

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Debilidad adquirida en UCI: diagnóstico clínico al alta y pronóstico a largo plazo



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Ana García de Alaiz

Tutora: Laura Amado-Rodríguez

ABREVIATURAS

- UCI: unidad de cuidados intensivos
- ICUAW: *Intensive Care Unit-Acquired Weakness* (Debilidad muscular adquirida en la UCI)
- MRC: *Muscle Research Council* (Consejo de Investigación Médica)
- HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (Calidad de vida relacionada con la salud)
- DASI: *Duke Activity Status Index* (Índice de capacidad funcional de Duke)
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
- PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reacción en cadena de la polimerasa)
- HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno
- PaCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre arterial
- PaO₂: presión parcial de O₂ en sangre arterial
- PaFi: ratio entre PaO₂ y FiO₂
- PEEP: *Positive End-Expiratory Pressure* (presión positiva al final de la espiración)

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	8
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

Introducción: Un 40-46% de pacientes que ingresan en la UCI desarrollan debilidad muscular adquirida en UCI (ICUAW). Esta entidad conlleva una importante discapacidad física y funcional, y puede persistir a lo largo del tiempo. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, aunque no existen criterios claros establecidos.

Objetivos: Evaluar la validez del diagnóstico clínico de ICUAW como indicador fiable de incapacidad funcional muscular a largo plazo en supervivientes de UCI e identificar variables que contribuyan a su desarrollo.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional en una cohorte de pacientes críticos supervivientes a su estancia hospitalaria. Se realizó seguimiento a 3 y 6 meses tras el alta hospitalaria en los pacientes reclutados, para la realización de test funcionales relacionados con la capacidad muscular. Se recogió retrospectivamente el diagnóstico clínico de ICUAW al alta, con el objetivo de identificar dos grupos: con y sin debilidad muscular.

Resultados: Se completó seguimiento y recogida de datos en 89 supervivientes que estuvieron ingresados en la UCI por SARS-CoV-2. Los pacientes con ICUAW al alta hospitalaria presentaron peores resultados en fuerza muscular y capacidad funcional a 3 meses del alta, en comparación con los pacientes sin ICUAW, pero no a 6 meses. El diagnóstico de ICUAW al alta se asoció a una estancia hospitalaria más prolongada y más tiempo de ventilación mecánica. Se identificaron dos grupos de pacientes en función de su evolución a largo plazo. Pacientes con debilidad persistente y con recuperación funcional resultaron ser básicamente comparables y presentaron similar evolución durante su estancia hospitalaria. El diagnóstico clínico de ICUAW no identificó correctamente a todos los pacientes con debilidad persistente.

Conclusiones: El diagnóstico clínico de ICUAW no permite identificar los pacientes con una afectación funcional persistente como consecuencia de la patología crítica. La situación funcional al alta en supervivientes de UCI se relaciona globalmente con la gravedad del proceso de base, mientras que individuos con una mayor susceptibilidad al desarrollo de secuelas musculares a largo plazo podrían desarrollar estas alteraciones incluso tras pocos días de ventilación mecánica.

Palabras clave: síndrome post-UCI, ICUAW, diagnóstico, debilidad persistente

ABSTRACT

Introduction: 40-46% of patients admitted to the ICU develop ICU-acquired muscle weakness (ICUAW). This entity entails significant physical and functional disability, and can persist over time. Its diagnosis is based on clinical evaluation, although there are no clear established criteria.

Objectives: To evaluate the validity of the clinical diagnosis of ICUAW as a reliable indicator of long-term muscular functional disability in ICU survivors and to identify variables that contribute to its development.

Material and methods: Prospective observational study in a cohort of critically ill patients who survived their hospital stay. Follow-up was performed at 3 and 6 months after hospital discharge in the recruited patients, to perform functional tests related to muscle capacity. The clinical diagnosis of ICUAW at discharge was collected retrospectively, with the aim of identifying two groups: with and without muscle weakness.

Results: Follow-up and data collection were completed on 89 survivors who were admitted to the ICU due to SARS-CoV-2. Patients with ICUAW at hospital discharge presented worse results in muscle strength and functional capacity at 3 months after discharge, compared to patients without ICUAW, but not at 6 months. The diagnosis of ICUAW at discharge was associated with a longer hospital stay and more time on mechanical ventilation. Two groups of patients were identified based on their long-term evolution. Patients with persistent weakness and with functional recovery were found to be comparable at baseline and presented similar evolution during their hospital stay. The clinical diagnosis of ICUAW did not correctly identify patients with persistent weakness.

Conclusions: The clinical diagnosis of ICUAW does not allow the identification of patients with persistent functional impairment as a consequence of critical illness. The functional status at discharge in ICU survivors is globally related to the severity of the underlying process, while individuals with greater susceptibility to the development of long-term muscle sequelae could develop these changes even after a few days of mechanical ventilation.

Keywords: post-ICU syndrome, ICUAW, diagnosis, persistent weakness

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El paciente crítico

El paciente crítico es aquel que presenta o tiene un riesgo inminente de desarrollar una disfunción orgánica aguda y requiere su ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) para su monitorización y tratamiento. Si bien es cierto que muchos se encuentran en una situación que amenaza la vida, con el correcto soporte es posible su supervivencia (1).

Entre las causas más frecuentes de ingreso en la UCI se encuentran la insuficiencia respiratoria, el infarto agudo de miocardio, el ictus, los procedimientos cardiovasculares percutáneos y la sepsis (2), siendo esta última la más prevalente (3).

En el soporte de estos pacientes existen tres pilares fundamentales: la ventilación, la fluidoterapia y el uso de fármacos vasoactivos (1). Referente a la ventilación mecánica, sus principales indicaciones son el fallo respiratorio, el fallo circulatorio o la necesidad de mantener aislada la vida aérea. Pese a ser una técnica fundamental en el soporte del paciente crítico, la ventilación mecánica no está exenta de riesgos, ya que su uso prolongado puede conllevar un incremento de la mortalidad, de la estancia en la UCI y está relacionada con la aparición del síndrome post-UCI (4).

1.2. El síndrome post-UCI

Un alto porcentaje de pacientes que sobreviven a su estancia en la UCI (64% a los 3 meses y 56% a los 12 meses) experimentan una importante discapacidad funcional y neurológica, lo que se conoce como síndrome post-UCI (5). La discapacidad funcional está presente en un 25-80%, y se debe principalmente a la debilidad muscular adquirida en la UCI (6) (*Intensive Care Unit-acquired weakness, ICUAW*). En relación a la discapacidad neurológica, un 30-80% de los

pacientes sufren deterioro cognitivo, como trastornos de la memoria, de la concentración o del lenguaje, y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad, depresión o síndrome del estrés postraumático pueden estar presentes en un 8-57% (6). Además de estas secuelas, asimismo pueden presentar alteraciones de la función pulmonar, estenosis traqueal, disfunción de las cuerdas vocales y endocrinopatías (7).

Estas morbilidades no siempre son reversibles, pueden persistir durante años y empeorar la calidad de vida de estos pacientes, además de afectar de forma indirecta a sus cuidadores (7).

Su aparición depende en gran medida de los factores de riesgo que presente el paciente. Serán más notables cuanto mayor sea su edad, la severidad de la enfermedad, su estancia en la UCI y cuantas más comorbilidades de base padezca (7,8).

