



Asociación entre debilidad muscular adquirida en pacientes críticamente enfermos multirresistentes: un modelo de interacción compleja; MIRANDA Trial

Association between acquired muscle weakness in critically ill patients and multi-resistant infections: a complex interaction model; MIRANDA Trial

Nancy Rubí Correa Beauregard,* Jorge López Fermín,* Jennifer Ulloa Yépez,* Manuel Martínez Rojas*

RESUMEN

Introducción: la debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (DAUCI), medida con la escala MRC, es frecuente y se asocia con desenlaces adversos. Las infecciones por patógenos multirresistentes (MDR) incrementan la complejidad clínica. **Objetivo:** describir la carga y la severidad de DAUCI, sus trayectorias tempranas y su asociación con desenlaces en una cohorte UCI con MDR. **Material y métodos:** cohorte retrospectiva monocéntrica. Se analizaron 27 pacientes con aislamiento MDR (2024). Variables: MRC al ingreso, día 3 y 5; mortalidad hospitalaria; estancia UCI; APACHE II y SOFA. DAUCI severa: MRC < 36. Para n pequeño se usaron IC95% de Clopper-Pearson, pruebas exactas/no paramétricas y tamaños de efecto (Hedges g , r biserial). **Resultados:** mediana de edad 69 años (RIC 60.5-71.0); masculino 48.1% (IC95% 28.7-68.1). Mortalidad 29.6% (8/27; IC95% 13.8-50.2). DAUCI al ingreso fue muy prevalente (MRC < 48: 96.3%; MRC < 36: 63.0%, IC95% 42.4-80.6). El MRC descendió al día 3 (-10 puntos, mediana) y al día 5 (-12 puntos). La mortalidad fue mayor con DAUCI severa (OR 6.30, IC95% 0.64-61.63; p de Fisher = 0.190), con tamaños de efecto moderados para SOFA (g = 0.76) y APACHE (g = 0.44). **Conclusión:** en pacientes UCI con MDR, la DAUCI es casi universal y empeora tempranamente. Aunque las estimaciones son imprecisas, la DAUCI severa se asocia a mayor riesgo de muerte. Se requieren estudios confirmatorios con mayor tamaño muestral y modelos penalizados.

Palabras clave: debilidad muscular adquirida en unidad de cuidados intensivos, infecciones por bacterias multirresistentes, escala MRC, unidad de cuidados intensivos, mortalidad hospitalaria.

ABSTRACT

Introduction: ICU-acquired weakness (ICU-AW), assessed by the MRC sum score, is frequent and portends worse outcomes. Multidrug-resistant (MDR) infections add clinical complexity. **Objective:** to describe ICU-AW burden and early trajectories, and explore associations with outcomes in an MDR cohort. **Material and methods:** single-center retrospective cohort. Twenty-seven MDR patients (2024) were analyzed. Variables included MRC at admission, day 3, day 5; hospital mortality; ICU length-of-stay; APACHE II and SOFA. Severe ICU-AW: MRC < 36. For small n we used Clopper-Pearson CIs, exact/non-parametric tests, and effect sizes (Hedges g , point-biserial r). **Results:** median age 69 (IQR 60.5-71.0); male 48.1% (95%CI 28.7-68.1). Mortality 29.6% (8/27; 95%CI 13.8-50.2). ICU-AW was highly prevalent (MRC < 48: 96.3%; MRC < 36: 63.0%, 95%CI 42.4-80.6). MRC declined by day 3 (-10) and day 5 (-12) from baseline. Mortality was higher in severe ICU-AW (OR 6.30, 95%CI 0.64-61.63; Fisher p = 0.190). SOFA and APACHE showed moderate effects (g = 0.76 and 0.44). **Conclusion:** in MDR ICU patients, ICU-AW is near-universal and worsens early. Larger, penalized analyses are warranted.

Keywords: intensive care units-acquired weakness, drug-resistant bacterial infections, MRC scale, intensive care units, hospital mortality.

Abreviaturas:

APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica)

AUC = Area Under the Curve (área bajo la curva)

CIM = Critical Illness Myopathy (miopatía por enfermedad crítica)

CIP = Critical Illness Polyneuropathy (polineuropatía por enfermedad crítica)

D3 = día 3

D5 = día 5

DAUCI = debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos

IC95% = intervalo de confianza de 95%

MDR = MultiDrug Resistance (multidrogorresistencia)

MRC score = Medical Research Council score (Escala del Consejo de Investigación Médica)

NMUS = NeuroMuscular UltraSound (ecografía neuromuscular)

OMS = Organización Mundial de la Salud

OR = Odds Ratio (razón de momios)

RIC = rango intercuartílico

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica)

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

La debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (DAUCI) combina polineuropatía o miopatía de la enfermedad crítica y se asocia con ventilación prolongada, mayor estancia y mortalidad. Concomitantemente, las infecciones por patógenos multirresistentes (MDR) están en aumento y complican el curso clínico en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Definir la carga, severidad y trayectoria temprana de la MRC en pacientes con MDR, y su relación con desenlaces, puede orientar intervenciones factibles en la cabecera (rehabilitación temprana, desescalamiento antimicrobiano, optimización hemodinámica y metabólica).

