pathology or mentally retarded were excluded. Finally, patients with sensory impairments (severe deafness and/or blindness) that make it difficult to carry out the neurocognitive intervention were also excluded.

2.4. Procedure

At the time of study inclusion, demographic data were obtained and severity level was assessed for all patients by means of Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II; Knaus et al. 1981) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA; Vincent, 1996) scores. Consciousness level was evaluated with the Glasgow Coma Scale (GCS; Teasdale & Jennett, 1974) and the sedation level by means of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS; Sessler et al., 2002). Consciousness level were assessed once a day, starting at ICU admission and finishing when the patient reached the level established to initiate the early neurocognitive intervention. Once the patient reached the adequate consciousness level, patients were screened twice daily for the presence of delirium using the Spanish version of the Confusional Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU; Toro et al., 2010) and RASS.

All physiological data, were collected using the BetterCare® system.

Patients performed the neurocognitive stimulation sessions in their own bed in ICU throughout their ICU stay, when they were alert and calm (RASS -1 to +1). Patients were ventilated with one of two ventilators: Evita XL or 4 (Dräger, Germany) or Servo i (Maquet, Sweden), and in two modes: volume assist control and pressure support.

All physiological parameters were recorded 20-minute before, during and after the neurocognitive stimulation sessions. Patients were asked to follow the instructions and to use their hands in order to perform the passive and active exercises while they were bedridden. Sessions were supervised by two neuropsychologists and one ICU nurse. The aim of these sessions was to provide cognitive stimulation and engagement through the exercises, not necessarily obtaining correct answers.

2.5. Measures

The primary aim of this PoC was to determine the feasibility, tolerability to neurocognitive stimulation, safety of delivering neurocognitive stimulation early during critical illness and suitability of the exercises included in Thus, we recorded rates of eligible patients who were candidates to receiving the intervention of neurocognitive stimulation and data of the number of patients to whom the intervention was finally delivered. Number of stimulation sessions performed, timing of initiation and duration of each session and exercises performed were registered. Number of interrupted sessions and cause of interruption were also recorded.

Finally, we collected heart rate (HR), peripheral O₂ saturation (SpO₂), and respiratory rate (RR) 20-minute before, during and after the neurocognitive stimulation sessions for safety and suitability analysis. All physiological data, were collected using the BetterCare® system that standardizes the signals (associates each recorded curve) and resamples the signals at 200 Hz (i.e., 200 samples per second). Mechanical ventilators and

bedside monitors were connected to BetterCare® using an ED41000P2-01 remote access server (Lantronix, Irvine, CA).

2.6. Inpatient early neurocognitive intervention

The Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care (ENRIC protocol) has been developed in order to deliver neurocognitive stimulation in critically ill patients during ICU stay. An interdisciplinary team of neuropsychologists, nurses and critical care physicians designed the inpatient neurocognitive intervention. The neurocognitive intervention is supported by an interactive software specifically designed and adapted for critically ill patients that includes low cognitive load exercises. Microsoft© Kinect® device is used for the interaction between patient with the software by capturing user movement and gesture recognition. The stimulation software shows a pleasant and relaxing virtual environment where the patient can walk through. During the session period a virtual avatar goes along with the patient, orienting in time, delivering instructions, motivating for completing exercises and inviting them to relax. Through the virtual environment different passive and active exercises were included:

Guided-observation exercises. These exercises have been especially designed for patients with difficulties of alertness and mobility. The aim of these exercises is maintaining a minimum of attentional level. The virtual avatar guides patients through the virtual environment and ask them simple questions. Sometimes, therapists ask patients about the elements appearing on the screen and ask them for simple actions, such as naming elements, naming colors, counting the number of a specific stimulus, recognizing elements of the environment, etc. Guided-observation exercises are also used as a transition period between exercises, allowing patients rest and relax.

Passive exercises: These exercises require low level of alertness and low mobility. Patients are asked for move their hand in specific periods for causing a reaction in the virtual environment, such as make elements and sounds come out or disappear on the screen.

Selective attention exercises: These exercises involve moderate level of cognitive requirement. Patients are asked for moving their hand to select specific stimuli based on certain internal characteristics. The exercises include series progressively more difficult according the number of internal characteristics that patients have to focus in.

Working memory exercises: The aim of these exercises is focused in the cognitive stimulation of complex functions, and therefore, these exercises involve high level of cognitive effort. Patients are asked for completing geometric figures using the movement of their hand through sequencing and working memory abilities in series progressively more complex.

2.7. Statistical analysis

No formal power calculations were undertaken in this PoC; rather sufficient participants were recruited during ~9 months to determine factors such as recruitment rates in relation to feasibility outcomes. Feasibility, tolerability and safety outcomes were analyzed using descriptive statistics.

Spectral power in the mid-frequency band of the heart rate variability reflects both sympathetic and parasympathetic effects of the sinus node activity. A number of studies indicated that their magnitude is inversely related to the individual degree of effort during execution of a cognitive task (Boucsein and Backs 2002; van Roon et al. 2004).

Heart Rate Variability was analyzed by frequency-domain method according to the methodological standards recommended by the Task Force on Heart Rate Variability (1996). Spectral analysis was made in consecutive 2-minute series of R-R intervals with an overlap of 1 minute. Before the HRV analysis, the R-R interval series was checked for detection of ectopic beats and artifacts. When spurious beats were eventually present, we corrected them by deleting the R-R interval before and after each non-sinus beat and replacing them with R-R intervals computed by interpolation based on the surrounding normal beats. Recordings with excessive (>5%) ectopic beats and artifacts were excluded from analysis.