Entre los mecanismos moleculares implicados se encuentran la inflamación sistémica y la activación de la senescencia, entre las que existe un *feedback* positivo, y respuesta integrada al estrés, relacionada con el daño pulmonar agudo y la ventilación mecánica (9).

1.3. La debilidad muscular adquirida en UCI

La debilidad muscular adquirida en la UCI o ICUAW (*Intensive Care Unit-Acquired Weakness*) por sus siglas en inglés, es una entidad en la que pacientes que han estado ingresados en la UCI experimentan una pérdida de masa muscular y de fuerza, causadas por una polineuropatía y/o una miopatía, en ausencia de otra etiología posible (10).

En la polineuropatía se observa una degeneración axonal de los nervios, cuya principal causa se cree que es un defecto en la despolarización de la membrana debido a alteraciones microvasculares. Por otro lado, la miopatía está caracterizada por una disfunción del músculo

esquelético, como consecuencia de un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la miosina (11,12).

La ICUAW tiene una incidencia del 40-46%, aunque puede variar dependiendo de la población estudiada. Está presente en un 60% de pacientes que han sufrido distrés respiratorio agudo. Además, su incidencia también está relacionada con el uso prolongado de la ventilación mecánica, ya que la desarrollaron un 25-65% de los pacientes ventilados durante 5-7 días, frente a un 67% de los que habían sido ventilados durante más de 10 días (13).

Numerosos factores de riesgo están relacionados con su desarrollo, como la edad del paciente, sus comorbilidades, su reserva muscular, el tiempo de estancia en la UCI y las complicaciones derivadas de la misma (uso prolongado de la ventilación mecánica, bloqueo neuromuscular con fármacos, entre otros) o la gravedad de la enfermedad crítica (11,14).

Estos pacientes experimentan una debilidad muscular generalizada, que afecta principalmente a los músculos de las extremidades y a la musculatura respiratoria, mientras que la musculatura facial y ocular suele estar preservada (10,13). En las pruebas electrofisiológicas se observa una disminución de los potenciales de acción de músculos y nervios, con una velocidad de conducción nerviosa normal o disminuida y con una propiocepción alterada. En la histología se aprecia una neuropatía axonal y una atrofia muscular (11).

Esta debilidad muscular conlleva numerosas secuelas, entre las que se encuentran mayor mortalidad tanto en la UCI como en el periodo temprano post-UCI y una notable discapacidad física, que supone un empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes (15). Además, el pronóstico de esta entidad resulta también incierto, existiendo pacientes que se recuperan completamente frente a otros que presentan debilidad persistente. Se considera que la capacidad de recuperación de estos enfermos alcanza su meseta a los 6 meses del alta de UCI.

En su recuperación se especula que juega un papel fundamental la rehabilitación, que debe comenzar en la UCI y continuar tras su salida (16), si bien ningún ensayo clínico ha demostrado beneficios claros de esta intervención.

1.4. El diagnóstico clínico de la debilidad en UCI

El diagnóstico de la ICUAW es principalmente clínico, aunque existe otra serie de pruebas como estudios electrofisiológicos, el estudio histológico de músculos y nervios, y pruebas de imagen (10), que no se realizan de manera rutinaria en las UCIs.

En cuanto a la evaluación clínica, lo primero es identificar que el paciente presenta debilidad generalizada y excluir causas extrínsecas a la enfermedad crítica, para ello es necesario conocer los antecedentes médicos del paciente (enfermedades neurológicas o musculares previas) (10). Para la evaluación de la fuerza muscular se suele emplear la escala MRC y el dinamómetro (10,13), ambos requieren que el paciente esté despierto y cooperativo. También se utilizan pruebas como la distancia recorrida en 6 minutos (14) y la prueba sit-to-stand, además de cuestionarios como el HRQoL (7) o el Índice de capacidad funcional de Duke (DASI).

Los estudios electrofisiológicos incluyen estudios de conducción nerviosa, electromiografía con aguja y test de la unión neuromuscular. Permiten diferenciar entre miopatía y polineuropatía, no obstante, para su realización es necesario equipamiento y personal especializado, y los resultados pueden ser poco fiables si existe edema tisular, diferencias en la temperatura de los miembros, interferencias eléctricas o en ausencia de contracción voluntaria del músculo (10).

Otro método diagnóstico es la biopsia, tanto nerviosa como muscular, aunque su indicación todavía no está claramente establecida (10,14).

También se emplean pruebas de imagen como los ultrasonidos o la tomografía computarizada (14), para evaluar el grosor de músculos como el bíceps o el cuádriceps (10). Por último, se han analizado distintos biomarcadores como la creatin quinasa o los niveles plasmáticos de neurofilamentos, pero todavía no están validados para el diagnóstico de ICUAW (13).

A pesar de las numerosas pruebas que se realizan, el diagnóstico de la ICUAW no es sencillo, dado que no hay unos criterios claros definidos (10).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La hipótesis del presente trabajo es que el diagnóstico de debilidad adquirida en UCI basado en criterios clínicos no identifica con precisión aquellos supervivientes que presentan esta secuela de manera persistente a largo plazo.

2.2. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar la validez del diagnóstico clínico de ICUAW al alta como indicador de capacidad funcional a largo plazo en supervivientes de UCI. Se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar y recoger la variable diagnóstico clínico de ICUAW en una cohorte de supervivientes de UCI mediante la revisión de los informes de alta en la historia clínica electrónica.
2. Evaluar el rendimiento muscular a largo plazo en una cohorte de pacientes críticos supervivientes a su estancia hospitalaria con y sin diagnóstico clínico de debilidad adquirida en UCI.
3. Identificar pacientes con debilidad persistente a largo plazo y evaluar en este grupo la utilidad del diagnóstico clínico de ICUAW.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias. El consentimiento informado fue tomado de cada paciente o pariente más cercano. En este estudio fueron incluidos todos los pacientes ingresados consecutivamente por síndrome de distrés respiratorio secundario a COVID-19 entre marzo de 2020 y febrero de 2022, supervivientes a su estancia en UCI y con seguimiento a 3 y 6 meses tras el alta de UCI. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, órdenes de no resucitación, estado terminal del paciente o negación a participar en el estudio. Los datos analíticos y clínicos fueron recogidos durante la estancia en UCI y en planta del HUCA y, 3 y 6 meses después del alta hospitalaria.

3.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico, que incluyó la revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica para identificar la variable principal del presente trabajo: el diagnóstico de ICUAW basado en criterios clínicos. Los informes clínicos revisados procedían de los servicios de enfermería, fisioterapia o medicina (incluyendo informes de alta hospitalaria y de atención primaria).

Algunos de los datos recogidos fueron: la presencia de ICUAW al alta de la UCI, alteraciones en la escala de Barthel tanto al alta de la UCI como al alta de planta, necesidad de rehabilitación durante la estancia en UCI y hospitalización, nuevos diagnósticos de patologías crónicas y nuevas cirugías tras el alta de hospitalización, nuevos ingresos y su causa, la incorporación a la actividad laboral tras el ingreso y la recuperación posterior.

