



## ORIGINAL

## Valoración multidisciplinar de las secuelas al mes del alta hospitalaria por neumonía grave COVID-19, ¿existen diferencias en función de la terapia respiratoria empleada durante su ingreso en Cuidados Intensivos?



A.M. Sánchez-García<sup>a,b</sup>, P. Martínez-López<sup>a,b</sup>, A.M. Gómez-González<sup>a,c</sup>, J. Rodríguez-Capitán<sup>a,d,e</sup>, R.J. Jiménez-López<sup>a,f</sup>, J.M. García Almeida<sup>a,g</sup>, E. Avanesi-Molina<sup>a,h</sup>, N. Zamboschi<sup>a,b</sup>, C. Rueda-Molina<sup>a,b</sup>, V. Doncel-Abad<sup>a,d,e</sup>, A.I. Molina-Ramos<sup>a,d,e</sup>, E. Cabrera-César<sup>a,i</sup>, I. Ben-Abdellatif<sup>a,b</sup>, M. Gordillo-Resina<sup>a,b</sup>, E. Pérez-Mesa<sup>a,b</sup>, M. Nieto-González<sup>a,b</sup>, P. Nuevo-Ortega<sup>a,b</sup>, C. Reina-Artacho<sup>a,b</sup>, P.L. Sánchez Fernández<sup>d,j</sup>, M.F. Jiménez-Navarro<sup>a,d,e,\*</sup> y M.A. Estecha-Foncea<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>h</sup> Servicio de Salud Mental, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>j</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 7 de septiembre de 2022; aceptado el 22 de noviembre de 2022

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2022

### PALABRAS CLAVE

COVID-19;  
Insuficiencia  
respiratoria;  
Ventilación

### Resumen

**Objetivo:** Describir las secuelas al mes del alta hospitalaria en pacientes que precisaron ingreso en Cuidados Intensivos por neumonía grave COVID-19 y analizar las diferencias entre los que recibieron terapia exclusivamente con oxigenoterapia con alto flujo con respecto a los que precisaron ventilación mecánica invasiva (VMI).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mjimeneznavarro@gmail.com](mailto:mjimeneznavarro@gmail.com) (M.F. Jiménez-Navarro).

mecánica;  
ONAF;  
Secuela

*Diseño:* Estudio de cohorte, prospectivo y observacional.

*Ámbito:* Consulta multidisciplinaria pos Cuidados Intensivos.

*Pacientes o participantes:* Pacientes que superaron el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por neumonía grave COVID-19 desde abril 2020 hasta octubre 2021.

*Intervenciones:* Inclusión en el programa multidisciplinario pos UCI.

*Variables de interés principales:* Secuelas motoras, sensitivas, psicológicas/psiquiátricas, respiratorias y nutricionales tras el ingreso hospitalario.

*Resultados:* Se incluyeron 104 pacientes. 48 pacientes recibieron oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) y 56 VMI. Las principales secuelas encontradas fueron la neuropatía distal (33,9% VMI vs. 10,4% ONAF); plexopatía braquial (10,7% VMI vs. 0% ONAF); disminución de fuerza de agarre: mano derecha 20,67 kg ( $\pm$  8,27) en VMI vs. 31,8 kg ( $\pm$  11,59) en ONAF y mano izquierda 19,39 kg ( $\pm$  8,45) en VMI vs. 30,26 kg ( $\pm$  12,74) en ONAF; y balance muscular limitado en miembros inferiores (28,6% VMI vs. 8,6% ONAF). Las diferencias observadas entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística en el estudio multivariable.

*Conclusiones:* Los resultados obtenidos tras el estudio multivariable sugieren no existir diferencias en cuanto a las secuelas físicas percibidas al mes del alta hospitalaria en función de la terapia respiratoria empleada, ya fuera ONAF o ventilación mecánica prolongada, si bien son precisos más estudios para poder obtener conclusiones al respecto.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

COVID-19;  
Respiratory failure;  
Mechanical  
ventilation;  
ONAF;  
Secuelae

**Multidisciplinary approach of the sequelae one month after hospital discharge in patients with severe bilateral COVID-19 pneumonia, are there differences depending on the respiratory therapy used during admission to intensive care?**

### Abstract

*Objective:* To describe the sequelae one month after hospital discharge in patients who required admission to intensive care for severe COVID-19 pneumonia and to analyze the differences between those who received therapy exclusively with high-flow oxygen therapy compared to those who required invasive mechanical ventilation.

*Design:* Cohort, prospective and observational study.

*Setting:* Post-intensive care multidisciplinary program.

*Patients or participants:* Patients who survived admission to the intensive care unit (ICU) for severe COVID-19 pneumonia from April 2020 to October 2021.

*Interventions:* Inclusion in the post-ICU multidisciplinary program.

*Main variables of interest:* Motor, sensory, psychological/psychiatric, respiratory and nutritional sequelae after hospital admission.

*Results:* One hundred and four patients were included. 48 patients received high-flow nasal oxygen therapy (ONAF) and 56 invasive mechanical ventilation (IMV). The main sequelae found were distal neuropathy (33.9% IMV vs. 10.4% ONAF); brachial plexopathy (10.7% IMV vs. 0% ONAF); decrease in grip strength: right hand 20.67 kg ( $\pm$  8.27) in VMI vs. 31.8 kg ( $\pm$  11.59) in ONAF and left hand 19.39 kg ( $\pm$  8.45) in VMI vs. 30.26 kg ( $\pm$  12.74) in ONAF; and limited muscle balance in the lower limbs (28.6% VMI vs. 8.6% ONAF). The differences observed between both groups did not reach statistical significance in the multivariable study.