For the frequency-domain analysis, the R-R interval series were re-sampled at 4-Hz and the power spectral densities for the low and high spectral bands were obtained. The low frequency component (LF) was established at the classic band of 0.04-0.15 Hz and the high frequency (HF) was centered at the respiratory frequency in the band of 0.15-0.8 Hz, both computed by integrating the area under the power spectrum within the specific frequency bands. We also included the total power which is an index of overall autonomic modulation. LF values were normalized to exclusively reflect the sympathetic modulation and were expressed in normalized units (n.u.), while HF values were expressed in absolute units [s^{-2}] to reflect the parasympathetic activity.

For the analysis of ANS reactivity, spectral power of LF, HF and Total power were compared during the sessions with respect to the baseline using non-parametric Wilcoxon signed-rank test, due to LF, HF and total power values were not normally distributed. Because of the total range of neurocognitive exercises was delivered to patients during the first three neurocognitive sessions and in order to avoid that the lack of novelty in the subsequent sessions could interfere on ANS reactivity results, analysis of HRV was only performed for the sessions 1 to 3.

All data analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19.0.

3. RESULTS

Between April 2014 and December 2014, 193 patients were admitted to the ICU, and 143 met at least one exclusion criteria (Fig. 1). Of the 45 eligible patients, 25 were finally excluded: 12 patients were ICU-discharged before consent to be included, 7 patients did not reach the minimum level of consciousness required for receiving the neurocognitive intervention, 4 patients were referred to another hospital before starting the intervention, and 2 patients refused to be included in the study. We therefore delivered the early neurocognitive intervention to 20 patients.

Clinical and sociodemographic characteristics of the sample are summarized in table 1.

Results are presented as mean and ranges or n/N (%) unless otherwise noted.

3.1. Feasibility of early neurocognitive intervention

Of the 20 patients enrolled in the study, all of them (100%) received the early neurocognitive intervention on at least one study day. The first neurocognitive session was delivered 10.0 (2.0- 23.0) days after ICU admission. Once patients were able to start neurocognitive intervention, sessions were delivered on 74.3% (25.0-100.0) of the eligible study days until ICU discharge.

During the study, 76 sessions were delivered. Each patient performed an average of 3.8 (1.0-8.0) sessions of the early neurocognitive intervention. The overall average duration for each session was 17.5 (12.0-31.0) minutes.

3.2. Safety of early neurocognitive intervention

Table 2 summarizes HR, RR and SpO₂ values at baseline, during neurocognitive session and post-session throughout all neurocognitive sessions. Unsafe values on HR were not reached by any patient neither at baseline nor during the neurocognitive session in all intervention period. One patient reached unsafely HR maximal value ≤ 5 minutes at post-session period in first session (1/20, 5%) and another patient in the fourth (1/11, 9.1%). During neurocognitive sessions #1-4, unsafely minimum SpO₂ values ≤ 5 minutes were reached by some patients (session #1: 2/20, 10%; session #2: 1/17, 5.9%; session #3: 1/13, 7.7%; and session #4: 1/11, 9.1%). Respiratory rate more than 35bpm during ≤ 5 minutes were reached by some patients during virtually all intervention sessions (session #1: 6/20, 30%; session #2: 11.8%; session #3: 2/13, 15.4%; session #4: 3/11, 27.3%; session #5: 4/8, 50%; session #6: 1/4, 25%; and session #7: 1/2, 50%). Nevertheless, none of the neurocognitive sessions were stopped early for safety concerns, and no adverse events (e.g. inadvertent removal of catheters or endotracheal tubes) were occurred during the whole intervention period. No changes $\geq 20\%$ in vital signs that caused concern were observed during the neurocognitive sessions. None of the patients were receiving vasoactive agents during neurocognitive sessions.

3.3. Tolerability of early neurocognitive intervention

Patients completed 66/76 (86.8%) of possible neurocognitive stimulation sessions. Of the sessions that were not completed, most were during the first day of neurocognitive intervention (70%). Causes of interruption were due to fatigue (50%), extreme sleepiness (20%), competing medical procedures (20%) and confusion (10%), and these events did not preclude participation in subsequent neurocognitive sessions.

Taking into account the loss of sample (patients referred to other post-ICU unit when their clinical status were improved), Figure 2 illustrates the time distribution of exercises

for each session in percentages, showing how patients progressed through the neurocognitive intervention during the first 5 sessions. On first day of neurocognitive intervention, *passive exercises* requiring simple attention and gross motor functions were the most performed exercise, accounting for an average of 55.6% of the total time of session and performed by 19/20 (95%) patients. Throughout sessions, the time spent on *passive exercises* was gradually diminished while other exercises requiring more complex cognitive effort, i.e. *selective attention* and *working memory exercises* were increased. All patients (20/20, 100%) were able to correctly reply to the neuropsychologist's demands on *guided-observation exercises* that were represented for an average of 34.2% of the total time of session. *Selective attention exercises* were performed correctly by 16/20 (80%) patients and accounted for an average of 10.2% of the total time. The most complex exercises focused on *working memory* functions were only performed from the third neurocognitive session and the time assigned to stimulate this function was progressively increased day by day. Note that on the fifth session, time assigned to each type of exercises was equally distributed.

3.4. Suitability of neurocognitive exercises in terms of ANS reactivity

Table 3 displays the results of the spectral analysis of HRV for the three main indices considered in our study: LFn, HF and Total power. Data are reported as median (interquartile range) in n.u. (normalized unit) for LFn, and $s^{(-2)}$ for HF and Total power.

In terms of reactivity of ANS during neurocognitive exercises, LFn was significantly lower ($p=0.02$) than baseline values at session 1. During session 2, all indices were significantly lower than baseline values ($p=0.01$, $p=0.03$ and $p=0.01$, for LFn, HF and total power, respectively). Finally, during session 3 total power indicating the overall autonomic activity was significantly lower ($p=0.02$) than baseline.