A principios de la década de 1980, surgió una literatura que describió tanto la polineuropatía como la miopatía en algunos pacientes atendidos en la UCI, a menudo con sepsis subyacente o insuficiencia respiratoria, que parecían haber sido adquiridos durante el curso de su enfermedad crítica.¹

En 2009, se convocó en Bruselas una mesa redonda con expertos para el abordaje de la debilidad muscular recién diagnosticada clínicamente en pacientes de cuidados intensivos (DAUCI) sin otra causa aparente

* Hospital de Alta Especialidad ISSSTE Veracruz. México.

Recibido: 20/09/2025. Aceptado: 20/10/2025.

Citar como: Correa BNR, López FJ, Ulloa YJ, Martínez RM. Asociación entre debilidad muscular adquirida en pacientes críticamente enfermos multirresistentes: un modelo de interacción compleja; MIRANDA Trial. Med Crit. 2026;40(4):286-293. <https://dx.doi.org/10.35366/124251>

que la propia enfermedad crítica.² La debilidad puede ser el resultado de un trastorno neurogénico conocido como «polineuropatía por enfermedad crítica» (CIP), un trastorno miogénico «miopatía por enfermedad crítica» (CIM) o una combinación de ambos «neuromiopatía por enfermedad crítica».³ En un estudio de pacientes sometidos a ventilación mecánica durante siete días, se encontró que 25% tenía DAUCI clínicamente significativa.³

Otros estudios han demostrado que la debilidad en la UCI se asocia con mayor duración de la ventilación mecánica, que parece residir en la fase de transición a la liberación del respirador. Esta dependencia prolongada del respirador también se asocia con mayor duración de la estancia en la UCI y en el hospital.⁴

La definición actual de sepsis (Sepsis-3) fue propuesta por el Tercer Consenso Internacional, que la definió como «disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección».⁵ Esta descripción es la primera que destaca la función vital que desempeña la respuesta del sistema inmunitario natural y adquirido al inicio de una enfermedad médica.

En estudios de pacientes críticos con sepsis, la incidencia de DAUCI es extremadamente alta, y se informa que está presente en 50 a 100% de los pacientes.⁶ Por lo tanto, aparte de los métodos y definiciones clínicas que se utilizan para definir ambos términos, todo indica que la DAUCI se trata de una complicación extremadamente frecuente en el contexto de enfermedades críticas. El riesgo de DAUCI puede aumentar cuando se combina con sepsis, hiperglucemia, estado postrado en cama, ventilación mecánica a largo plazo y el uso de glucocorticoides, agentes bloqueadores neuromusculares y fármacos vasoactivos.⁷

La DAUCI tiene etiología multifactorial y se relaciona con factores de riesgo como sexo femenino, falla orgánica, puntuación APACHE II > 15, puntuación SOFA > 7, así como el uso médico de diferentes fármacos como aminoglucósidos, bloqueadores neuromusculares y vasopresores. Otros factores que contribuyen a su aparición durante los primeros días de estancia en UCI son: descontrol glucémico, niveles de lactato superiores a dos, nutrición parenteral, ventilación mecánica y estancia prolongada en UCI.⁸ La mayoría de estos factores también son parte de la evolución de sepsis. Entre las causas que agravan el estado clínico y llevan a la aparición de DAUCI, está el no prestar atención a estos factores en las primeras 48 horas de ingreso.⁸

En 2012 un grupo de expertos internacionales del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), publicó la terminología internacional estandarizada para describir los perfiles de resistencia adquiridos en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* (que no sean *Salmonella* y *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa*

y *Acinetobacter spp.*, todas ellas bacterias a menudo responsables de infecciones asociadas a la atención médica y propensas a la resistencia a múltiples fármacos. En este consenso definieron la resistencia a múltiples fármacos (MDR) como la «no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas», la resistencia extensa a fármacos (XDR) como la «no susceptibilidad a al menos un agente en todas las categorías antimicrobianas, excepto dos o menos» (es decir, los aislamientos bacterianos siguen siendo susceptibles a solo una o dos categorías). La panresistencia a fármacos (PDR) como la «no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas» (es decir, ningún agente se ha probado como susceptible para ese organismo).⁹

Para garantizar la correcta aplicación de estas definiciones, los aislados bacterianos deben probarse contra todos o casi todos los agentes antimicrobianos dentro de las categorías antimicrobianas y se debe evitar la notificación selectiva y la supresión de los resultados.¹⁰

Con base en esta iniciativa de organizar y definir la susceptibilidad de la resistencia a fármacos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha venido realizando la lista de patógenos de importancia a nivel global para las propuestas de mejora en los tratamientos, siendo en 2024 *Klebsiella Pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, categorizados en el grupo crítico de infecciones debido a las limitadas opciones de tratamiento, la elevada tasa de mortalidad y morbilidad y las tendencias crecientes de resistencia a los antimicrobianos, con pocos o ningún candidato prometedor en desarrollo; además, pueden ser excepcionalmente difíciles de prevenir y son altamente transmisibles.¹¹