Diagnóstico de ICUAW

El diagnóstico de ICUAW se determinó en los pacientes en cuyos informes aparecían las definiciones: polineuropatía o miopatía del paciente crítico, debilidad muscular, debilidad generalizada o pérdida de fuerza en relación con su estancia en la unidad de críticos, sin que hubiera otra causa que justificase esa situación clínica.

Alteraciones en la escala de Barthel

Se consideraron alteraciones en la escala de Barthel resultados por debajo de 95-100 puntos.

Incorporación laboral tras el ingreso

Este dato se recogió de informes en los que el paciente lo mencionaba explícitamente o buscando en la plataforma de atención primaria si habían sido dados de alta.

Recuperación

Se consideró que el paciente se había recuperado de la ICUAW cuando expresaba haber vuelto a realizar la actividad física habitual previa al ingreso.

Otras variables cualitativas y cuantitativas empleadas en el presente trabajo fueron recogidas de manera prospectiva con anterioridad. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Sexo.
- Fragilidad, medida con la Escala Clínica de Fragilidad.
- Factores de riesgo cardiovascular.
- Comorbilidades previas.
- Necesidad de intubación, pronó, reintubación y traqueostomía.

- Uso de corticoesteroides, fármacos vasoactivos o fármacos bloqueantes neuromusculares al ingreso y durante la estancia hospitalaria.
- Aparición de delirium en UCI.
- Edad del paciente.
- IMC.
- Variables relacionadas con la ventilación mecánica y el intercambio de gases.
- Marcadores de inflamación y variables analíticas (función renal, hemograma, etc.).
- Días de estancia en UCI y días de estancia hospitalaria (en planta).
- Variables relacionadas con la debilidad: la prueba *sit to stand*, la fuerza de agarre manual (*hand-grip*) medida con el dinamómetro en kilogramos, la ecografía del área transversa del recto femoral y el cuestionario DASI, todas recogidas tanto a los 3 meses del ingreso (primer seguimiento) como a los 6 meses tras el alta de UCI (segundo seguimiento). Además, también se recogió el DASI premórbido como indicativo de la situación basal del paciente, y el área transversal del cuádriceps al ingreso. El DASI delta se calculó restando el DASI premórbido menos el DASI a los 6 meses.

3.2. Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico) o como número de casos (porcentaje). Las variables se compararon entre grupos mediante pruebas estadísticas no paramétricas, dada la ausencia de normalidad en la muestra. En el caso de las variables cuantitativas se escogió el test "U de Mann-Whitney" y, para las comparaciones con variables categóricas se utilizó el test de Fisher.

Para identificar factores de riesgo para el diagnóstico clínico de ICUAW, se realizó un modelo de regresión logística en el que los resultados se presentaron como Odds Ratio (OR), un intervalo de confianza del 95% y p-valor. Se realizó un análisis de clases latentes incluyendo las variables relacionadas con la fuerza muscular a lo largo del seguimiento con el objetivo de clasificar a los pacientes de acuerdo con su pronóstico a largo plazo (recuperación *versus* debilidad persistente). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa R, versión 4.3.0.

4. RESULTADOS

Se realizó seguimiento en 89 pacientes (24.42 % mujeres, 64 [57-71] años) que se incluyeron en el análisis de este trabajo. El 61.80 % (n=55) de la muestra fue diagnosticado al alta hospitalaria de debilidad muscular adquirida en UCI. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 1.

4.1. Comparación entre los grupos de diagnóstico clínico de debilidad al alta hospitalaria

Se realizaron comparaciones univariantes entre aquellos pacientes con y sin diagnóstico clínico al alta de debilidad adquirida en UCI (Tabla 1). No se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a edad, sexo o comorbilidades previas. Los pacientes con diagnóstico clínico de debilidad muscular estuvieron más días conectados a ventilación mecánica, con una mediana de 14 días [9-27], frente a los pacientes sin debilidad que estuvieron una mediana de 7 días [3.25-11]. Ningún paciente ingresado en UCI sin requerir ventilación mecánica fue diagnosticado al alta de ICUAW. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, un mayor porcentaje de pacientes con debilidad requirió soporte farmacológico vasoactivo y reintubación. Además, este grupo presentó con más frecuencia delirio durante su estancia en UCI (25.84% vs 34.54%, $p=0.014$). Tanto la estancia en UCI como hospitalaria resultaron significativamente más prolongadas en el grupo con debilidad, con una mediana de 19 días [10.5 - 31.5] en UCI y 37 días [23 - 53.5] en planta, en comparación con los pacientes sin debilidad, con una mediana de 9.5 días [6 - 13] y 19 días [16 - 27], respectivamente. Estos resultados sugieren que la debilidad muscular puede estar asociada con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva y una mayor gravedad del proceso de base.

Tabla 1. Características de la muestra y comparación entre grupos de diagnóstico clínico.

	Global n= 89 (%)	Con debilidad al alta n= 55 (61.79%)	Sin debilidad al alta n= 34 (38.20%)	Valor p
Sexo				0.319
Hombres	68 (76.4)	44 (80%)	24 (70.58%)	
Mujeres	21 (23.59)	11 (20%)	10 (29.41%)	
Edad	64 (57-71)	66 (57-71)	62.5 (57 - 70.75)	0.758
Clinical Frailty Score				0.113
1	1 (1.12)	1 (1.81)	0 (0)	
2	19 (21.34)	14 (25.45)	5 (14.70)	
3	51 (57.30)	32 (58.18)	19 (55.88)	
4	14 (15.73)	8 (14.54)	6 (17.64)	
5	3 (3.37)	0 (0)	3 (8.82)	
6	1 (1.12)	0 (0)	1 (2.94)	
HTA	51 (57.30)	31 (56.36)	20 (58.82)	1
DM	18 (20.22)	11 (20)	7 (20.58)	1
Dislipemia	39 (43.82)	22 (40)	17 (50)	0.386
IMC	29.1 (25.62- 32.7)	29.65 (27.02 - 33.02)	28.71 (25.21 - 31.08)	0.132
EPOC	7 (7.86)	4 (7.27)	3 (8.82)	1
IRC	2 (2.24)	1 (1.81)	1 (2.94)	1
Tratamientos en UCI				
Intubación	82 (92.13)	55 (100)	27 (79.51)	0.006
Fármacos vasoactivos	48 (53.93)	34 (61.81)	14 (41.17)	0.08
Bloqueantes neuromusculares	33 (37.07)	23 (41.81)	10 (29.41)	0.267
Prono	54 (60.67)	40 (72.72)	14 (41.17)	0.01
Corticoesteroides	34 (38.20)	20 (36.36)	14 (41.17)	0.661
Reintubación	20 (22.47)	16 (29.09)	4 (11.76)	0.07
Evolución en UCI				
Delirium en UCI	23 (25.84)	19 (34.54)	4 (11.76)	0.014
Días estancia UCI	13 (9 - 20)	19 (10.5 - 31.5)	9.5 (6 - 13)	<0.001
Días estancia hospitalaria	28 (19 - 42)	37 (23 - 53.5)	19 (16 - 27)	<0.001
pH al ingreso	7.39 (7.34 - 7.44)	7.39 (7.34 - 7.42)	7.4 (7.33 - 7.45)	0.614
Creatinina	0.74 (0.6 - 1)	0.77 (0.62 - 1.04)	0.72 (0.59 - 0.99)	0.886
Lactato al ingreso	1.1 (0.8 - 1.4)	1.1 (0.83 - 1.4)	1 (0.8 - 1.4)	0.913