DISCUSSION

The aim of this study was to explore the feasibility, tolerability and safety of an early neurocognitive intervention based on new technologies for critically ill patients. Our results suggest that the implementation of a neurocognitive intervention based on new technology solutions may be indicated for critically ill patients, including those who require mechanical ventilation. Patients were able to receive the neurocognitive intervention on a majority of eligible study days. None of the neurocognitive sessions were stopped early for safety concerns, and no adverse events (e.g. inadvertent removal of catheters or endotracheal tubes) were occurred during the whole intervention period

As we have stated elsewhere (Turon et al. 2013) neurocognitive impairments observed at discharge and during long-term follow-up in ICU survivors may be understood as a manifestation of an occult brain damage secondary to underlying pathophysiological mechanisms related to critical illness, such as inflammation processes, neurotransmitter imbalances or changes in cerebral blood perfusion (Maldonado, 2008). Therefore, it might be interesting to consider these patients as brain damaged patients and apply therapeutic tools, such as cognitive stimulation, that have proven effective in treating of neurocognitive impairments in acquired brain injury patients. Nonetheless, critically ill patients present several characteristics and needs of a very heterogeneous variety. A large proportion of patients are necessarily bedridden due to their critical condition. Besides, mechanical ventilation results in an impossibility of verbal communication. ICU patients present low awareness levels, that fluctuate during the day as well as fatigue and muscle weakness that reduces their mobility. These characteristics make that neurocognitive interventions commonly used in post-acute patients might not be feasible in ICU patients. To the best of our knowledge, this study is the first to establish the proof-of-concept of a neurocognitive intervention based on new technologies for critically ill patients. In this study, we demonstrated that Kinect® technology included in ENRIC platform offers a solution to mobility and communication problems allowing delivering neurocognitive

stimulation to critically ill patients. Moreover, we opted for the use of an interaction system without physical device (i.e. Microsoft© Kinect® device) because is more hygienic than other conventional physical devices (e.g. analogical control, touch tablet) and allows to be used for more patients simultaneously without being disinfected before.

Intensive neurocognitive interventions for critically ill patients are promising therapies that may improve patient outcomes. Potential benefits of neurocognitive interventions during the early stages of a critical illness may include decreased incidence and duration of delirium, reduced ICU and hospital length of stay and consequently reduced hospital costs and improved cognitive function and quality of life after discharge. Regardless of these possible benefits, neurocognitive interventions rarely are delivered during hospitalization as routine. The lack of overall effectiveness of post-ICU interventions on physical and mental health may be attributed to a delayed beginning of rehabilitation efforts. Introducing interventions only when cognitive and physical decline has already set in and has become difficult to reverse seems insufficient (Melhorn et al. 2014).

A search of ClinicalTrials.gov showed two ongoing randomized clinical trials exploring the cognitive benefits of prevention and rehabilitation of critically ill patients. The first study (ClinicalTrials.gov, NCT01555996) evaluates the effect of early intervention in occupational therapy and cognitive stimulation for preventing delirium in critically ill patients over 60 years. The second (Brummel et al. 2014) explored the feasibility and safety of an inpatient physical and cognitive therapy in a sample of critically ill patients.

In conclusion, this study suggests that a neurocognitive intervention using new technology solutions is feasible to deliver and safe for critically ill patients, including those undergoing mechanical ventilation.

REFERENCES

- Bailey, P., Thomsen, G.E., Spuhler, V.J., Blair, R., Jewkes, J., Bezdjian, L., Veale, K., Rodriguez, L., Hopkins, R.O. (2007). Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Critical Care Medicine*, 35(1), 139-145.
- Blanch, L., Sales, B., Montanya, J., Lucangelo, U., Garcia-Esquirol, O., Villagra, A., Chacon, E., Estruga, A., Borelli, M., Burgueño, M.J., Oliva, J.C., Fernandez, R., Villar, J., Kacmarek, R., Murias, G. (2012). Validation of the Better Care® system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Intensive Care Medicine*, 38(5), 772-780.
- Brummel, N.E., Girard, T.D. (2013). Preventing delirium in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 29(1), 51-65.
- Brummel, N.E., Girard, T.D., Ely, E.W., Pandharipande, P.P., Morandi, A., Hughes, C.G., Graves, A.J., Shintani, A., Murphy, E., Work, B., Pun, B.T., Boehm, L., Gill, T.M., Dittus, R.S., Jackson, J.C. (2014). Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Medicine*, 40(3), 370-379.
- Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., Hermans, G., Decramer, M., Gosselink, R. (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2499-2505.
- Duning, T., van den Heuvel, I., Dickmann, A., Volkert, T., Wempe, C., Reinholz, J., et al. (2010). Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care*, 33(3), 639-644.
- Fernandez-Gonzalo, S., Turon, M., Jodar, M., Pousa, E., Hernandez-Rambla, C., García, R., Palao, D. (2015). A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: A pilot study. *Psychiatry Research*, 228(3), 501-509.
- Gosselink, R., Bott, J., Johnson, M., Dean, E., Nava, S., Norrenberg, M., Schönhofer, B., Stiller, K., van de Leur, H., Vincent, J.L. (2008). Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive

- Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, 34(7), 1188-1199.
- Herridge, M.S., Tansey, C.M., Matté, A., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Cooper, A., Guest, C.B., Mazer, C.D., Mehta, S., Stewart, T.E., Kudlow, P., Cook, D., Slutsky, A.S., Cheung, A.M., Canadian Critical Care Trials Group. (2011). Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 364(14), 1293-1304.
- Hodgson, C.L., Stiller, K., Needham, D.M., Tipping, C.J., Harrold, M., Baldwin, C.E., Bradley, S., Berney, S., Caruana, L.R., Elliott, D., Green, M., Haines, K., Higgins, A.M., Kaukonen, K.M., Leditschke, I.A., Nickels, M.R., Paratz, J., Patman, S., Skinner, E.H., Young, P.J., Zanni, J.M., Denehy, L., Webb, S.A. (2014). Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*, 18(6), 658.
- Hopkins, R.O., Weaver, L.K., Pope, D., Orme, J.F., Bigler, E.D., Larson, V. (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(1), 50-56.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Chan K.J., Orme J.F. (2004). Quality of life, emotional and cognitive functions following acute respiratory distress syndrome. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10(7), 1005-1017.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F. Jr. (2005). Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of respiratory and critical Care Medicine*, 171(4), 340-347.
- Hopkins, R.O., Jackson, J.C. (2006). Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest*, 130(3), 869-878.
- Huijgen, B.C., Vollenbroek-Hutten, M.M., Zampolini, M., Opisso, E., Bernabeu, M., Van Nieuwenhoven, J., Ilsbrouckx, S., Magni, R., Giacomozzi, C., Marcellari, V., Marchese, S.S., Hermens, H.J. (2008). Feasibility of a home-based telerehabilitation system compared to usual care: arm/hand function in patients with stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 14(5), 249-256.
- Jackson J.C, Hart R.P., Gordon S.M., Shintani A., Truman B., May L., Ely E.W. (2003). Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1226-1234.

- Jones C., Griffiths R.D., Slater T., Benjamin K.S., Wilson S. (2006). Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. *Intensive Care Medicine*, 32(6), 923-926.
- Kho, M.E., Damluji, A.A., Zanni, J.M., Needham, D.M. (2012). Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in intensive care unit: a case series. *Journal of Critical Care*, 27(2), 219.e1-e6.
- Knaus, W.A., Zimmerman, J.E., Wagner, D.P., Draper, E.A., Lawrence, D.E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, 9(8), 591-597.
- Larson M.J., Weaver L.K., Hopkins R.O. (2007). Cognitive sequelae in acute respiratory distress syndrome patients with and without recall of the intensive care unit. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(4), 595-605.
- Maldonado, J.R. (2008). Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 789-856.
- Mehlhorn, J., Freytag, A., Schmidt, K., Brunkhorst, F.M., Graf, J., Troitzsch, U., Schlattmann, P., Wensing, M., Gensichen, J. (2014). Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Critical Care Medicine*, 42(5), 1263-1271.
- Mikkelsen M.E., Shull W.H., Biester R.C., Taichman D.B., Lynch S., Demissie E., Hansen-Flaschen J., Christie J.D. (2009). Cognitive, mood and quality of life impairments in a select population of ARDS survivors. *Respirology*, 14(1), 76-82.
- Mikkelsen, M.E., Christie, J.D., Lanke, P.N., Biester, R.C., Thompson, B.T., Bellamy, S.L., Localio, A.R., Demissie, E., Hopkins, R.O., Angus, D.C. (2012). The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(12), 1307-1315.
- Morris, P.E., Goad, A., Thompson, C., Taylor, K., Harry, B., Passmore, L., Ross, A., Anderson, L., Baker, S., Sanchez, M., Penley, L., Howard, A., Dixon, L., Leach, S., Small, R., Hite, R.D., Haponik, E. (2008). Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*, 36(8), 2238-2243.

- Needham, D.M. (2008). Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA*, 300(14), 1685-1690.
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306-1316.
- de Rooji S.E., Govers A.C., Korevaar J.C., Giesbers A.W., Marcel Levi R.N., De Jonge E. (2008). Cognitive, Functional, and Quality-of-Life Outcomes of Patients Aged 80 and Older Who Survived at Least 1 Year After Planned or Unplanned Surgery or Medical Intensive Care Treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 816-822.
- Rothenhäusler H.B., Ehrentraut S., Stoll C., Schelling G., Kapfhammer H.P. (2001). The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *General Hospital Psychiatry* 23(2), 90-96.
- Schweickert, W.D., Pohlman, M.C., Pohlman, A.S., Nigos, C., Pawlik, A.J., Esbrook, C.L., Spears, L., Miller, M., Franczyk, M., Deprizio, D., Schmidt, G.A., Bowman, A., Barr, R., McCallister, K.E., Hall, J.B., Kress, J.P. (2009). Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*, 373, 1874-1882.
- Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., O'Neal, P.V., Keane, K.A., Tesoro, E.P., Elswick, R.K. (2002). The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 166(10), 1338-1344.
- Sukantarat K.T., Burgess P.W., Williamson R.C., Brett S.J. (2005). Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia*, 60(9), 847-853.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17(3), 354-381.
- Teasdale, G., Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Toro, A.C., Escobar, L.M., Franco, J.G., Díaz-Gómez, J.L., Muñoz, J.F., Molina, F., Bejarano, J., Yepes, D., Navarro, E., García, A., Ely, E.W., Esteban, A. (2010). Spanish version of the CAM-ICU

- (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Pilot study of validation. *Medicina Intensiva*, 34(1), 14-21.
- Turon, M., Fernandez-Gonzalo, S., Gomez-Simon, V., Blanch, L., Jodar, M. (2013). Cognitive stimulation in ICU patients: should we pay more attention? *Critical Care*, 17(3), 158.
- Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710.
- Westerberg, H., Jacobaeus, H., Hirvikoski, T., Clevberger, P., Ostensson, M.L., Bartfai, A., Klingberg, T. (2007). Computerized working memory training after stroke: a pilot study. *Brain Injury*, 21(1), 21-29.
- Wilcox, M.E., Brummel, N.E., Archer, K., Ely, E.W., Jackson, J.C., Hopkins, R.O. (2013). Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Critical Care Medicine*, 41(9 Suppl 1):S81-98.
- Wolters, A.E., Slooter, A.J., van der Kooi, A.W., van Dijk, D. (2013). Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 39(3), 376-386.
- Woon, F.L., Dunn, C.B., Hopkins, R.O. (2012). Predicting cognitive sequelae in survivors of critical illness with cognitive screening tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(4), 333-340.