*Conclusions:* The results obtained after the multivariate study suggest that there are no differences in the perceived physical sequelae one month after hospital discharge depending on the respiratory therapy used, whether it was high-flow nasal oxygen therapy or prolonged mechanical ventilation, although more studies are needed to be able to draw conclusions.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se trata de una enfermedad relativamente nueva en nuestro medio, habiendo sido notificada por primera vez en Wuhan (China), en diciembre de 2019, declarándose el 11 de marzo de 2020

como pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por los alarmantes niveles de propagación y gravedad.

La aparición de esta nueva enfermedad y el aumento exponencial de pacientes que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por hipoxemia grave

secundaria a neumonía bilateral, no sólo colapsaron las UCI<sup>1</sup> sino que multiplicaron los pacientes con secuelas más o menos invalidantes provocadas por la estancia prolongada en la UCI, el distrés respiratorio, la terapia agresiva (incluyendo maniobras de pronó)<sup>2</sup> y las derivadas del virus. Hasta el momento, se han realizado una docena de estudios que evalúan aspectos como el deterioro cognitivo<sup>3</sup>, secuelas motoras con impacto en la calidad de vida diaria<sup>4</sup> (dolor o malestar, ansiedad o depresión, cuidado personal y actividad habitual), nivel de fatiga percibido<sup>5</sup>, intolerancia al ejercicio, disnea de moderados esfuerzos, astenia, así como limitaciones en la capacidad física y su influencia sobre la salud psicológica<sup>6,7</sup>, haciendo necesario el abordaje multidisciplinar de estos pacientes por la complejidad de los mismos.

Esta nueva realidad ha motivado que en algunos hospitales se hayan creado distintas herramientas para el seguimiento de estos pacientes tan complejos, habiéndose creado para ello circuitos específicos en distintos hospitales, así como la especial implicación desde el Grupo Ítaca (grupo de colaboración y trabajo para la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con síndrome pos Cuidados Intensivos [SPCI]) lanzando el estudio CORONAPICS a nivel nacional para describir las características del SPCI en supervivientes de la pandemia COVID-19, entre otros objetivos.

Nuestro estudio pretende abordar las secuelas al mes del alta hospitalaria de los pacientes con neumonía bilateral grave por COVID-19, desde un punto multidisciplinar, por parte de Medicina Intensiva, Medicina Física y Rehabilitación, Endocrinología y Nutrición, Salud Mental y Neumología. Los estudios existentes hasta el momento<sup>8</sup> incluyen a los supervivientes por COVID-19 tras ingreso en Cuidados Intensivos sin hacer distinción en cuanto a la terapia respiratoria empleada durante su ingreso, por lo que se pretende analizar si existen diferencias entre los pacientes que recibieron oxigenoterapia con alto flujo exclusivamente, o aquellos que precisaron escalar a VMI.

## Pacientes y métodos

Estudio prospectivo observacional de los pacientes que precisaron ingreso en la UCI del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga desde abril del año 2020 hasta octubre de 2021 por neumonía grave por COVID-19. Los pacientes ingresados en UCI fueron todos aquellos pacientes susceptibles de medidas agresivas, con necesidad de oxígeno mayor a 15 lpm y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ .

Se incluyeron en el estudio los pacientes supervivientes, siendo citados en el circuito de Atención Multidisciplinar Pos COVID, donde fueron valorados en «consulta de acto único» por Medicina Física y Rehabilitación, Endocrinología, Neumología, Salud Mental y Medicina Intensiva.

Se excluyeron los pacientes que fueron remitidos desde otros hospitales, al tratarse nuestro centro del Hospital de referencia del área Costa del Sol y de la Serranía de Ronda, así como los pacientes extranjeros por la dificultad para la realización del seguimiento de los mismos.

En la primera visita, correspondiente al mes del alta hospitalaria, se incluyeron los siguientes registros:

- Historia clínica detallando calidad de vida previa, independencia para las actividades básicas de la vida diaria, necesidad de ayuda para la marcha, cansancio, hábito de ejercicio físico, dolor y debilidad.
- Recogida de información acerca del ingreso: días de ingreso en UCI y hospitalario, terapia respiratoria empleada, días de VMI, tratamiento administrado, días de relajante muscular y ciclos de pronó.
- **Secuelas:** otorrinolaringológicas (ORL), psicológicas/psiquiátricas, consumo de benzodiacepinas y antidepresivos, oxigenoterapia al alta, disnea (escala de MRCm), espirometría, kilos de peso perdidos tras el ingreso hospitalario, masa celular corporal (BCM) y masa celular corporal indexada (BCMI).
- **Exploración:** Balance articular global y balance muscular global (MRC modificada). Fuerza de agarre con dinamómetro de mano. Presiones musculares respiratorias: presión inspiratoria máxima (Pimax) y presión espiratoria máxima (Pemax). Test de marcha seis minutos
- **Escala/cuestionarios de calidad de vida:** escala FACIT-F, escala EuroQol-5D, escala Barthel. Test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)

Una vez valorados los pacientes y si presentaban algún tipo de déficit, se les indicaba la posibilidad de realizar un programa de rehabilitación integral, presencial o domiciliario (fig. 1) en función de las siguientes características:

Las indicaciones para realizar un programa de rehabilitación presencial fueron:

- Pacientes COVID-19 con PCR negativa, con capacidad de deambulación independiente, estables, que presentan disnea de moderados – grandes esfuerzos y/o cansancio con esfuerzos moderados, frágiles con  $\text{SPPB} < 10$  y/o necesidad de  $\text{O}_2$ .
- Buen nivel cognitivo y capacidad de colaboración.