Sin embargo, en otras revisiones se describe que la carga de infecciones debidas a enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (ESBL-E) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente está aumentando de manera constante. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y enterobacterias productoras de carbapenemasas (CRE) se están extendiendo globalmente, mientras que *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina están planteando problemas significativos en varias áreas geográficas. Estas tendencias ahora se aplican tanto a las infecciones adquiridas en la UCI como a la sepsis bacteriana importada resultante de la diseminación exitosa de bacterias MDR en salas de hospitales y otros entornos de atención médica.^{12,13}

La lista de patógenos de importancia mundial de 2024 emitida por la OMS reporta a las infecciones multirresistentes a fármacos como un problema importante de salud pública mundial, asociado con un estimado

de 4,95 millones de muertes en 2019, desproporcionadamente en países de ingresos bajos y medios.¹¹ Hasta 70% de los pacientes de la UCI reciben terapia antimicrobiana empírica o definitiva en un día determinado.¹⁴ Las infecciones por microorganismos multirresistentes representan una grave amenaza para la salud pública y un desafío significativo para el tratamiento de la sepsis en la UCI.¹⁵

Fisiopatología: en el paciente crítico, la degradación catabólica de las proteínas musculares muestra pérdidas extremas que se acercan al 2% por día. La fisiopatología de la DAUCI es multifactorial. El factor clave en la patogénesis es un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas musculares en respuesta a diversos estímulos. Existen dos sistemas principales involucrados:

Sistema ubiquitina-proteasoma (UPS): donde la proteasoma, reconoce y degrada las proteínas marcadas con moléculas de ubiquitina por la ligasa de proteína UB E3. Las enzimas ligasas, MAFbx y MuRF1, promueven la degradación de proteínas.

Sistema autofagia-lisosoma: este sistema degrada componentes celulares, incluyendo proteínas y orgánulos dañados, a través de la formación de autofagolisosomas. La mitofagia, un tipo de autofagia que se enfoca en las mitocondrias, es crucial en la remodelación muscular durante la atrofia, especialmente en situaciones de estrés o deficiencia nutricional. Sin embargo, una activación descontrolada de este sistema puede contribuir a la degradación de proteínas observada en la atrofia muscular.¹⁶

La inflamación sistémica asociada con una enfermedad crítica y la inmovilización prolongada son factores importantes que contribuyen a la debilidad adquirida en la UCI. Las citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β e IL-6, impulsan un aumento de la proteólisis a través de la activación del sistema ubiquitina-proteasoma. Al mismo tiempo, el estrés oxidativo de los procesos inflamatorios conduce a una disfunción mitocondrial y a una activación desregulada de las vías de autofagia. Además, la enfermedad sistémica induce disfunción endotelial, promoviendo la isquemia muscular. La inmovilización prolongada interrumpe la vía de señalización de IGF-Akt, disminuyendo su actividad y dando como resultado una activación excesiva de FoxO, que amplifica los efectos del sistema ubiquitina-proteasoma.¹⁷

Diagnóstico: el diagnóstico de la debilidad adquirida en la UCI es clínico, se obtiene evaluando la fuerza de 12 músculos periféricos predefinidos (abductores bilaterales de hombro, flexores de codo, extensores de muñeca, flexores de cadera, extensores de rodilla y dorsiflexores de pie) mediante la puntuación del *Medical Research Council* (MRC-SS) en un entorno clínico apropiado. La escala varía de 0 a 5, donde las puntua-

ciones más altas indican una mayor fuerza muscular, señalando debilidad muscular clínicamente relevante cuando es inferior a 48 y debilidad muscular grave cuando es inferior a 36.⁷

El dinamómetro de mano también se considera una herramienta eficaz y confiable para el cribado. Los valores umbral para la fuerza de prensión en la DA-UCI son < 11 kg para hombres y < 7 kg para mujeres.¹⁶ Tanto el dinamómetro como la escala MRC-SS requieren que los pacientes estén despiertos y cooperativos, por lo que son difíciles de implementar en el contexto de delirio, coma y sedación.

Según el examen de MRC deben someterse a evaluaciones seriadas y, si se observan déficits persistentes, se justifican estudios electrofisiológicos, biopsia muscular o ambos.⁷ La estimulación muscular directa muestra una excitabilidad muscular normal en pacientes con CIP que no cooperan y una excitabilidad muscular disminuida en pacientes con CIM. Estas pruebas electrofisiológicas suelen requerir equipo profesional y técnicos bien capacitados, y son engorrosas y requieren mucho tiempo.¹⁸

Se han evaluado diversas técnicas de imagen para evaluar la masa muscular, como sustituto de la fuerza muscular, algunas de las cuales también pueden visualizar la calidad del músculo. De éstas, la ecografía neuromuscular (NMUS) se considera la más prometedora.¹⁹ Los músculos objetivo en diversos estudios incluyen el bíceps braquial, el cuádriceps femoral y el tibial anterior.¹⁷