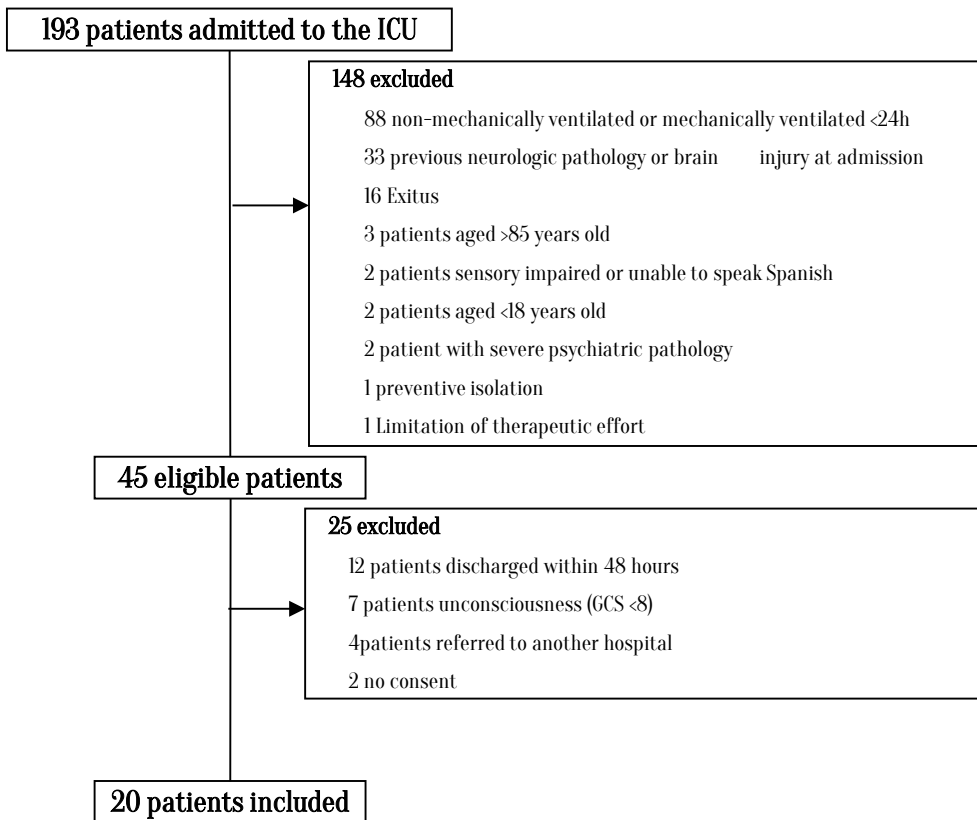


FIGURE 1. Flow diagram of sample

TABLE 1. Clinical and sociodemographic descriptives of sample

Age, years (M, SD)		65.44	10.22
Gender (N, %)	Male	14	63.66
	Female	6	27.33
Diagnosis (N, %)	Pneumonia	3	15
	Peritonitis	3	15
	Septic shock	3	15
	Politrauma	2	10
	Intestinal perforation	2	10
	Hemorrhagic shock	1	5
	Pancreatitis	1	5
	Esophageal perforation	1	5
	Acute respiratory failure	1	5
	ARDS	1	5
	Pneumoperitoneum	1	5
Toxic intake	1	5	
APACHE (M, SD)		24.84	9.04
SOFA (M, SD)		9.58	4.23
GCS (M, SD)		10.33	5.91
ICU LoS, dayss (Md, IQR)		16.00	2.00
MV time, days (Md, IQR)		9.50	1.00
Sedation, days (Md, IQR)		5.00	0.00
Delium, days (Md, IQR)		1.39	0.80
Septic Shock (N, %)		12	60
Cardiac arrest (N, %)		1	5

APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; GCS, Glasgow Coma Scale; ICU, Intensive Care Unit; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; MV, Mechanical ventilation; LoS, Length of Stay; M, Mean; SD, Standard Deviation; Md, Median; IQR, Interquartile Range

Table 2. Values of physiologic parameters during baseline, session and post-session period

	Session 1 (n=20)			Session 2 (n=17)			Session 3 (n=13)			Session 4 (n=11)		
	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post
HR, Md (IQR)	92 (14)	92.5 (15.75)	91 (10.5)	82 (23)	84 (21.25)	81.5 (25.5)	96 (19)	90 (15)	90 (15)	86 (31.75)	67 (34.5)	90.5 (35.5)
Range	67-120	70-119	70-153 ^a	56-127	68-126	65-125	69-134	72-137	72-137	62-128	59-129	67-168 ^a
SPO₂, Md (IQR)	96 (5)	95.5 (4.25)	95 (5)	94.5 (3.75)	94.5 (4.5)	94 (3.75)	96 (4)	96 (2)	96 (2)	97 (2.75)	97 (2.75)	97 (2.5)
Range	88 ^b -100	89 ^b -100	90-100	89 ^b -100	89 ^b -100	89 ^b -100	90-100	89 ^b -100	90-100	91-100	89 ^b -100	90-100
RR, Md (IQR)	22 (13)	24 (12)	22 (13.5)	22.5 (12.25)	23.5 (11)	24 (10.75)	25 (14)	25 (9)	22 (8)	20.5 (16.25)	21.5 (11.5)	24.5 (15)
Range	11-54 ^c	10-41 ^c	10-54 ^c	9-46 ^c	9-40 ^c	9-44 ^c	12-47 ^c	12-37 ^c	12-41 ^c	12-42 ^c	12-41 ^c	9-43 ^c

Table 2. Values of physiologic parameters during baseline, session and post-session period (Cont.)