Las indicaciones para realizar un programa de rehabilitación domiciliario fueron:

- Pacientes frágiles sin necesidad de  $\text{O}_2$ .
- Pacientes que no podían acudir a un programa de rehabilitación presencial.

## Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y los principios de Buena Práctica Clínica y fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del HVV (proyecto POSTUCI21 - 1654-N-21).

La identidad de los sujetos es confidencial, identificando cada sujeto mediante números que permitieron realizar el emparejamiento de los datos entre las distintas consultas, llevándose a cabo la realización de una base de datos desde donde poder extrapolar los datos y obtener las conclusiones del presente estudio. Los pacientes incluidos en el estudio proporcionaron su consentimiento informado para la utilización de sus datos con carácter anónimo, sabiendo que se trata de un estudio descriptivo en cuanto a sus características basales, autorizando a su seguimiento a largo plazo.

## EJERCICIOS FISIOTERAPÉUTICOS POST-COVID-19

Ejercicios de Educación para la Salud.  
Fisioterapia- Servicio de Rehabilitación.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria



### 1. Pautas

Se recomienda realizar estos ejercicios al menos 1 vez al día. Si algún ejercicio le causa dolor, pase al siguiente y coméntanoslo.

### 2. Calentamiento

Realizamos 5 repeticiones suaves de las articulaciones principales desde los tobillos hasta el cuello para evitar lesiones.

Tobillos- rodillas- cadera- columna- cintura escapular- hombros- codos- cuello...



### 3. Ejercicios respiratorios



#### Respiración abdomino-diafragmática

- Cogemos aire por la nariz y lo llevamos al abdomen.
- **Aguantamos el aire** de 5-7 segundos.
- **Soltamos lentamente** el aire con los **labios fruncidos** vaciando pulmones y metiendo ombligo. Repetimos 3 veces.



#### Respiración costal

- Cogemos aire por la nariz a la vez que elevamos los brazos.
- **Aguantamos el aire** de 5-7 segundos.
- **Soltamos lentamente** el aire con los **labios fruncidos** vaciando los pulmones más de lo habitual. Repetimos 3 veces.



#### IMT (Si procede)

- Ajustamos la boquilla y pinzamos la nariz.
- **Sellamos los labios** a la boquilla todo el rato.
- **Cogemos aire por la boca profunda** y lentamente.
- **Aguantamos de 3-5 segundos** y lo **soltamos**.
- Realizamos 2-3 series de 5 repeticiones del ejercicio, descansando entre series 1-2 minutos. Se repiten 2 veces al día

- En cada ejercicio hacemos pausas para no agotarnos
- Intente realizarlos en bipedestación y controlando los tiempos aconsejados.
- Si tenemos mucha sensación de dificultad para respirar no los realizamos.
- Se realizan preferiblemente 2h después de las comidas.

### 4. Trabajo de fortalecimiento

#### Biceps



#### Deltoides y trapecio



#### Triceps e interscapulares



#### Glúteo medio y oblicuos



#### Sentadillas



#### Zancada



Realizamos lentamente 1-2 serie de 10-12 repeticiones con descansos de 2 minutos entre series para no agotarse..

### 5. Trabajo de resistencia

Mínimo 30 minutos al día de ejercicio aeróbico diario: marcha, bicicleta, elíptica... Aumentamos los tiempos y la resistencia para progresar. Si se encuentra fatigado descansa unos minutos y continúa.



### 6. Con elástico y pica

#### Diagonal



#### Apertura



#### Flexibilización



### 7. Equilibrio y propiocepción

#### Equilibrio



#### Coordinación



#### Rapidez



#### Dedo-entrecejo



### 8. Estiramientos y relajación



Video:



"El cambio se produce a partir del movimiento y el movimiento cura" J.H. Pilates.

Figura 1 Tríptico de programa de rehabilitación domiciliaria.

Los pacientes podrán revocar el consentimiento informado para la participación en este estudio en el momento en el que así lo estimen oportuno. Únicamente un paciente que no quiso participar en el estudio no deseando firmar el consentimiento informado para el análisis de los resultados obtenidos en consulta.

### Análisis estadístico

Las características demográficas de los pacientes se expresaron como media y desviación estándar para las variables continuas y valores absolutos junto con porcentajes para las variables categóricas.

Los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con la terapia respiratoria empleada durante su ingreso en la UCI: ONAF o VMI. El análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, se realizó el test de  $\chi^2$  para la igualdad de medias y la prueba de Levene de calidad de varianzas en las variables cuantitativas y la prueba de  $\chi^2$  en las variables cualitativas, aplicando la prueba exacta de Fisher cuando se requirió, para valorar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa entre las variables estudiadas y el tipo de terapia respiratoria empleada, con un nivel de confianza de 95%.