La NMUS utiliza diferentes tipos de sondas de ultrasonido, dependiendo de la estructura objetivo. Sin embargo, los transductores lineales con una frecuencia de trabajo entre 10 y 20 MHz son los más adecuados. Los parámetros sustitutos para la cuantificación de la masa muscular son el espesor de la capa muscular y el área transversal muscular. Una pérdida diaria de alrededor de 2% de la capa muscular describe degradación muscular. El área transversal se mide en la vista ecográfica del eje corto de los músculos esqueléticos superficiales de las extremidades, como el músculo bíceps braquial, músculo recto femoral, vasto lateral, medio e interno; una pérdida > 30% ocurre en pacientes con DAUCI, después de varios días de estancia hospitalaria. La ecogenicidad nerviosa es otro parámetro que se puede evaluar mediante NMUS, obteniendo el brillo general del nervio periférico; en el CIP se ha descrito una disminución significativa de la ecogenicidad nerviosa, lo que es contrario a los hallazgos de pacientes con polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas, donde la gravedad de la enfermedad se correlaciona con una mayor ecogenicidad nerviosa. También la ecografía diafragmática se ha utilizado para investigar parámetros tanto estáticos (espesor diafragmático) como dinámicos (fracción de engrosamiento, excursión diafragmá-

tica máxima).²⁰ Sin embargo, es necesario desarrollar protocolos de ultrasonido consistentes y validarlos para establecer la NMUS como una herramienta de diagnóstico en la cabecera del paciente en la medicina de cuidados intensivos.

Aunque no existe una relación directa y causal establecida entre la DAUCI y las infecciones por MDR, se han identificado varios puntos y factores que podrían influir en su aparición simultánea. A menudo se asocian con una estancia prolongada e inmovilización del paciente en la UCI, lo que aumenta el riesgo de desarrollar infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), incluyendo aquellas causadas por microorganismos multirresistentes. Además, los tratamientos utilizados como inmunosupresores o corticosteroides pueden debilitar el sistema inmunológico del paciente, haciéndolo más susceptible a estas infecciones.

La presente investigación permitirá identificar factores de riesgo que se asocian a la aparición de debilidad muscular y el desarrollo de infecciones multirresistentes. Contribuyendo así al desarrollo de estrategias que logren prevenir estos riesgos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño y escenario: cohorte retrospectiva/observacional monocéntrica de pacientes UCI con MDR. Periodo enero a diciembre 2024 en UCI de alta especialidad.
- Población de estudio: 27 pacientes consecutivos con aislamiento MDR clínicamente significativo.
- Criterios de inclusión: ≥ 18 años; ingreso a UCI; registro de MRC ingreso y al menos un control (día 3 o 5); aislamiento MDR.
- Criterios de exclusión: reingresos; datos críticos ausentes.

Definiciones

- DAUCI severa: MRC < 36 ;
- DAUCI clínicamente relevante: MRC < 48 .
- Desenlaces: mortalidad hospitalaria; estancia en UCI (días).
- Covariables: APACHE II, SOFA, edad, sexo.
- Fuentes y mediciones: datos del sistema clínico y microbiología institucional. MRC evaluado por personal entrenado.

Sesgos y mitigación (n pequeño)

- Selección: se incluyen todos los casos consecutivos con MDR en ventana temporal.
- Medición: MRC puede variar por sedación/delirio; se registra y reporta la posible clasificación no diferencial en limitaciones.

- Confusión: con $n = 27$ evitamos sobreajuste; privilegiaremos tamaños de efecto y análisis bivariados robustos; los modelados multivariados fueron de carácter exploratorio y penalizado.
- Tamaño muestral: $n = 27$ define estudio piloto; priorizamos precisión (intervalo de confianza de 95% [IC95%]) sobre hipótesis confirmatorias.

Manejo de muestra pequeña (decisiones)

Se realizó una estimación de proporciones con IC95% de Clopper–Pearson. Las comparaciones categóricas por Fisher exacta. Para variables continuas, U de Mann-Whitney + tamaño de efecto Hedges g (con corrección de muestra) o r biserial puntual para binaria continua.

Multiplicidad: los tests exploratorios se controlaron con tasa de falsos descubrimientos (FDR) mediante el procedimiento de Benjamini-Hochberg. En el manuscrito se priorizaron comparaciones clínicamente justificadas para no inflar α .

Modelos (parsimonia estricta)

Se emplea logística, usar Firth (penalización) y bootstrap interno ($\geq 1,000$) para optimismo, con calibración (intercepto/pendiente).

Datos faltantes: en la cohorte MDR ($n = 27$) no hay faltantes en edad, sexo, APACHE, SOFA, MRC ingreso/D3/D5, estancia ni mortalidad (0% NA en estas columnas). No se requiere imputación.

Análisis estadístico: descripción con medianas (rango intercuartílico [RIC]) y proporciones con intervalo de confianza de 95% (IC95%) de Clopper-Pearson. Fisher para tablas 2×2 ; U de Mann-Whitney para continuas; Hedges g y r biserial como tamaños de efecto. Dada la razón eventos/parámetros, modelos multivariados en el cuerpo principal; se realizan exploratorios (Ridge) con Bootstrap $\geq 1,000$ y evaluación de calibración. Sensibilidad: redefinir severidad (MRC < 48) y Δ MRC; análisis por patógeno frecuente.