	Session 5 (n=8)			Session 6 (n=4)			Session 7 (n=2)			Session 8 (n=1)		
	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post	Baseline	Session	Post
HR, Md (IQR)	102 (25.5)	103 (27.5)	101 (24)	108 (12)	110 (16)	111 (8.5)	112.5 (4.75)	115 (1.25)	111 (1)	126 (4)	123 (2)	127 (3)
Range	61-139	63-138	64-128	79-118	78-121	88-120	104-123	93-123	107-114	121-134	119-125	117-134
SPO₂, Md (IQR)	98 (2)	97 (1.5)	97 (2.5)	97 (4)	97 (2.5)	98 (2)	99.5 (1.25)	98.5 (1.25)	98 (1)	98 (1)	98 (0)	99 (1)
Range	89 ^b -100	91-100	92-100	90-100	91-100	90-100	97-100	95-100	95-100	94-99	98-99	96-100
RR, Md (IQR)	21 (15)	23 (13)	23 (15.5)	25 (6)	25 (6.5)	26 (6)	26.5 (7)	27.5 (6.5)	29 (2)	27 (3)	26 (3)	25 (6)
Range	11-40 ^c	10-39 ^c	10-50 ^c	13-38 ^c	13-36 ^c	13-37 ^c	19-40 ^c	18-37 ^c	18-39 ^c	14-33	20-33	12-40 ^c

Md= Median; IQR= Interquartile Range; HR= Heart Rate; SpO₂=Peripheral Oxygen Saturation; RR= Respiratory Rate

^a= HR ≥ 150 bpm

^b= SpO₂ ≤ 90%

^c= RR ≥ 35 breaths/min

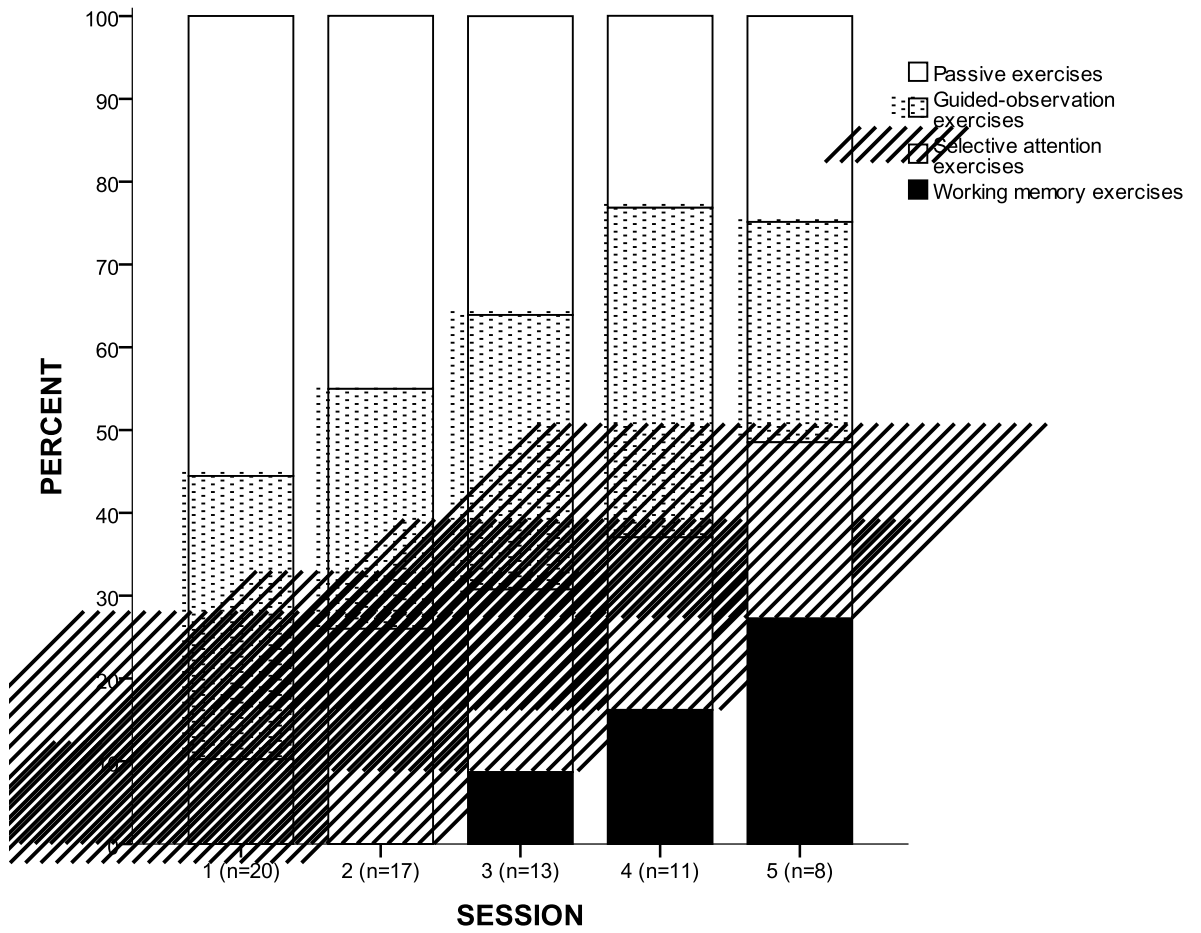


Figure 2. Time distribution (%) of neurocognitive exercises for each session during the first 5 sessions

Table 3. Power spectral analysis of heart rate variability during sessions and baseline