Mediante un modelo de regresión logística binomial, se ha realizado el análisis multivariable para evaluar los predictores de plexopatía braquial, balance muscular limitado en miembros inferiores y neuropatía distal. Se introdujeron en el análisis multivariable las variables en las que se observó asociación estadística en el univariante.

Todos los análisis estadísticos de la base de datos se han realizado con el programa estadístico IBM SPSS Statistics V.24 (IBM). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

### Resultados

Un total de 360 pacientes fueron ingresados en la UCI del Hospital Virgen de las Victoria desde abril del año 2020 hasta octubre de 2021. Se incluyeron en la consulta multidisciplinar pos COVID 104 pacientes. Respecto a los 256 pacientes restantes, 127 pacientes fallecieron durante su ingreso hospitalario, 74 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión: 28 fueron trasladados desde otros hospitales, 45 pacientes se trataban de pacientes extranjeros y únicamente un paciente no deseó participar en el seguimiento y 55 pacientes perdieron el seguimiento tras el alta hospitalaria.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en función de la terapia respiratoria empleada: ONAF o VMI se muestra en la [tabla 1](#). De los 56 pacientes que recibieron VMI, 29 pacientes fueron intubados directamente al ingreso, 14 en las primeras 24 horas de ingreso, siete a las 48 horas de ingreso y seis pasado ese tiempo. La terapia respiratoria empleada previamente a la intubación orotraqueal fue en todos los casos ONAF. Hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en el número de días de ingreso en UCI, con una media de 8,97 (DE 3,86) en pacientes con ONAF vs. 32,82 (DE 21,03) en pacientes con VMI y en el número de días de ingreso hospitalario, con una media de 24,12 (DE 16,72) ONAF vs. 67,23 (DE 59,06) VMI.

La escala APACHE II obtuvo resultados similares en ambos grupos de estudio, con una media de 8,18 (DE 3,17) en ONAF vs. 9,07 (DE 4,41) en VMI.

Los síntomas presentes al mes del alta hospitalaria se describen en la [tabla 2](#), encontrando diferencias entre ambas terapias de soporte respiratorio en cuanto a las secuelas ORL encontrando casos de afonía, granuloma glótico, estenosis traqueal, hipoacusia y fistula traqueostoma en el grupo de VMI.

Las secuelas físicas presentes en la consulta de Rehabilitación con diferencias significativas fueron la neuropatía distal ( $p = 0,005$ ) y la limitación del balance muscular en miembros inferiores ( $p = 0,024$ ). La plexopatía braquial se describió únicamente en los pacientes que precisaron VMI ( $p = 0,024$ ). No se encontraron diferencias en los procesos dolorosos estudiados (cervicobraquialgia, neuropático, lumbociática, síndrome facetario, entesopatía múltiple y meralgia parestésica).

En la primera consulta realizada por parte de Rehabilitación ([tabla 3](#)), se realizó el test de la marcha, la medición de la Pimax y Pemax y la dinamometría de mano. Los hombres obtuvieron mejores resultados ( $p = 0,010$ ) en la Pimax en el grupo de ONAF con una media de 112,10 cm H<sub>2</sub>O (DE 33,04 cmH<sub>2</sub>O), en comparación con con 89,81 cmH<sub>2</sub>O (DE 34,71 cmH<sub>2</sub>O) en el subgrupo de VMI. El test de prensión isométrica mediante el dinamómetro de mano mostró disminución de fuerza de agarre con una media en mano derecha de 20,67 kg ( $\pm 8,27$ ) en VMI vs. 31,8 kg ( $\pm 11,59$ ) en ONAF, y una media en mano izquierda de 19,39 kg ( $\pm 8,45$ ) en VMI vs. 30,26 kg ( $\pm 12,74$ ) en ONAF.

De los 104 pacientes a los que se realizó el seguimiento en la consulta multidisciplinar pos UCI, no precisaron rehabilitación un total de 23 pacientes. Respecto a los 81 pacientes restantes, 36,54% precisaron rehabilitación grupal y 41,35% domiciliaria ( $p = 0,056$ ).

Otras escalas realizadas fueron: el índice de Barthel con 95,28 puntos (DE 14,44 puntos) en ONAF y 89,12 (DE 20,70 puntos) en VMI; la escala EQ-5D con diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la calidad de vida percibida a los seis meses entre los subgrupos estudiados ( $p = 0,004$ ), sin existir diferencia en la primera revisión ( $p = 0,301$ ) ni en el resto de los aspectos valorados en la escala; y la escala FACIT a los seis meses ( $p = 0,099$ ).

Tras el análisis multivariable ([tabla 4](#)) para evaluar los factores de riesgo asociados con la plexopatía braquial, balance muscular limitado en miembros inferiores y neuropatía distal, no se encontró asociación estadísticamente significativa.