Consideraciones éticas. Estudio retrospectivo de riesgo mínimo; confidencialidad preservada. Se asume aprobación por Comité de Ética Institucional con dispensa de consentimiento por uso de datos secundarios.

Se rigió de acuerdo a la Declaración de Helsinki, al Código de Núremberg y a la Ley General de Salud de México. Se considera investigación con riesgo mínimo, ya que no se realizó ningún tipo de manipulación de variables, de acuerdo con lo establecido por el reglamento de investigación (LGS), con base en el artículo 17 en su fracción I, el cual señala que será considerada investigación sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada.

RESULTADOS

Se analizó una cohorte de 27 pacientes. Se presentan características de la población de interés; mediana de edad 69 años (RIC 60.5-71.0); masculinos 48.1% (13/27, IC95% 28.7-68.1). APACHE II 21 (mediana); SOFA 13 (mediana). Mortalidad 29.6% (8/27, IC95% 13.8-50.2). DAUCI muy frecuente: MRC < 48 (96.3%); MRC < 36 (63.0%) (IC95% 42.4-80.6). Trayectorias MRC: descenso mediano -10 (día 3) y -12 (día 5) desde el ingreso (Tabla 1).

Se explora asociación DAUCI severa-mortalidad: OR 6.30 (IC95% 0.64-61.63), p de Fisher = 0.190; tamaños de efecto por mortalidad: SOFA g = 0.76 (p ≈ 0.054), APACHE g = 0.44 (p ≈ 0.337); MRC ingreso correlacionó negativamente con mortalidad (r ≈ -0.37).

Exploración de comparaciones de variables de interés. Se emplean métodos de proporciones con Clopper-Pearson. Hedges g con corrección de muestra pequeña. r biserial con IC por z de Fisher. Reportes enfatizan tamaños de efecto y precisión dada la n. DAUCI severa (MRC < 36) vs mortalidad: OR exacta 6.30 (IC95%

0.64-61.63), p de Fisher = 0.190; tabla 2 × 2 con conteos (a = 7, b = 10, c = 1, d = 9). DAUCI (MRC < 48) vs mortalidad: OR exacta calculada con Fisher. APACHE II (mortalidad): Hedges g = 0.44 (IC95% -0.39-1.28), p Mann-Whitney ≈ 0.337. SOFA (mortalidad): Hedges g = 0.76 (IC95% -0.09-1.61), p Mann-Whitney ≈ 0.054. MRC ingreso (mortalidad): r biserial ≈ -0.37 (IC95% por Fisher z), p valor. ΔMRC D3-ingreso/D5-ingreso (mortalidad): r biserial ≈ 0.38 y ≈ 0.18, IC95% (Figura 1).

Modelo penalizado primario (ridge) + bootstrap ≥ 1,000 y calibración

Especificación: mortalidad y MRC al ingreso + SOFA, se emplea modelo exploratorio por regresión Ridge (L2, C = 0.5). Se implementa justificación parsimonia (dos predictores, ocho eventos), estabilidad con penalización y reporte de calibración.

Hallazgos clínicos relevantes del modelo: área bajo la curva (AUC) aparente: 0.816, AUC corregida por optimismo (bootstrap 1200): 0.787 (optimismo 0.028), puntuación de Brier aparente: 0.151, Brier corregida por optimismo: 0.178. Calibración (aparente): intercepto ≈ 0.00; pendiente ≈ 1.63 (indica subajuste leve; predicciones no suficientemente extremas, esperable con Ridge y n pequeño).

Modelo primario (Ridge, MRC al ingreso + SOFA) AUC aparente 0.816; AUC corregida por optimismo (bootstrap 1200) 0.787. Brier aparente 0.151; Brier corregida 0.178. Calibración aparente con intercepto cercano a 0 y pendiente 1.63, compatible con ligera subpenalización de la pendiente en un n pequeño; preferimos mantener Ridge por estabilidad.

DAUCI < 48 (binaria, Ridge 1 predictor): AUC ≈ 0.53 (próximo al azar); Brier ≈ 0.208. Interpretación: la simple dicotomía MRC < 48 no discrimina bien la mortalidad en esta cohorte MDR.

ΔMRC D3-ingreso: AUC ≈ 0.75; Brier ≈ 0.178 = mejor señal pronóstica.

ΔMRC D5-ingreso: AUC ≈ 0.66; Brier ≈ 0.201 = señal moderada.

DAUCI < 48: AUC ≈ 0.53 (próximo al azar); Brier ≈ 0.208. Interpretación: la simple dicotomía MRC < 48 no discrimina bien la mortalidad en esta cohorte MDR.

Hallazgos microbiológicos (Fisher OR para mortalidad): *Klebsiella*: OR 2.25, p = 0.633; *Acinetobacter*: OR 1.78, p = 0.616; *Pseudomonas*: OR 0.54, p = 1.000, sin asociaciones significativas; IC muy amplios por n pequeño. Se reportan como referencia exploratoria.