	Session 1			Session 2			Session 3		
	Baseline	Session	<i>p</i>	Baseline	Session	<i>p</i>	Baseline	Session	<i>p</i>
LFn, Md (IQR)	3.87x10 ⁻⁵ (2.08x10 ⁻⁴)	3.02x10 ⁻⁵ (8.64x10 ⁻⁵)	0.02*	7.44x10 ⁻⁵ (4.68x10 ⁻⁴)	6.91x10 ⁻⁵ (3.79x10 ⁻⁴)	0.01*	9.17x10 ⁻⁵ (5.31x10 ⁻⁴)	6.74x10 ⁻⁵ (3.85x10 ⁻⁴)	0.23
HF, Md (IQR)	1.63x10 ⁻³ (1.64x10 ⁻¹)	6.48x10 ⁻⁵ (2.31x10 ⁻¹)	0.65	2.84x10 ⁻⁵ (5.17x10 ⁻⁵)	2.64x10 ⁻⁵ (2.05x10 ⁻⁴)	0.03*	6.94x10 ⁻⁵ (1.21x10 ⁻³)	6.19x10 ⁻⁵ (8.71x10 ⁻⁴)	0.11
Total, Md (IQR)	2.88x10 ⁻³ (1.64x10 ⁻¹)	2.25x10 ⁻⁴ (2.32x10 ⁻¹)	0.38	9.85x10 ⁻⁵ (4.31x10 ⁻⁴)	9.81x10 ⁻⁵ (6.43x10 ⁻⁴)	0.01*	2.44x10 ⁻⁴ (1.46x10 ⁻³)	1.08x10 ⁻⁴ (2.26x10 ⁻³)	0.02*

LFn= Low Frequency expressed in normalized units; HF= High Frequency expressed in absolute units [s²]; Total= Total power expressed in absolute units [s²];

Md= Median; IQR= Interquartile Range

**p* < 0.05

ANEXO II

CLINICAL TRIAL PROTOCOL

The Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care -ENRIC protocol- has been developed in order to apply cognitive stimulation in critically ill patients during ICU stay. The objective of the intervention is ameliorating cognitive outcomes at discharge and at 3-month follow-up.

Participants in the ENRIC trial will be recruited from adult patients admitted to the ICU at Parc Tauli Hospital. Patients will be daily and systematically screened for inclusion in the study.

Patients aged 18 to 85 years old who undergoing mechanical ventilation or that had received it for >24 hours -invasive and noninvasive included- will be eligible to participate in the study. Patients will be included as soon as they fulfilled these conditions: Glasgow Coma Scale (GCS) >8 and Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) -1 to +1. We will screen patients for preexisting cognitive and functional impairments using the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE; Jorm, 1994) and exclude those with significant values (total score greater than 85 points, indicating probable cognitive impairment). In case of patients who are not able to understand the nature of the study, informed consent will be sought from a relative or legal representative. Patients, once cognitively able, will consent to continue in the study or their withdrawal. Patients with previous neurologic pathology or focal brain injury in the moment of the ICU admission and patients with serious psychiatric pathology or mentally retarded will be excluded. Finally, patients with sensory impairments (severe deafness and/or blindness) that make it difficult to carry out the neurocognitive intervention will also be excluded.

At the time of study inclusion, demographic data will be obtained and severity level will be assessed for all patients by means of Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II; Knaus et al. 1981) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA; Vincent, 1996) scores. Consciousness level will be evaluated with the Glasgow Coma

Scale (GCS; Teasdale & Jennett, 1974) and the sedation level by means of the Richmond Agitation–Sedation Scale (RASS; Sessler et al., 2002). Level of Dyspnea will be assessed at the time of study enrollment and at the time of ICU discharge using the Modified Borg Scale (MBS; Borg, 1970). GCS assessment will be made once a day, starting at ICU admission and finishing when the patient reaches the level of consciousness established to initiate the early neurocognitive intervention. Once the patient reaches the adequate consciousness level, patients will be screened twice daily for the presence of delirium using the Spanish version of the Confusional Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU; Toro et al., 2010) and RASS.

Following the order of inclusion, patients will be allocated to 2 groups using a computer-generated permuted-block randomization sequence: group 1 will receive usual care; group 2 will receive the early neurocognitive intervention throughout ICU stay

Follow-up of each patient will be performed with a comprehensive neuropsychological and psychological assessment at hospital discharge and at three months after discharge (see table annex2.1 for a description assessment tools).

Early neurocognitive intervention

Participants allocated to the experimental group will receive an inpatient intervention consisting of neurocognitive stimulation from the bedridden position. The neurocognitive intervention is supported by an interactive platform of advanced signals and image computation, and includes a relaxation and low cognitive load exercises software specifically designed for critically ill patients. The interactive platform for neurocognitive stimulation in ICU patients includes two modules:

(1) *Monitoring module*, which controls patients' physiologic status before, during and after any neurocognitive stimulation session. Monitoring module is based on BetterCare® platform, that is a software that captures biomedical signals from a wide range of medical devices (monitors, invasive ventilators, noninvasive ventilators...) including medical knowledge implemented by configurable alarms based on complex algorithms that improve patient safety (Blanch et al. 2012). Automatically monitored variables including ECG, pulse oximetry, systemic arterial pressure, respiratory frequency, airway pressure, air flow, tidal volume are recorded. Mechanical ventilators and bedside monitors are connected to BetterCare® using an ED4I000P2-01 remote access server (Lantronix, Irvine, CA). BetterCare® standardizes the signals (associates each recorded curve) and resamples the signals at 200 Hz (i.e., 200 samples per second). Along with clinical staff control and supervision, the alarms included in this module evaluate patients' immediate status, based on the single value of a variable, trend or algorithm at a specific time, and also how the patient evolves during the treatment. A significant change in any physiological variable of 20% compared to baseline will determine the clinical decisions that can lead to interruption of the session or even the cognitive stimulation intervention.