	Global n= 89 (%)	Con debilidad al alta n= 55 (61.79%)	Sin debilidad al alta n= 34 (38.20%)	Valor p
Parámetros ventilación mecánica				
Días de ventilación mecánica	11 (6 - 17)	14 (9 - 27)	7 (3.25 - 11)	<0.001
FiO2 al ingreso	0.5 (0.4 - 0.6)	0.5 (0.4 - 0.6)	0.48 (0.37 - 0.58)	0.324
PaCO2 al ingreso	42.2 (38.48 - 45.83)	42.9 (38.9 - 46.75)	40.1 (36.8 - 44.3)	0.074
Volumen tidal	480 (444.5 - 500)	480 (445 - 500)	480 (430 - 500)	0.926
Presión meseta	24 (22 - 28)	24.5 (21.75 - 28)	24 (22.5 - 27.25)	0.892
PEEP	12 (10 - 14)	12 (10 - 14)	12 (10 - 14)	0.28
RR al ingreso	18 (16 - 20)	18 (16 - 20)	17.5 (16 - 18)	0.435
Presión de distensión	13.5 (10 - 14)	13 (10 - 14)	13.5 (10.25 - 15)	0.927
Compliancia	35.77 (30.8 - 45.74)	36.86 (31.75 - 45.87)	35.77 (30.16 - 45.34)	0.685
Marcadores de inflamación				
IL-6 al ingreso	108.5 (21.75 - 244.75)	131 (16 - 222)	79 (25 - 259)	0.865
Ferritina al ingreso	1106 (803.25 - 1637.75)	1093.5 (801.75 - 1493)	1128 (906 - 2278)	0.46
Leucocitos al ingreso	8020 (5630 - 10760)	8130 (6590 - 11790)	7495 (4642.5 - 10350)	0.222
Linfocitos al ingreso	650 (550 - 900)	640 (560 - 895)	675 (532.5 - 895)	0.97
Datos posteriores al alta hospitalaria				
Nuevos ingresos				0.502
No ingreso	54 (60.67)	34 (61.81)	20 (58.82)	
Un ingreso	21 (23.59)	11 (20)	10 (29.41)	
Más de un ingreso	14 (15.73)	10 (18.18)	4 (11.76)	
Nuevos diagnósticos	33 (37.07)	22 (40)	11 (32.35)	0.506
Nuevas cirugías	27 (30.33)	17 (30.90)	10 (29.41)	1
Actividad laboral				0.909
Permanece de baja	5 (5.61)	3 (5.45)	2 (5.88)	
Vuelve al trabajo	27 (30.33)	14 (25.45)	13 (38.23)	
Jubilado	38 (42.69)	27 (49.09)	11 (32.35)	
En paro	2 (2.24)	1 (1.81)	1 (2.94)	
Institucionalizado	3 (3.37)	1 (1.81)	2 (5.88)	

	Global n= 89 (%)	Con debilidad al alta n= 55 (61.79%)	Sin debilidad al alta n= 34 (38.20%)	Valor p
Indicadores fuerza muscular				
DASI premórbido	45.45 (39.45-52.2)	45.45 (39.08 - 52.2)	45.45 (40.2 - 52.95)	0.883
Área transversal del cuádriceps al ingreso	2.34 (1.90-3.00)	2.35 (1.82-2.98)	2.33 (2.08-3.16)	0.901
DASI 3 meses	31.83 (16.92-40.20)	26.95 (12.45 - 40.2)	32.95 (26.95 - 40.2)	0.364
Sit-to-stand 3 meses	14.62 (11.07-19.03)	16.06 (13.1 - 21.54)	12.86 (10.14 - 16.46)	0.041
Fuerza hand-grip a 3 meses	26.20 (21.30-34.30)	25.75 (19.75 - 31.32)	26.9 (23.45 - 37.7)	0.038
Área transversal del cuádriceps a 3 meses	2.25 (1.63-3.00)	1.98 (1.55 - 3.2)	2.73 (2.43 - 2.97)	0.23
DASI 6 meses	34.95 (24.20-46.20)	35.83 (22.7 - 45.67)	34.7 (24.95 - 46.2)	0.843
Sit-to-stand 6 meses	12.08 (9.86-16.86)	13.29 (10.46 - 16.93)	11.46 (9.2 - 16.21)	0.143
Fuerza hand-grip a 6 meses	31.60 (22.80-37.40)	30.25 (22.73 - 35.08)	33.4 (22.9 - 39.7)	0.195
Área transversal del cuádriceps a 6 meses	2.35 (1.85-2.84)	2.28 (1.79 - 2.79)	2.43 (2.1 - 2.95)	0.226
DASI delta	7.50 (0.00-18.50)	5.48 (0 - 16.25)	7.5 (0 - 19.5)	0.471
Barthel alterado al alta de UCI	69 (77.52)	50 (90.90)	19 (55.88)	0.001
Barthel alterado al alta hospitalaria	48 (53.93)	37 (67.27)	11 (32.35)	<0.001
Rehabilitación postUCI	61 (68.53)	50 (90.90)	11 (32.35)	<0.001

La puntuación obtenida en el DASI tanto premórbido, como en los seguimientos a 3 y 6 meses del alta, fue similar entre los grupos con y sin diagnóstico clínico de ICUAW (Figura 1). La escala Barthel al alta de UCI y hospitalaria resultó alterada en mayor proporción en el grupo de pacientes con debilidad muscular; asimismo, un mayor porcentaje de pacientes con ICUAW requirió rehabilitación durante su estancia en UCI (90.90%) en comparación con los pacientes

sin ICUAW (32.35%). Estos resultados indican que el diagnóstico de debilidad muscular tuvo un impacto significativo en la funcionalidad y la necesidad de rehabilitación de los pacientes.