La dicotomía MRC < 48 no discriminó (AUC ≈ 0.53). ΔMRC D3 mostró mejor desempeño (AUC ≈ 0.75) que ΔMRC D5 (AUC ≈ 0.66), sugiriendo que el deterioro temprano de fuerza/función concentra información pronóstica. No hubo señales robustas por patógeno individual (Figura 2).

Tabla 1: Características basales de la cohorte (N = 27).

Características	n (%)
Edad, años*	69 [60.5-71.0]
Masculino	13 (48.1)
APACHE II*	21 [14.0-29.5]
SOFA*	13 [8.0-14.0]
Estancia en UCI, días*	7 [5.5-11.0]
MRC ingreso*	34 [26.0-36.0]
DAUCI severa (MRC < 36)	17 (63.0)
Mortalidad hospitalaria	8 (29.6)
Agente aislado	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Escherichia coli BLEE +</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Stenotrophomonas</i>	1
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1
<i>Morganella morganii spp</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
Sitio de cultivo	
Cultivo de aspirado bronquial	18
Urocultivo	6
Hemocultivo	2
Tejidos blandos	1

APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II). BLEE = betalactamasas de espectro extendido. DAUCI = debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos. MDR = Multi-Drug Resistance (multidrogaresistencia). MRC = Medical Research Council sum score. RIC = rango intercuartílico. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica). UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos severa definida como multirresistente < 36. «Mortalidad» corresponde a desenlace hospitalario.

* Datos expresados en mediana [rango intercuartílico].

Tabla 2: Asociaciones principales y tamaños de efecto. DAUCI severa y DAUCI < 48 vs mortalidad: con odds ratio (OR) e IC95% exactos y p de Fisher. APACHE II, SOFA vs mortalidad: con g de Hedges, IC95% y p de Mann-Whitney. MRC ingreso, ΔMRC días 3 y 5 vs mortalidad: con r biserial puntual, IC95%. Desempeño de modelos y calibración (Ridge). MRC_ing + SOFA (principal), DAUCI < 48, ΔMRC D3, ΔMRC D5, MRC_ing + *Klebsiella*. Se reporta AUC, Brier e indicadores de calibración aparente (intercepto y pendiente). AUC corregida por optimismo mediante *bootstrap* ≥ 1,000. sensibilidad microbiológica; odds ratio de mortalidad por patógeno frecuente. *Klebsiella*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

Comparación	OR (exacta)	IC95%		p (Fisher)
		OR (L)	OR (H)	
DAUCI severa (MRC < 36) vs mortalidad	6.300	0.644	61.631	0.190
DAUCI (MRC < 48) vs mortalidad	0.889	0.027	29.302	1.000
Comparación	Hedges g	g (L)	g (H)	p (Mann-Whitney)
APACHE II por mortalidad	0.445	−0.391	1.280	0.337
SOFA por mortalidad	0.761	−0.092	1.613	0.054
Comparación	r biserial	r (L)	r (H)	p (correlación)
MRC ingreso por mortalidad	−0.367	−0.656	0.015	0.059
ΔMRC D3-ingreso por mortalidad	0.380	−0.001	0.664	0.051
ΔMRC D5-ingreso por mortalidad	0.182	−0.212	0.526	0.362
Modelo Ridge y bootstrap				
AUC_aparente	AUC opt. corregida	Optimismo AUC	Brier_aparente	Optimismo Brier
0.81	0.78	0.028	0.15	−0.02
Modelo	AUC aparente	Brier aparente	Cal intercept app	Cal slope app
DAUCI < 48	0.52	0.20	8.62	146.38
ΔMRC D3	0.75	0.17	4.26	1.78
ΔMRC D5	0.65	0.20	−6.37	1.41
MRC_ing + Kleb	0.73	0.17	−3.06	1.57
Sensibilidad modelos y microbiológicos para no supervivencia				
Patógeno	Odds ratio			p (Fisher)
<i>Klebsiella</i>	2.25			0.063
<i>Pseudomonas</i>	0.53			1.222
<i>Acinetobacter</i>	1.77			0.615

APACHE = *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica). AUC = *Area Under the Curve* (área bajo la curva). Brier = error cuadrático medio de probabilidad. DAUCI = debilidad adquirida en UCI. IC95% = intervalo de confianza al 95%. MDR = *MultiDrug Resistance* (multidrogaresistencia). MRC = *Medical Research Council sum score*. OR = *Odds Ratio* (razón de momios). RIC = rango intercuartílico. ROC = *Receiver Operating Characteristic* (característica operativa del receptor). SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica). UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. Δ = cambio respecto a la medición de ingreso.