### Discusión

En nuestro estudio no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las secuelas físicas percibidas tras el alta hospitalaria en función de la terapia respiratoria empleada, ya fuera ONAF o VMI prolongada, sin encontrar diferencias tampoco entre los pacientes que precisaron rehabilitación. Aun sin existir diferencias significativas, más del doble de pacientes del grupo de VMI precisaron rehabilitación grupal con respecto a los pacientes que requirieron ONAF, pudiendo generar incertidumbre acerca de los resultados. El protocolo de rehabilitación

**Tabla 1** Características sociodemográficas basales y clínicas en pacientes COVID-19 en función de la terapia respiratoria empleada: oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva

	ONAF n = 48	VMI n = 56	p
<i>Edad, media (DE)</i>	56,43 (15,83)	59,16 (10,45)	0,312
<i>Mayores 60 años, n (%)</i>	23 (47,9)	31 (55,4)	0,449
<i>Género</i>			0,512
Hombre, n (%)	36 (75)	45 (80,4)	
Mujer, n (%)	12 (25)	11 (19,6)	
<i>Comorbilidad, n (%)</i>			
Hipertensión arterial	22 (45,8)	28 (50)	0,672
Diabetes	12 (25)	17 (30,4)	0,544
Dislipemia	14 (29,2)	8 (32,1)	0,743
<i>Hábito tabáquico, n (%)</i>			0,250
No fumador	22 (45,8)	32 (57,1)	
Fumador	3 (6,3)	1 (1,8)	
Ex-fumador	23 (47,9)	23 (41,1)	
<i>Antecedentes respiratorios, n (%)</i>	8 (16,7)	15 (26,8)	0,669
EPOC	1 (2,1)	2 (3,6)	
Asma	3 (6,3)	6 (10,7)	
SAOS	4 (8,3)	7 (12,5)	
<i>Enfermedad renal, n (%)</i>	1 (2,1)	1 (1,8)	0,712
<i>Antecedentes cardiológicos, n (%)</i>	6 (12,5)	5 (8,9)	0,555
Cardiopatía isquémica	2 (4,2)	3 (5,4)	
Arritmias	2 (4,2)	1 (1,8)	
Valvulopatías	1 (2,1)	1 (1,8)	
Otros	1 (2,1)	0 (0)	
<i>Antecedentes ortopédicos, n (%)</i>	3 (6,3)	5 (8,9)	0,447
Fracturas previas	1 (2,1)	3 (5,4)	
Artritis	1 (2,1)	0 (0)	
Mialgias	0 (0)	1 (1,8)	
Artrosis	1 (2,1)	1 (1,8)	
<i>IMC, n (%)</i>			0,326
Normal (18,5-24,9)	5 (10,4)	2 (3,6)	
Sobrepeso (25-29,9)	13 (27,1)	18 (32,1)	
Obesidad 1 (30-34,9)	12 (25)	20 (35,7)	
Obesidad 2 (35-39,9)	11 (22,9)	7 (12,5)	
Obesidad mórbida (> 40)	7 (14,6)	9 (16,1)	
<i>IMC, media (DE)</i>	32,85 (6,87)	33,05 (7,10)	0,885
<i>Escala APACHE, media (DE)</i>	8,18 (3,17)	9,07 (4,41)	0,284

n: número de pacientes; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IMC: índice de masa corporal.

domiciliaria fue igual al presencial salvo por la supervisión por parte de un fisioterapeuta, aspecto que hizo más individualizado el tratamiento, al mismo tiempo que el paciente se comprometía a acudir al mismo, teniendo una actitud positiva hacia el programa con una buena adherencia. En el programa domiciliario, no hubo supervisión y ha dependido fundamentalmente de la concienciación que tuviera el paciente para asumir esta terapia.

Desde el punto de vista respiratorio, prácticamente el doble de pacientes dentro del grupo de VMI describió disnea grado 2-3 mMRC. Llama la atención la ausencia de significación en cuanto a la necesidad de oxigenoterapia al alta, sin observar un menor porcentaje dentro del grupo de ONAF con respecto a VMI. Estos datos resultan interesantes e invitan a la formulación de hipótesis al respecto, en cuanto a la duración del distrés y el tiempo de reparación

pulmonar. El hecho de que pacientes que fueron tratados con alto flujo<sup>9</sup> no presenten diferencias significativas con respecto a la VMI plantea dos hipótesis fundamentalmente: menor tiempo de ingreso en Cuidados Intensivos y menor tiempo de ingreso hospitalario total, pasando los últimos días del distrés en domicilio; y una segunda hipótesis que defiende que el apoyo no invasivo conlleva riesgo de lesión pulmonar autoinfligida por el paciente afectando negativamente a los síntomas percibidos<sup>10,11</sup>.

Se ha realizado este estudio con el interés de estudiar las posibles diferencias en cuanto a las secuelas de los pacientes en función de la terapia respiratoria empleada durante su ingreso en Cuidados Intensivos, al existir escaso número de estudios que hayan realizado una comparación directa entre ambos grupos y no existir hasta la fecha recomendaciones respecto al momento óptimo de inicio de