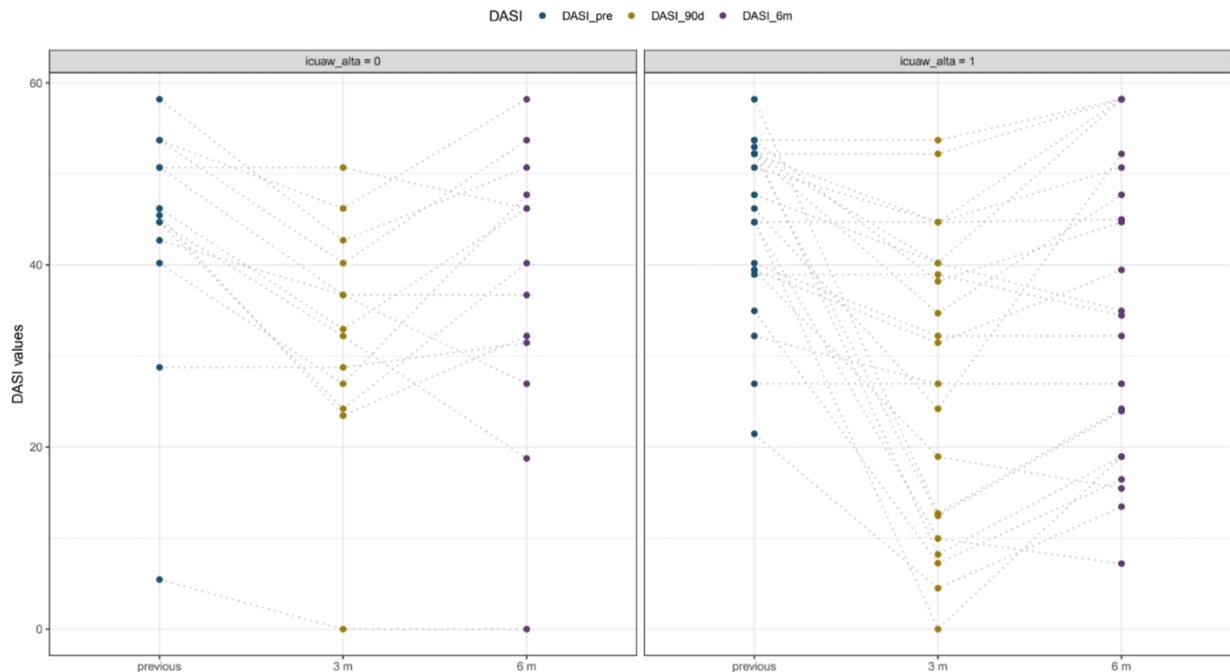


Figura 1. Comparación del DASI entre grupos de diagnóstico clínico. La figura muestra los resultados del DASI en los pacientes sin debilidad muscular (ICUAW = 0) y los pacientes con debilidad muscular (ICUAW = 1) a lo largo del seguimiento y a partir del valor premórbido.

En cuanto a las pruebas funcionales durante el seguimiento a largo plazo, el grupo con diagnóstico de ICUAW presentó tiempos más prolongados en el test *sit-to-stand* a 3 meses y una menor fuerza medida con *hand-grip* también a 3 meses. Estas diferencias estadísticamente significativas no se observaron en las mismas pruebas funcionales evaluadas a los 6 meses del alta.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a nuevos diagnósticos y nuevas cirugías tras el alta hospitalaria, durante el seguimiento a largo plazo.

4.2. Factores de riesgo de diagnóstico clínico de debilidad adquirida en UCI

Se realizó un modelo de regresión logística ajustando por edad, gravedad del episodio (oxigenación, pronó y tratamiento vasoactivo), tratamiento con bloqueantes neuromusculares y tratamiento crónico con estatina, en el que los días de ventilación mecánica y el tratamiento con corticoides se asociaron con el diagnóstico clínico de ICUAW al alta (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo de diagnóstico clínico de debilidad adquirida en UCI. Odds Ratio (OR).

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza (95%)	p valor
Edad	0.99	0.94-1.05	0.76
Estatina crónica	1.32	0.35-5.39	0.68
Pronó	2.32	0.64-8.52	0.19
Bloqueo neuromuscular	0.30	0.06-1.28	0.11
Oxigenación	0.99	0.98-1.01	0.19
Soporte vasoactivo	1.77	0.82-3.97	0.15
Días de ventilación	1.22	1.08-1.45	0.006
Sin tratamiento con corticoides	0.15	0.03-0.67	0.01

4.3. Identificación de pacientes con debilidad persistente

Se realizó un análisis de clases latentes incluyendo en el modelo variables relacionadas con la fuerza muscular en los seguimientos, así como las puntuaciones DASI obtenidas tanto basal como en los seguimientos, para tratar de identificar dos clases con diferente evolución a largo plazo (Figura 2).

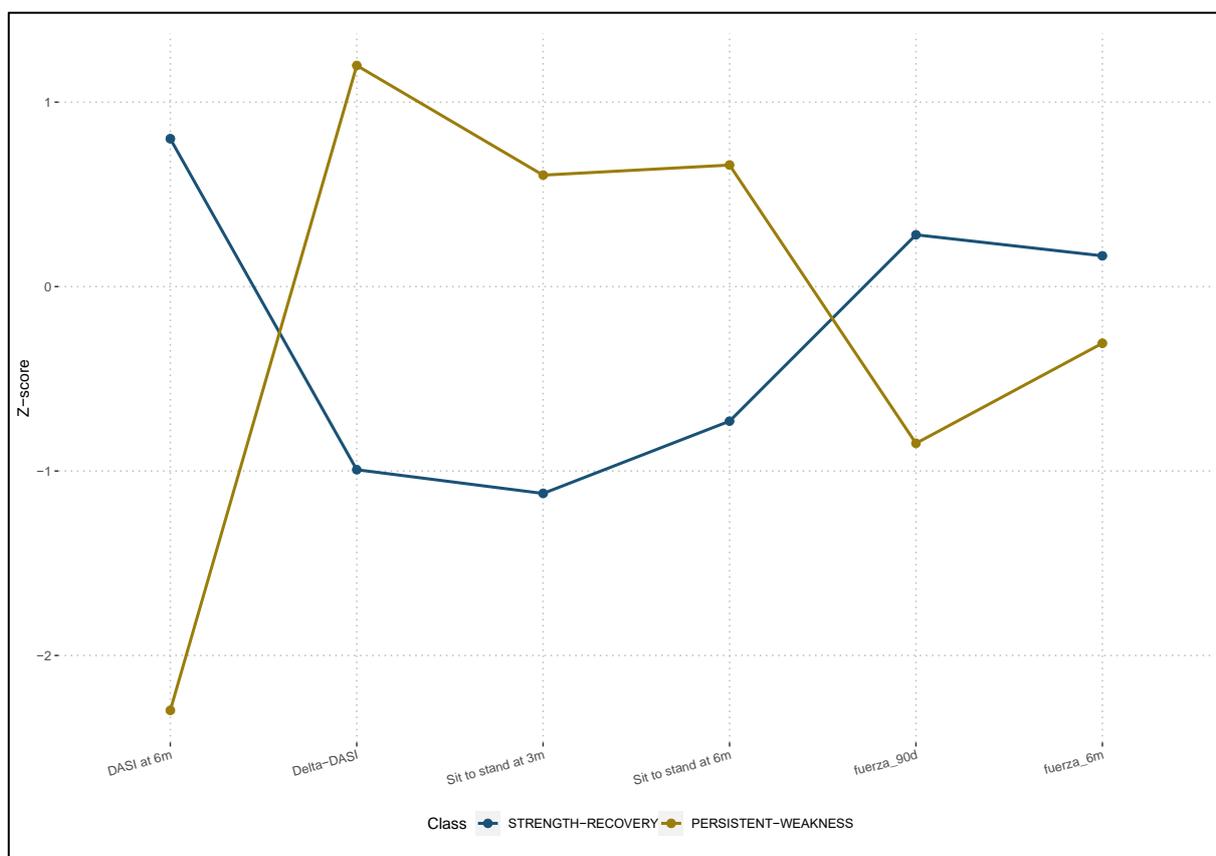


Figura 2. Modelo de clases latentes. La figura muestra las variables incluidas en el modelo y su contribución a cada clase.