(2) *Stimulation module*. The neurocognitive intervention is supported by an interactive software specifically designed and adapted for critically ill patients that includes low cognitive load exercises. Microsoft© Kinect® device is used for the interaction between patient with the software by capturing user movement and gesture recognition. The stimulation software shows a pleasant and relaxing virtual environment where the patient can walk through. During the session period a virtual avatar goes along with the patient, orienting in time, delivering instructions, motivating for completing exercises and inviting them to relax. Through the virtual environment different passive and active exercises were included:

Guided-observation exercises. These exercises have been especially designed for patients with difficulties of alertness and mobility. The aim of these exercises is maintaining a minimum of attentional level. The virtual avatar guides patients through the virtual environment and ask them simple questions. Sometimes, therapists ask patients about the elements appearing on the screen and ask them for simple actions, such as naming elements, naming colors, counting the number of a specific stimulus, recognizing elements of the environment, etc. Guided-observation exercises are also used as a transition period between exercises, allowing patients rest and relax.

Passive exercises. These exercises require low level of alertness and low mobility. Patients are asked for move their hand in specific periods for causing a reaction in the virtual environment, such as make elements and sounds come out or disappear on the screen.

Selective attention exercises. These exercises involve moderate level of cognitive requirement. Patients are asked for moving their hand to select specific stimuli based on certain internal characteristics. The exercises include series progressively more difficult according the number of internal characteristics that patients have to focus in.

Working memory exercises. The aim of these exercises is focused in the cognitive stimulation of complex functions, and therefore, these exercises involve high level of cognitive effort. Patients are asked for completing geometric figures using the movement of their hand through sequencing and working memory abilities in series progressively more complex.

All patients will be constantly supervised during the intervention by ICU staff. The physiological variables monitoring of every patient will start 20 minutes before the beginning of the intervention, and will remain during treatment session as well as the 20

minutes after session. Patients allocated in control group (treatment as usual) will be monitored daily 1-hour.

The platform's structure described above, allows a personalized and monitored neurocognitive stimulation intervention, assuring the safety of the ICU patients at any time.

Neuropsychological	<ul style="list-style-type: none"> - Premorbid IQ estimation: NART Spanish version (Test de Acentuación de Palabras) (González-Montalvo, 1992) - Verbal attention and working memory: Digits subtest of the WAIS III (Wechsler, 1999) - Visual attention and working memory: Spatial Localization subtest of the WMS III (Wechsler, 1999) - Verbal learning and memory: Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964) - Visual memory: Visual Benton Retention Test (Benton, 1992) - Information processing speed: Symbol Search subtest of the WAIS III (Wechsler, 1999) - Stimuli alternation and sequencing: Trail Making Test A-B (Mimeo & Manga, 1999) - Attention and automatic inhibition response: Stroop Test (Golden & Charles, 1978) - Phonetic verbal fluency: FAS test (Spreen and Benton, 1995) - Semantic verbal fluency: Animals I' (Benton & Hamsher, 1976)
Psychopathology	<ul style="list-style-type: none"> - Depression: Beck Depression Inventory (Beck, 1996) - Anxiety and depression: Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond and Snaith, 1983) - Anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger, 1983) - Post-traumatic Stress Syndrome: Davidson Trauma Scale (Davidson, 1997)
Functiona I	<ul style="list-style-type: none"> - Severity of disability: Modified Rankin Scale (Warlow, 1980)

TABLE ANNEX 2.1. Description of neuropsychological, psychopathological and functional assessment tools

ANEXO III

En el siguiente link se muestra una breve demostración de la plataforma de estimulación neurocognitiva ENRIC (del inglés, Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care).

Nota: Para la correcta visualización del vídeo se aconseja activar la opción de audio.

<https://vimeo.com/102908289>

Listado de acrónimos y abreviaturas

Acetil-CoA	Acetil coenzima A
ACh	Acetilcolina
ACM	Arteria Cerebral Media
α7nAChR	Receptores α -7 Nicotínicos de Acetilcolina
APACHE-II	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II
CAM-ICU	Confusional Assessment Method for the Intensive Care Unit
CVLM	Caudal Vnetrolateral Medulla
DA	Dopamina
dACC	Dorsal Anterior Cingulate Cortex
DCA	Daño Cerebral Adquirido
DE	Desviación Estándar
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
DVN	Dorsal Vagus Nucleus
ECG	Electrocardiograma
ENRIC	Early Neurocognitive Rehabilitation in Intensive Care
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica

FC	Frecuencia Cardíaca
FR	Frecuencia Respiratoria
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GCS	Glasgow Coma Scale
HF	High Frequency
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleucina
IQCODE-S	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Short Form
LF	Low Frequency
LFn	Normalized Low Frequency
LHA	Lateral Hypothalamic Area
LPA	Lesión Pulmonar Aguda
lpm	Latidos por minuto
LPS	Lipopolisacárido
Md	Mediana
MMSE	Mini-Mental State Examination
mPFC	Medial Prefrontal Cortex
NA	Nucleus Ambiguus
NTS	Nucleus Tractus Solitari
nu	Normalized Units
pACC	Pregenual Anterior Cingulate Cortex

pCC	Posterior Cingulate Cortex
PSD	Power Spectral Density
PVN	Paraventricular Nucleus
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
REM	Rapid Eye Movement
RIC	Rango Intercuartílico
rpm	Respiraciones por minuto
RVLM	Rostral Ventrolateral medulla
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO₂	Saturación Periférica de Oxígeno
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TNF	Tumor Necrosis Factor
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
ULF	Ultra-Low Frequency
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca
VLf	Very-Low Frequency
VM	Ventilación Mecánica



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

2016