**Tabla 2** Síntomas detectados al mes del alta hospitalaria

	ONAF n = 48	VMI n = 56	p
Peso perdido pos UCI (kg), media (DE)	8,54 (4,59)	13,64 (8,78)	< 0,001
BCM (kg), media (DE)	31,96 (8,74)	26,87 (6,84)	0,007
BCMI (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	11,16 (2,83)	9,20 (2,15)	0,001
ORL, n (%)	1 (2,1)	22 (39,3)	0,001
Alteraciones psicológicas/psiquiátricas, n (%)	17 (35,42)	23 (41,07)	0,350
Insomnio, n (%)	11 (22,91)	16 (28,57)	0,512
Consumo benzodiazepinas, n (%)	11 (22,91)	19 (33,93)	0,217
Consumo antidepressivos, n (%)	10 (20,83)	18 (32,14)	0,195
Disnea mMRC, n (%)			0,267
Grado 0	19 (39,6)	18 (32,1)	
Grado 1	18 (37,5)	15 (26,8)	
Grado 2	8 (16,7)	17 (30,4)	
Grado 3	3 (6,3)	6 (10,7)	
Oxigenoterapia domiciliaria, n (%) al alta hospitalaria	22 (45,8)	17 (30,4)	0,104
Balance articular, n (%) normal	31 (88,6)	35 (71,4)	0,059
Balance muscular, n (%) normal	27 (77,1)	24 (49)	0,009
Procesos dolorosos, n (%)	14 (29,2)	22 (39,3)	0,633
Plexopatía braquial, n (%)	0 (0)	6 (10,7)	0,024
Neuropatía distal, n (%)	5 (10,4)	19 (33,9)	0,005
Pie equino, n (%)	2 (4,3)	6 (10,71)	0,260
Ayuda, n (%)			
Sin ayuda	43 (89,6)	42 (75)	
Bastón/andador	3 (6,3)	13 (23,2)	
Silla de ruedas	2 (4,2)	1 (1,8)	0,055
MOCA, media (DE)	19,5 (10,31)	20,52 (8,77)	0,741
Fatiga/cansancio, n (%)	34 (70,8)	45 (84,9)	0,087

BCM: masa corporal total; BCMI: masa corporal total indexada; ORL: otorrinolaringológicas; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council; MoCA: evaluación cognitiva de Montreal.

la oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) y sus posibles efectos<sup>12,13</sup>. En los estudios encontrados, los supervivientes de UCI tenían puntuaciones de disnea y función pulmonar similares a los pacientes que no precisaron ingreso en UCI, pese a presentar peores resultados en la tomografía computarizada (TC) y rendimiento menor en las actividades habituales<sup>14</sup>. En cuanto a las pruebas respiratorias funcionales mediante la Pimax y Pemax, así como el volumen ventilatorio máximo han sido estudiados en distintos perfiles de pacientes, existiendo correlación entre la fuerza de prensión manual como determinante de la fuerza de los músculos periféricos y la fuerza de los músculos pulmonares en comparación con pacientes sanos<sup>15</sup>. Nuestro estudio ha encontrado<sup>16</sup> diferencias significativas en el número de días de ingreso en Cuidados Intensivos y hospitalario en función de la terapia respiratoria que precisaron durante su ingreso ( $p < 0,001$ ), sin encontrar diferencia a nivel de las pruebas respiratorias realizadas, como la espirometría (FVC, FEV1 y FEV1/FVC). Únicamente se encontraron diferencias significativas en la Pimax en los varones estudiados.

El SPCI<sup>17-19</sup> presenta niveles clínicamente significativos de síntomas depresivos, ansiedad y síntomas de estrés postraumático<sup>20</sup>, habiendo sido acuñado el término síndrome pos COVID-19, síndrome pos COVID-19 persistente (PPCS) o COVID prolongado<sup>21</sup>. Existen estudios acerca de la calidad de vida o secuelas tras el alta hospitalaria, en

neumonía por COVID-19 no crítico<sup>22</sup> examinando el impacto de la misma en la función pulmonar, calidad de vida relacionada con la salud y disnea percibida. La aparición de deterioro cognitivo en infección leve sintomática por COVID-19, evaluado mediante el test de MOCA, está descrita, si bien se desconoce la patogenia de esta complicación<sup>3</sup>. En cuanto al impacto en la calidad de vida diaria, evaluada mediante la escala EQ-5D-5L, se han encontrado diferencias<sup>4</sup> en pacientes supervivientes de UCI con respecto a casos leves o moderados. Otros estudios<sup>23</sup> muestran alteración en movilidad, autocuidado, dolor, ansiedad o depresión, actividad habitual en ambos grupos, con una ligera diferencia en el dolor en el grupo de la UCI.

La rehabilitación es fundamental en el seguimiento multidisciplinar de los pacientes tras el alta hospitalaria<sup>24</sup> para la recuperación de enfermedades graves asociadas con el COVID-19, optimizar su independencia y facilitar la reintegración en la comunidad, por lo que debe promoverse una rehabilitación temprana<sup>25-27</sup>. Nuestro estudio muestra asociación entre VMI y plexopatía braquial, neuropatía distal y balance muscular limitado en miembros inferiores. No obstante, tras el análisis multivariable no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Desde el punto de vista nutricional, encontramos diferencias significativas en BCM y BCMI<sup>28</sup> en pacientes que precisaron VMI, si bien los resultados parecen guardar relación con un mayor número de días de ingreso en UCI e ingreso

**Tabla 3** Pruebas funcionales: Rehabilitación. Test de la marcha y dinamómetro de mano. Pruebas funcionales respiratorias: Espirometría y presiones respiratorias