La comparación entre clases permitió identificar pacientes con “recuperación de fuerza” (n=61) y pacientes con “debilidad persistente” (n=28). Estos dos grupos presentaron

características clínicas y evolución en UCI similares, pese a mostrar diferencias en la evolución de las variables relacionadas con la fuerza muscular (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre clases recuperación y debilidad persistente.

	Recuperación n = 61 (68.53%)	Debilidad persistente n = 28 (31.46%)	Valor p
Sexo			1
Hombres	47 (77.04)	21 (75)	
Mujeres	14 (22.95)	7 (25)	
Edad	63 (57 – 69)	67 (58.5 - 75)	0.162
Clinical Frailty Score			0.637
1	1 (1.63)	0 (0)	
2	14 (22.95)	5 (17.85)	
3	33 (54.09)	18 (64.28)	
4	11 (18.03)	3 (10.71)	
5	2 (3.27)	1 (3.57)	
6	0 (0)	1 (3.57)	
HTA	34 (55.73)	17 (60.71)	0.818
DM	11 (18.03)	7 (25)	0.571
Dislipemia	27 (44.26)	12 (42.85)	1
IMC	29.1 (25.61 - 32.7)	29.01 (26.68 - 32.93)	0.571
EPOC	5 (8.19)	2 (7.14)	1
IRC	2 (3.27)	0 (0)	1
Delirium	16 (26.22)	8 (28.57)	0.803
Tratamientos en UCI			
Intubación	57 (93.44)	25 (89.28)	0.674
Fármacos vasoactivos	41 (67.21)	20 (71.42)	0.804
Bloqueantes neuromusculares	22 (36.06)	11 (39.28)	0.816
Prono	34 (55.73)	15 (53.57)	1
Corticoesteroides	22 (36.06)	12 (42.85)	0.64
Reintubación	15 (24.59)	5 (17.85)	0.59
Evolución en UCI			
Delirium en UCI	16 (26.22)	8 (28.57)	0.803
Días estancia UCI	12 (9 - 20)	14.5 (8.75 - 20.75)	0.677
Días estancia hospitalaria	29 (18 - 38)	28 (21.75 - 52)	0.269
pH al ingreso	7.4 (7.34 - 7.44)	7.38 (7.34 - 7.39)	0.161
Lactato al ingreso	1.1 (0.8 - 1.4)	1.2 (0.8 - 1.55)	0.814
Creatinina	0.74 (0.64 - 0.99)	0.76 (0.58 - 1.1)	0.773

	Recuperación n = 61 (68.53%)	Debilidad persistente n = 28 (31.46%)	Valor p
Parámetros ventilación mecánica			
Días de ventilación mecánica	10 (6 - 17)	13 (8.5 - 17)	0.479
FiO2 al ingreso	0.45 (0.4 - 0.6)	0.5 (0.35 - 0.6)	0.914
PCO2 al ingreso	42 (38.5 - 46.6)	42.7 (38.05 - 44.35)	0.870
Volumen tidal	480 (447 - 500)	480 (430 - 500)	0.431
Presión meseta	24 (22 - 28)	24 (21 - 28)	0.613
PEEP	12 (10 - 14)	11 (10 - 14)	0.994
RR al ingreso	18 (16 - 20)	18 (16 - 22.5)	0.414
Presión de distensión	14 (10 - 15)	12 (10 - 14)	0.393
Compliancia	35.71 (30.62 - 45.45)	38 (34.29 - 48)	0.582
Marcadores de inflamación			
IL-6 al ingreso	115 (22 - 242)	65.5 (15.25 - 194)	0.406
Ferritina al ingreso	1151 (905 - 1673)	864.5 (718.25 - 1320.5)	0.075
Leucocitos al ingreso	8130 (5630 - 10380)	7080 (5575 - 11225)	0,4852
Linfocitos al ingreso	630 (530 - 900)	690 (607.5 - 897.5)	0,3744
Datos posteriores al alta hospitalaria			
Nuevos ingresos	22 (36.06)	13 (46.42)	0.273
Nuevos diagnósticos	20 (32.78)	13 (46.42)	0.244
Nuevas cirugías	17 (27.86)	10 (35.71)	0.467
Actividad laboral*			0.045
Permanece de baja	2 (3.2%)	3 (10.71%)	
Vuelve al trabajo	22 (36.06%)	5 (17.85%)	
Jubilado	17 (27.86%)	11 (39.28%)	
En paro	0	2 (7.14%)	
Institucionalizado	2 (3.2%)	1 (3.57%)	
Indicadores de fuerza muscular			
Diagnóstico clínico de ICUAW al alta	38 (62.29)	17 (60.71)	1
DASI premórbido	47.7 (40.2 - 52.2)	44.7 (34.95 - 51.83)	0.164
Área transversal del cuádriceps al ingreso			
DASI 3 meses	38.2 (28.75 - 44.7)	9.95 (5.45 - 16.25)	<0.001
Sit-to-stand 3 meses	13.3 (10.08 - 16.23)	22.76 (17.59 - 33.12)	<0.001
Fuerza hand-grip a 3 meses	29.5 (23.75 - 35.53)	23.2 (18.7 - 25.65)	<0.001
Área transversal del cuádriceps a 3 meses	2.68 (1.61 - 3.05)	1.98 (1.64 - 2.37)	0.252
DASI 6 meses	44.7 (34.95 - 50.7)	18.32 (13.45 - 24.2)	<0.001
Sit-to-stand 6 meses	11.46 (9.2 - 13.92)	17.66 (13.82 - 20.46)	<0.001
Fuerza hand-grip a 6 meses	34.3 (23.3 - 39)	27 (22.53 - 31.15)	0.01
Área transversal del cuádriceps a 6 meses	2.38 (1.91 - 2.74)	2.17 (1.77 - 3.18)	1
DASI delta	0 (0 - 7.5)	24.38 (17.19 - 32.5)	<0.001

Barthel alterado al alta de UCI	48 (78.68)	21 (75)	1
Barthel alterado al alta hospitalaria	32 (52.45)	16 (57.14)	0.801
Rehabilitación post UCI	43 (70.49)	18 (64.28)	0.626

* Sólo disponibles datos de 43 (70%) pacientes del grupo de recuperación y de 22 (78.5%) pacientes del grupo de debilidad persistente.

Ambas clases presentaron valores similares de DASl premórbido, características basales y evolución en UCI. Sin embargo, la clase de debilidad persistente presentó a 3 y 6 meses una menor actividad física según puntuación en la escala DASl (Figura 3), mayor tiempo de ejecución de la prueba *sit-to-stand* y menor fuerza con el *hand-grip*, respecto a la clase de “recuperación de fuerza” (Tabla 3).