En MDR-UCI, las trayectorias tempranas de MRC (especialmente ΔD3) contienen más información que umbrales fijos (MRC < 48). Con n limitado, el uso de Ridge estabiliza la estimación; proponemos validación mejoras con una validación externa.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes críticos con infección por patógenos multirresistentes (MDR), la debilidad adquirida en UCI (DAUCI) estuvo presente desde el ingreso en la gran mayoría de los casos y tendió a agravarse de forma temprana (días 3 y 5). Observamos, además, una señal de mayor mortalidad entre quienes presenta-

ron DAUCI severa (MRC < 36). Estos hallazgos encajan con lo descrito por la literatura: la DAUCI es frecuente y se asocia a desenlaces adversos relevantes —dificultad para el destete, estancias más largas y recuperación funcional más lenta—, lo que subraya su importancia clínica en el manejo diario en la UCI.

La coherencia biológica de estos resultados es plausible. Factores como el fallo multiorgánico, la inmovilidad, la hiperglucemia y el uso de corticoides o bloqueadores neuromusculares, favorecen la disfunción neuromuscular y pueden actuar como confusores en muestras pequeñas como la nuestra. En cuanto a estrategias de prevención, las intervenciones con mejor relación plausibilidad/viabilidad en UCI siguen siendo

pragmáticas: evitar hiperglucemia, minimizar sedación y promover movilización temprana cuando el estado del paciente lo permita. La evidencia sobre otras medidas (por ejemplo, estimulación eléctrica neuromuscular) es heterogénea y no concluyente, por lo que su adopción debe individualizarse.

El contexto MDR añade una capa de complejidad. Patógenos como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* figuran entre las prioridades globales por su resistencia a fármacos de último recurso. En este escenario, reforzar los programas de uso racional de antimicrobianos (elección adecuada, dosificación óptima, tiempos correctos y desescalamiento temprano) no sólo es una medida de buen gobierno clínico, sino que potencialmente incide en el pronóstico y reduce la presión de selección.

Nuestro trabajo aporta dos elementos prácticos. Primero, al seguir la trayectoria del MRC en los primeros días, constatamos que el cambio temprano (Δ MRC día

3) ofrece información pronóstica más útil que los umbrales dicotómicos clásicos (por ejemplo, $\text{MRC} < 48$). La dinámica de la función captura variaciones clínicas que un único punto de corte puede pasar por alto. Segundo, un modelo penalizado parsimonioso (Ridge) con MRC al ingreso y SOFA mostró discriminación moderada tras corrección por optimismo ($\text{AUC} \approx 0.79$) y calibración aceptable pese al tamaño muestral. La pendiente de calibración > 1 sugiere cierto subajuste (predicciones poco extremas), efecto esperable con penalización y n reducido, que refuerza la necesidad de validación externa antes de considerar su uso operativo.

Fortalezas. Cohorte específica con infección MDR; evaluación seriada del MRC; reporte centrado en intervalos de confianza, tamaños de efecto y pruebas robustas para n pequeño.

Limitaciones. Diseño monocéntrico y retrospectivo; $n = 27$ con ocho eventos, lo que amplía la incertidumbre e impide modelos complejos. La medición del MRC

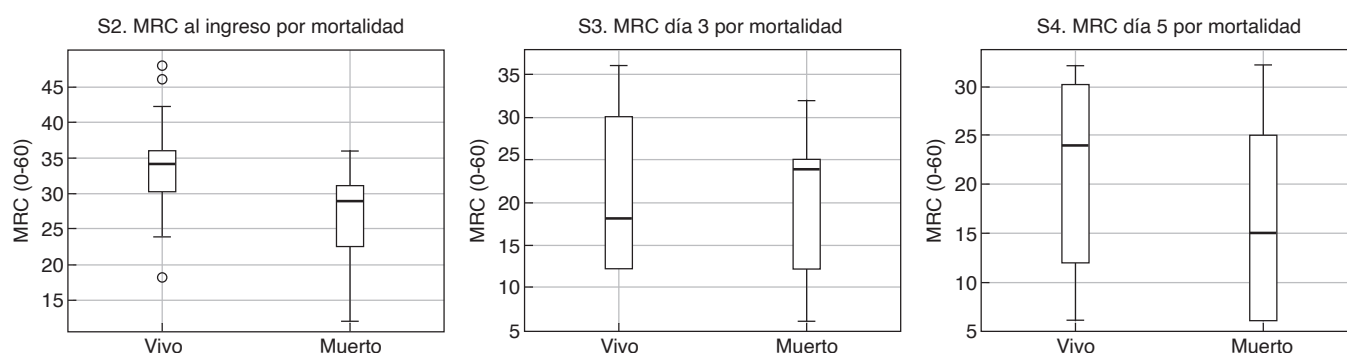


Figura 1: Box plots; distribución de datos por supervivencia, *Medical Research Council sum score* (MRC) y temporalidad (ingreso, día 3 y 5).