	ONAF n = 16	VMI n = 30	p
Test de la marcha, n (%)			0,220
<i>Distancia normal</i>	12 (75)	17 (56,7)	
<i>Distancia &lt; 350 m</i>	4 (25)	13 (43,3)	
<i>Paradas, n (%)</i>	n = 30	n = 30	0,83
0	14 (87,5)	26 (86,7)	
1	1 (6,3)	3 (10)	
2 ó más	1 (6,3)	1 (3,3)	
Oxígeno, n (%)	1 (6,3)	2 (6,7)	0,726
<i>Dinamómetro de mano (kg), media (DE)</i>	n = 35	n = 46	
Mano D (kg)	31,8 (11,59)	20,67 (8,27)	<0,001
Mano I (kg)	30,26 (12,74)	19,39 (8,45)	<0,001
<i>Espirometría</i>	N = 32	N = 34	
FVC (%), media (DE)	85,57 (17,61)	90,80 (27,49)	0,389
FEV1, media (DE)	87,31 (17,99)	89,03 (20,22)	0,724
FEV1/FVC, media (DE)	82,34 (8,43)	84,16 (15,26)	0,549
<i>Presiones respiratorias</i>			
<i>Hombres</i>	n = 28	n = 38	
Pimax, media (DE)	112,10 (33,04)	89,81 (34,71)	0,010
Pemax, media (DE)	107 (27,38)	97,07 (28,34)	0,166
<i>Mujeres</i>	n = 9	n = 8	
Pimax, media (DE)	76,22 (45,88)	62,25 (19,52)	0,423
Pemax, media (DE)	72,66 (19,15)	74,12 (25,82)	0,898

FVC: capacidad vital forzada; FEV1: Volumen Espirado Máximo en el primer segundo de la espiración forzada; FEV1/FVC; Pimax: presión inspiratoria máxima; Pemax: presión espiratoria máxima.

**Tabla 4** Análisis multivariable factores de riesgo asociados a plexopatía braquial (A), balance muscular limitado miembros inferiores (B) y neuropatía distal (C)

Plexopatía braquial		
	OR (IC 95%)	p
Kilos perdidos UCI	1,046 (0,953-1,147)	0,344
Pronos	1,175 (0,779-1,771)	0,443
Balance muscular limitado en miembros inferiores		
	OR (IC 95%)	p
Edad	1,045 (0,977-1,117)	0,199
BCMI	0,803 (0,570-1,130)	0,208
Días ingreso UCI	0,986 (0,943-1,030)	0,515
Pronos	1,248 (0,888-1,755)	0,202
ONAF/VMI	2,417 (0,334-17,504)	0,385
Neuropatía distal		
	OR (IC 95%)	p
Traqueostomía	7,988 (0,923-69,107)	0,059
Kilos perdidos UCI	1,088 (0,988-1,198)	0,088
Días ingreso UCI	0,850 (0,701-1,031)	0,100
Días ingreso hospitalario	1,016 (0,995-1,037)	0,127
Días VM	1,126 (0,949-1,336)	0,174
Pronos	1,153 (0,819-1,624)	0,415

hospitalario, habiendo contribuido con peores resultados nutricionales en estos pacientes.

Las principales limitaciones de este estudio han sido el pequeño tamaño muestral además del hecho de que no todos los pacientes fueron valorados por todos los especialistas incluidos en el programa multidisciplinar, habiendo realizado determinadas pruebas, como la espirometría, en los pacientes con peor evolución desde el punto de vista respiratorio al alta hospitalaria.

Se excluyeron del estudio, lamentablemente, un alto número de pacientes dado que nuestro hospital es referente de otras áreas sanitarias, por lo que del total de pacientes que sobrevivieron, se excluyeron 74 pacientes al pertenecer a otros hospitales o tratarse de pacientes extranjeros que volvieron a sus países de origen. Además se perdieron 55 pacientes que no fueron incluidos en el estudio al no disponer de datos acerca de sus secuelas al mes del alta hospitalaria, probablemente producto del cierre de agendas de la consulta pos COVID en la tercera ola, en enero 2021.

Otro factor a tener en cuenta en el estudio es la medicación administrada durante su ingreso, sin existir diferencia en cuanto a dexametasona y tocilizumab, si la observamos con lopinavir/ritonavir e hidrocloroquina, administrados fundamentalmente en los pacientes con VMI. Este hecho podría generar sesgos, si bien estos fármacos a fecha de 4 de julio de 2020 fueron desaconsejados en su uso por la OMS aceptando la recomendación del Grupo directivo internacional del ensayo Solidarity, por la que la reducción de la mortalidad en enfermos COVID-19 no justificaba su uso. Esto mismo ocurrió con el interferón beta-1A, existiendo evidencia y datos que demostraron la no disminución de mortalidad y/o de necesidad de VM<sup>29</sup>. Por tanto, no consideramos que su utilización en los pacientes seleccionados de la primera ola haya podido generar sesgos entre ambos grupos.

Es preciso el seguimiento a largo plazo y aumentar el tamaño muestral para caracterizar mejor las consecuencias de la COVID-19.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos tras el estudio multivariable sugieren no existir diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las secuelas físicas percibidas tras el alta hospitalaria en función de la terapia respiratoria empleada, ya fuera ONAF o ventilación mecánica prolongada, si bien son precisos más estudios para poder obtener conclusiones al respecto.