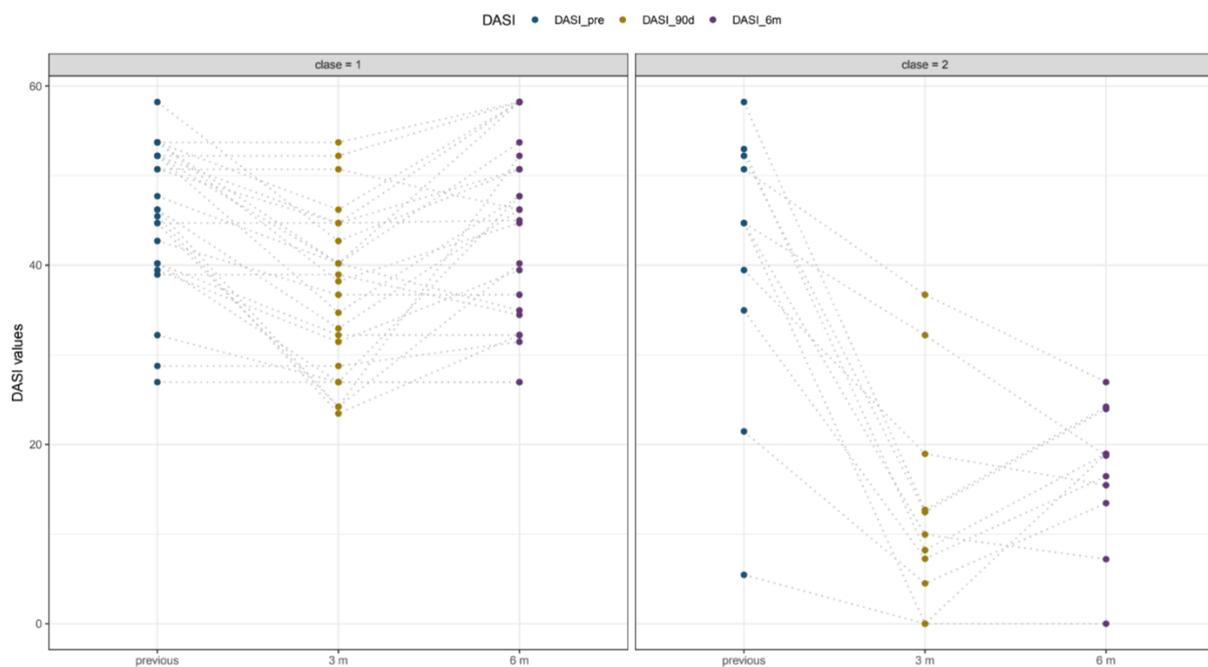


Figura 3. Comparación del DASl entre pacientes con recuperación de fuerza y pacientes con debilidad persistente. La figura muestra los resultados del DASl en los pacientes con recuperación de fuerza (clase = 1) y los pacientes con debilidad persistente (clase = 2)

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con diagnóstico de ICUAW al alta hospitalaria, en comparación con los pacientes sin ICUAW, requirieron mayor tiempo de ventilación mecánica y pronó, presentaron delirium con más frecuencia, y su estancia intraUCI y hospitalaria fue más prolongada. Además, los pacientes con debilidad al alta mostraron peores resultados en el DASI y en las pruebas de fuerza muscular (*sit-to-stand* y *hand-grip*) a los 3 meses. Sin embargo, estos dos grupos de diagnóstico clínico no mostraron diferencias en test funcionales realizados a los 6 meses del alta, lo que sugiere que el diagnóstico basado en criterios clínicos no permite distinguir aquellos pacientes con debilidad persistente de aquellos en los que se recupera la fuerza muscular. El análisis de clases latentes, realizado con el objetivo de solventar esta carencia, reveló la presencia de dos grupos distintos de pacientes: uno con debilidad persistente y otro con recuperación funcional. La subsecuente comparación entre clases descartó diferencias tanto en las características basales como en la evolución clínica, con similares tiempos de ventilación mecánica y estancias hospitalarias.

Estos resultados concuerdan con estudios previos que han relacionado la ventilación mecánica prolongada con la debilidad muscular adquirida en UCI (13,16,20). La ICUAW no solo afecta a la musculatura periférica, sino también a la musculatura respiratoria, lo que puede resultar en una mayor dependencia de la ventilación mecánica. Por otro lado, la ventilación mecánica, al requerir el uso de fármacos sedantes y bloqueantes neuromusculares, también puede contribuir al desarrollo de debilidad muscular. Respecto a los parámetros de ventilación mecánica, los resultados fueron similares en ambos grupos.

Asimismo, nuestros resultados son coherentes con estudios previos que han relacionado la duración de la estancia en UCI con el desarrollo de ICUAW (11,20). El tiempo de estancia

conlleva inmovilización, que en otros estudios también está relacionada con ICUAW (16,18). Sin embargo, en nuestra cohorte este tiempo únicamente se relaciona con el diagnóstico al alta y no con el pronóstico a largo plazo, lo que sugiere nuevamente que la gravedad del episodio tiene un impacto significativo en la situación funcional al alta, pero que son otros factores no identificados los que llevan a la debilidad persistente.

El diagnóstico de ICUAW sigue siendo un desafío debido a la falta de pruebas estandarizadas. Aunque existen diversas pruebas disponibles, como los estudios electrofisiológicos, el estudio histológico de músculos y nervios, y pruebas de imagen, el diagnóstico clínico sigue siendo fundamental (10). En nuestro estudio, se determinó el diagnóstico clínico de ICUAW en base a la presencia de distintos términos relacionados con debilidad en informes médicos, de enfermería y de fisioterapia, como polineuropatía o miopatía del paciente crítico, debilidad muscular, debilidad generalizada o pérdida de fuerza, en ausencia de otra causa de debilidad aparte de la patología crítica. La poca frecuencia con la que se realizan pruebas complementarias para el diagnóstico de la ICUAW impide aportar datos complementarios en este sentido. La incidencia de ICUAW varía en diferentes poblaciones reportadas, entre un 40-46 % y un 60 % (13)(14)(15), similar a los pacientes diagnosticados en nuestra muestra, donde la incidencia de ICUAW fue de un 61.79%.

Los pacientes diagnosticados de debilidad en nuestra muestra presentaron valores más bajos de fuerza de prensa manual y tiempos más prolongados en el test *sit-to-stand* a 3 meses, así como una escala de Barthel alterada al alta. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el DASÍ (pre-mórbido y en el seguimiento), ni en los test funcionales a 6 meses. Por otro lado, el análisis de clases latentes demostró la existencia de un grupo de pacientes que pese a presentar debilidad persistente, no eran correctamente diagnosticados de ICUAW

al alta. Es importante señalar que, si bien los grupos de diagnóstico clínico presentan una mayor gravedad de la enfermedad de base, con más necesidad de soportes vitales, mayor tasa de complicaciones (delirio) y una estancia más prolongada, las dos clases de pronóstico a largo plazo son similares en la evolución intraUCI. En este sentido, podemos concluir de nuestros resultados que el diagnóstico de debilidad muscular basado en criterios clínicos es en realidad un diagnóstico de la situación funcional al alta de UCI y un reflejo de la gravedad del proceso de base, pero no necesariamente indicador de patología muscular persistente. Este diagnóstico funcional podría de hecho enmascarar un diagnóstico correcto de debilidad persistente, de gran relevancia a largo plazo tanto por sus implicaciones clínicas como por la necesidad de ser identificado y abordado precozmente. Es importante señalar que casi un 40% de los pacientes con debilidad persistente adquirida en UCI (n=11) no fue diagnosticado de ICUAW al alta en base a criterios clínicos, lo que refuerza nuestras conclusiones.