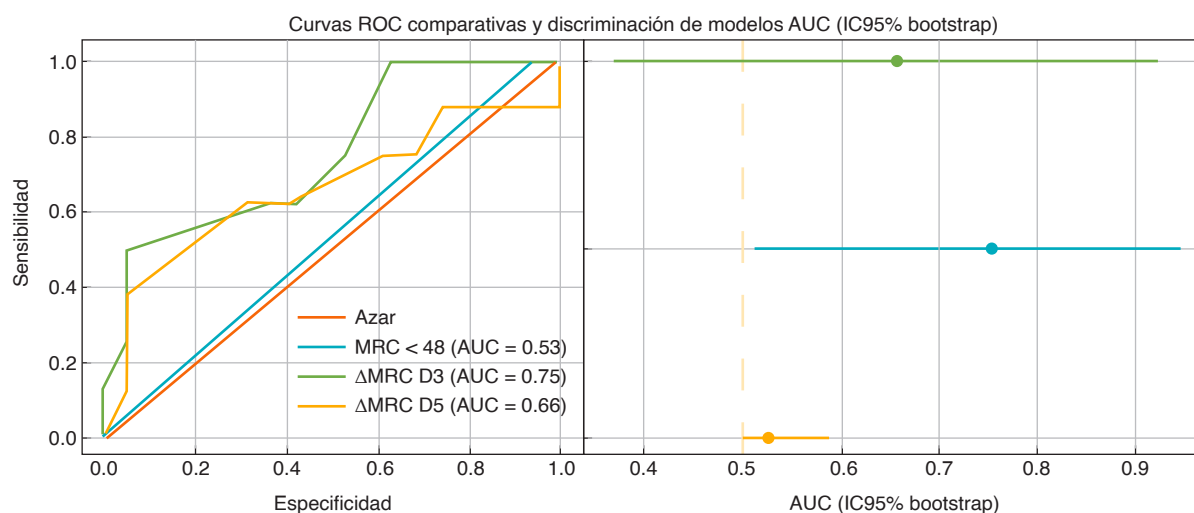


Figura 2. Desempeño comparado de predictores/variantes.

Curvas ROC: Δ MRC D3 (mejor discriminación), Δ MRC D5, $\text{MRC} < 48$ (cercano al azar). Forest de OR por patógeno (IC exactos): sin asociaciones significativas; señal exploratoria con IC amplios.

AUC = Area Under the Curve (área bajo la curva). ROC = Receiver Operating Characteristic (característica operativa del receptor). IC95% = intervalo de confianza al 95%. MRC = Medical Research Council sum score.

puede verse afectada por sedación o delirio, aun cuando se intente evaluar en condiciones estables. En consecuencia, nuestros análisis buscan señales más que confirmación definitiva.

Implicaciones clínicas. Dada la alta prevalencia de DAUCI en este contexto y su posible relación con mortalidad, proponemos incorporar de manera sistemática: 1) Medición seriada del MRC durante los primeros cinco días, con especial atención al Δ MRC del día tres. 2) Un paquete preventivo que incluya control glucémico seguro, sedación mínima y movilización temprana protocolizada. 3) Optimización antimicrobiana: inicio oportuno, revisión diaria de indicación y desescalamiento basado en cultivos, epidemiología local y respuesta clínica.

Líneas futuras. Se requieren estudios prospectivos y multicéntricos que validen estos hallazgos, integren trayectorias funcionales (MRC o ultrasonido muscular) y evalúen *bundles* de rehabilitación temprana junto con estrategias de optimización enfocadas a patógenos prioritarios. De cara a la modelización, conviene mantener la parsimonia, aplicar penalización y realizar validación interna con *bootstrap*, así como valorar el impacto clínico en desenlaces duros (mortalidad, ventilación, función) antes de trasladar cualquier herramienta a la práctica.

CONCLUSIONES

En pacientes de la UCI con infección MDR, la DAUCI es muy prevalente y empeora en los primeros cinco días. Pese a la imprecisión, la DAUCI severa sugiere mayor mortalidad. Se justifican estudios prospectivos con intervención de rehabilitación temprana y modelos penalizados para cuantificar el impacto clínico.

REFERENCIAS

- Rich MM, Raps EC, Bird SJ. Distinction between acute myopathy syndrome and critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(2):198-200.
- Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* 2010;38(3):779-787.
- Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1626-1635.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33(2):349-354.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
- De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1242-1250.
- Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):637-653.
- Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(2):104-114.
- Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4851-4863.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281.
- World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2024.
- Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Shindo Y, Aliberti S, Restrepo MI. Multidrug-resistant pathogens in patients with pneumonia coming from the community. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):219-226.
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(2):172-189.
- Versporten A, Zarb P, Caniaux I, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health.* 2018;6(6):e619-629.
- Kumar NR, Balraj TA, Kempegowda SN, Prashant A. Multidrug-resistant sepsis: a critical healthcare challenge. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(1):46.
- Fazzini B, Markl T, Costas C, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2023;27(1):2.
- Petrucchi M, Gemma S, Carbone L, et al. ICU-acquired weakness: from pathophysiology to management in critical care. *Emerg Care Med.* 2025;2(1):4.
- Chen J, Huang M. Intensive care unit-acquired weakness: recent insights. *J Intensive Med.* 2023;4(1):73-80.
- Witteveen E, Sommers J, Wieske L, et al. Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):40.
- Klawitter F, Walter U, Axer H, Patejdl R, Ehler J. Neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: current state and future directions. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):844.

Patrocinios: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno.

Correspondencia:

Jorge López Fermín

E-mail: salemcito1@gmail.com