## Contribución de los autores

La consulta multidisciplinar ha estado constituida por los servicios de Medicina Intensiva, Medicina Física y Rehabilitación, Endocrinología y Nutrición, Salud Mental y Neumología. La contribución por parte de los distintos servicios citados ha estado representada por el Dr. José M. García Almeida como médico especialista en Endocrinología y Nutrición; la Dra. Elma Avanesi-Molina como médico especialista en Salud Mental; la Dra. Eva Cabrera-César como médico especialista en Neumología, la Dra. Pilar Martínez-López como médico especialista en Medicina Intensiva y Adela M. Gómez-González como especialista en Medicina Física

y Rehabilitación. El artículo ha sido dirigido por las Dras. Pilar Martínez-López y Adela M. Gómez-González, como principales creadoras de la consulta pos COVID-19, con la colaboración de la directora médica hospitalaria, la Dra. María A. Estecha-Foncea. La elaboración del proyecto, búsqueda bibliográfica, discusión y conclusiones ha sido realizada por la Dra. Ana M. Sánchez-García, con la revisión externa por parte del Dr. Pedro L. Sánchez-Fernández, Manuel F. Jiménez-Navarro y la Dra. María A. Estecha-Foncea. Han contribuido en la recogida de datos los Dres. Nicolás Zamboshi, Carolina Rueda-Molina, Victoria Doncel-Abad, Ana I. Molina-Ramos, Imad Ben-Abdellatif, Marina Gordillo-Resina y Esteban Pérez-Mesa. Las encuestas telefónicas fueron realizadas por las Dras. María Nieto-González, Pilar Nuevo-Ortega y Carmen Reina-Artacho. El análisis estadístico de los datos fue realizado por los doctores Jorge Rodríguez-Capitán y Rafael J. Jiménez-López. El autor de correspondencia es el Dr. Manuel F. Jiménez-Navarro, perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Vidal-Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezcua Menéndez R, Ballesteros MÁ, Bodí MA, et al. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2022;46:81–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.08.011>.
- Accoce M, Calvo Delfino M, Cardoso G, Castro L, Pérez J, Dorado JH. Successive prone positioning sessions in mechanically ventilated patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19: case series. *Med Intensiva*. 2022;46:652–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2022.01.005>.
- Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28:3245–53, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14775>.
- Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–22, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26368>.
- Neufeld KJ, Leoutsakos J-MS, Yan H, Lin S, Zabinski JS, Dinglas VD, et al. Fatigue Symptoms During the First Year Following ARDS. *Chest*. 2020;158:999–1007, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.059>.
- Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036142, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76:399–401, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
- Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a

- longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398:747–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
9. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodríguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2. *Med Intensiva*. 2022;46:105–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.12.004>.
  10. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patil BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med*. 2021;47:851–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2>.
  11. González-Castro A, Fajardo Campoverde A, Roncalli A. High-flow nasal cannulas in COVID-19 pneumonia. *Med Clin*. 2022;159, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.009>.
  12. García-Pereña L, Ramos Sesma V, Tornero Divieso ML, Lluna Carrascosa A, Velasco Fuentes S, Parra-Ruiz J. Beneficio del empleo precoz de la oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. *Med Clin*. 2022;158:540–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.015>.
  13. Ángel Mejía VE, Arango Isaza D, Fernández Turizo MJ, Vasquez Trespacios EM, Rincón JA. High flow nasal cannula useful for severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva*. 2022;46:107–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.01.002>.
  14. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57:2003448, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>.
  15. Parentoni AN, Mendonça VA, Dos Santos KD, Sá LF, Ferreira FO, Gomes Pereira DA, et al. Gait speed as a predictor of respiratory muscle function, strength and frailty syndrome in community-dwelling elderly people. *J Frailty Aging*. 2015;4:64–8, <http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2015.41>.
  16. Şahin G, Ulubaş B, Çalkoğlu M, Erdoğan C. Handgrip Strength, Pulmonary Function Tests, and Pulmonary Muscle Strength in Fibromyalgia Syndrome: Is There Any Relationship? *South Med J*. 2004;97:25–9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.SMJ.0000101146.95697.18>.
  17. Boix V, Merino E. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. *Med Clin*. 2022;158:178–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.002>.
  18. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clin*. 2021;157:388–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.023>.
  19. Mateo Rodríguez E, Puchades Gimeno F, Ezzeddine Angulo A, Asensio Samper J, Saiz Ruiz C, López Alarcón MD. Síndrome post cuidados intensivos en COVID-19. Estudio piloto unicéntrico. La calma no llega tras la tempestad. *Med Clin*. 2022;159:321–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.11.014>.
  20. Weidman K, LaFond E, Hoffman KL, Goyal P, Parkhurst CN, Derry-Vick H, et al. Post-ICU Syndrome in a Cohort of COVID-19 Survivors in New York City. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;19:1158–68, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202104-520OC>.
  21. Barros-Leite BRAF, Andrade LBD. Post-COVID-19 syndrome: A call for continuity of multidisciplinary care. *Med Intensiva*. 2022;46:482–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.12.001>.
  22. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>.
  23. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e4–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
  24. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99:470–4, <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000001443>.
  25. Stam H, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med*. 2020;52:jrm00044, <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2677>.
  26. Khan F, Amatya B, Gosney J, Rathore FA, Burkle FM. Medical Rehabilitation in Natural Disasters: A Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:1709–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.02.007>.
  27. Expósito Tirado JA, Rodríguez-Piñero Durán M, Echevarría Ruiz de Vargas C. Rehabilitación médica y COVID-19: impacto actual y retos futuros en los servicios de rehabilitación. *Rehabilitación*. 2020;54:228–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2020.06.002>.
  28. Talluri A, Liedtke R, Mohamed EI, Maiolo C, Martinoli R, De Lorenzo A. The application of body cell mass index for studying muscle mass changes in health and disease conditions. *Acta Diabetol*. 2003;40:s286–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-003-0088-9>.
  29. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence [Internet]. 2021 [consultado 22 Marzo 2021]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID19210005\\_eng.pdf?sequence=32&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID19210005_eng.pdf?sequence=32&isAllowed=y).