Los pacientes con diagnóstico clínico de ICUAW requirieron en mayor porcentaje (90.90%) rehabilitación post-UCI, en comparación con los pacientes sin ICUAW (32.35%). Estos datos son similares a los reportados en un estudio previo en el que se halló que el 79% habría requerido rehabilitación tras el alta (17). Nuestros resultados sugieren que el diagnóstico clínico de debilidad muscular tiene un impacto significativo en la indicación de rehabilitación por parte del personal clínico. Sin embargo, la rehabilitación postUCI se empleó con similar frecuencia en pacientes con recuperación funcional y pacientes con debilidad persistente. Esta intervención no ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con ICUAW, lo que es coherente con nuestro resultado entre clases de recuperación. No obstante, este resultado debe ser considerado con cautela, ya que los criterios para indicar la rehabilitación postUCI no están estandarizados en nuestro centro.

El uso de glucocorticoides durante el ingreso se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de debilidad, siendo resultados similares a los de otros estudios (7,12,18,19). Los fármacos bloqueantes neuromusculares también están relacionados con el desarrollo de debilidad, el uso prolongado de los mismos puede causar debilidad generalizada persistente y dependencia de ventilación mecánica, como dijimos anteriormente y como consta en varios estudios (7,12,13,18). En nuestro estudio se observó que un mayor porcentaje de pacientes con ICUAW habían recibido tratamiento con estos fármacos, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Además, es importante destacar que puede ser un factor de confusión a la hora de diagnosticar ICUAW.

La presencia de shock, en especial el shock séptico, está asociado con la presencia de ICUAW (7,16,18). En nuestro estudio evaluamos la necesidad de fármacos vasoactivos para su tratamiento y observamos que un mayor número de pacientes con ICUAW los requirió, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La inflamación también ha sido asociada con el desarrollo de debilidad muscular adquirida en UCI (12,18,20). Aunque en nuestro estudio se analizaron distintos marcadores relacionados con la inflamación, como la IL-6, la ferritina, los leucocitos y los linfocitos, siendo los niveles de los tres primeros más altos en los pacientes con ICUAW, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es posible que esto sea debido a la complejidad y la multifactorialidad de la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Respecto a la actividad laboral, aunque las diferencias salen significativas, no es un resultado fiable, dado que no poseemos los datos de un gran número de pacientes. En otro estudio sí se encontró que la persistencia de debilidad había tenido un impacto negativo en el 33% de los pacientes, entendiendo como impacto negativo el cambio a un trabajo parcial, un tiempo

prolongado de baja o la jubilación anticipada (17). También hay que tener en cuenta que, dada la edad avanzada de la mayoría de estos pacientes, un gran porcentaje ya estaba jubilado al ingreso.

Este estudio no está exento de limitaciones. Su naturaleza observacional no permite establecer relaciones causales entre las variables, sino observar asociaciones, si bien se han tenido en consideración las posibles variables confusoras en la realización de los análisis y la interpretación de los resultados. Por otro lado, algunos datos, como los nuevos ingresos, diagnósticos y cirugías, provienen únicamente de la plataforma digital de la sanidad pública, lo que significa que los casos de pacientes atendidos en el sector privado podrían no estar incluidos. También faltan datos sobre la actividad laboral, ya que no siempre aparecían en los informes. Estos datos son relevantes sobre todo para comprender el impacto de la ICUAW en la vida de los pacientes. Dado que parte del estudio se llevó a cabo de manera retrospectiva, esto pudo ser fuente de nuevos sesgos y menos precisión en la información recopilada. Para enfrentar esta limitación, la recogida de datos de manera retrospectiva se realizó de manera independiente por dos investigadores y se llegó a consenso en caso de discordancia en las observaciones.

Hasta la fecha, este estudio constituye el único realizado en una cohorte de pacientes críticos supervivientes con estudios funcionales de rendimiento muscular en combinación con pruebas de imagen en seguimiento a largo plazo, que ha permitido la identificación de pacientes con secuelas persistentes a largo plazo. Nuestros resultados sugieren la necesidad de nuevos estudios que permitan la identificación precoz de aquellos pacientes que son susceptibles de sufrir estas alteraciones independientemente de la gravedad del proceso que los llevó a la UCI.

6. CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de debilidad adquirida en UCI mediante criterios clínicos no estandarizados no permite identificar con precisión los pacientes con una afectación funcional persistente como consecuencia de la patología crítica.
2. Si bien la situación funcional al alta en supervivientes de UCI se relaciona globalmente con la gravedad del proceso de base, la capacidad de recuperación podría relacionarse con factores intrínsecos. Así, individuos con una mayor susceptibilidad al desarrollo de secuelas musculares a largo plazo podrían desarrollar estas alteraciones incluso tras pocos días de ventilación mecánica.
3. Es necesario profundizar en el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que llevan a la debilidad muscular persistente para identificar precozmente la población en riesgo y tratar de mejorar su pronóstico a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Creteur J. The Critically Ill Patient. En: Critical Care Nephrology [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 16 de marzo de 2023]. p. 1-4.e1. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323449427000017>
2. Utilization of Intensive Care Services, 2011 #185 [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb185-Hospital-Intensive-Care-Units-2011.jsp>
3. Kr G, Ja R. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. J Innate Immun [Internet]. 2017 [citado 11 de abril de 2023];9(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697503/>
4. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. Mayo Clin Proc. septiembre de 2017;92(9):1382-400.
5. McPeake J, Mikkelsen ME. The Evolution of Post Intensive Care Syndrome: Crit Care Med. septiembre de 2018;46(9):1551-2.
6. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. Crit Care Med. febrero de 2016;44(2):381-5.
7. Herridge MS, Cameron JI, Hopkins RO. Long-Term Outcomes After Critical Illness. En: Principles of Critical Care. 4ª. Chicago, Illinois: Mc Graw Hill; p. 103-14.
8. Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. Hardin CC, editor. N Engl J Med. 9 de marzo de 2023;388(10):913-24.

9. Martín-Vicente P, López-Martínez C, Lopez-Alonso I, López-Aguilar J, Albaiceta GM, Amado-Rodríguez L. Molecular mechanisms of postintensive care syndrome. *Intensive Care Med Exp*. diciembre de 2021;9(1):58.
10. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness: *Crit Care Med*. octubre de 2009;37:S299-308.
11. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive Care Unit-acquired Weakness: Clinical Phenotypes and Molecular Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2013;187(3):238-46.
12. Batt J, Herridge M, dos Santos C. Mechanism of ICU-acquired weakness: skeletal muscle loss in critical illness. *Intensive Care Med*. diciembre de 2017;43(12):1844-6.
13. Raurell-Torredà M, Arias-Rivera S, Martí JD, Frade-Mera MJ, Zaragoza-García I, Gallart E, et al. Care and treatments related to intensive care unit-acquired muscle weakness: A cohort study. *Aust Crit Care*. septiembre de 2021;34(5):435-45.
14. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. mayo de 2015;16(2):126-36.
15. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. diciembre de 2015;19(1):274.
16. dos Santos C, Hussain SNA, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, et al. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de octubre de 2016;194(7):821-30.

17. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care*. 2013;17(3):R100.
18. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 24 de abril de 2014;370(17):1626-35.
19. Herridge MS, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Guest CB, Cook D. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;
20. Batt J, Dos Santos CC, Herridge MS. Muscle Injury During Critical Illness. *JAMA*. 16 de octubre de 2013;310(15):1569.