

La mobilitazione precoce e la prevenzione della Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICU-AW): una revisione narrativa della letteratura

Early mobilization and prevention of Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICU-AW): a narrative review of the literature

■ **SOFIA SANCISI¹, ALESSANDRO MONESI², GUGLIELMO IMBRIACO³**

¹ Infermiere, Medicina Interna, Ospedale "G. Marconi", Cesenatico (FC), AUSL della Romagna, Italia

² Infermiere, Terapia Intensiva e Rianimazione, Ospedale Maggiore, AUSL di Bologna, Bologna, Italia

³ Infermiere, Centrale Operativa 118 Emilia Est, Emergenza Territoriale, Elisoccorso, Ospedale Maggiore, AUSL di Bologna, Bologna, Italia



RIASSUNTO

Introduzione: La "Debolezza acquisita in Terapia Intensiva" (*Intensive Care Unit Acquired Weakness – ICUAW*) è una complicanza frequente che si può manifestare in una percentuale elevata dei pazienti ricoverati in ambito intensivo, caratterizzata da affaticamento e debolezza neuromuscolare, e può persistere anche anni dopo la dimissione. Gli interventi di mobilitazione precoce sui pazienti critici, anche durante la ventilazione meccanica, hanno mostrato risultati positivi e incoraggianti nella prevenzione della ICUAW.

Obiettivo: Descrivere l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità delle attività di mobilitazione precoce rispetto a quelle standard nella prevenzione della (ICUAW).

Materiali e metodi: Revisione della letteratura sulle principali banche dati biomediche (Pubmed, Cochrane library, UpToDate, CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Database), utilizzando diverse modalità di ricerca, in modalità retroattiva di 15 anni. La strategia di ricerca è stata eseguita combinando le keywords "ICUAW", "Early Mobilization", "Adult", "Intensive Care Unit", "Critical Illness", definendo criteri di inclusione ed esclusione degli studi.

Risultati: Dalla ricerca iniziale sono emersi inizialmente 237 studi; dopo l'eliminazione dei duplicati, aver applicato i filtri di ricerca e a seguito della lettura di titolo, abstract e full text sono stati considerati complessivamente 16 studi: 5 revisioni sistematiche, 4 studi randomizzati controllati, 6 revisioni e 1 trial clinico.

Conclusioni: La mobilitazione precoce in terapia intensiva è risultata una pratica sicura e fattibile e il numero di eventi avversi è estremamente limitato; inoltre ha aumentato le capacità funzionali dei pazienti, sia durante la degenza che alla dimissione, che sono stati in grado di svolgere attività come sedersi ai piedi del letto, spostarsi su una poltrona fino a deambulare in maggiore percentuale. I risultati relativi alla durata della degenza in terapia intensiva e la forza muscolare sono stati contrastanti. Sarebbero necessari ulteriori studi, con criteri uniformi di valutazione degli outcome, per potere approfondire l'efficacia di questi interventi.

Parole chiave: Mobilitazione precoce, terapia intensiva, critical illness, debolezza acquisita.



ABSTRACT

Introduction: The Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW) is a complication that can occur in a high percentage of patients admitted to the intensive care unit, characterized by fatigue and neuromuscular weakness, and may persist even years after discharge. Early mobilization interventions on critical patients, including during mechanical ventilation, have shown positive and encouraging results in preventing ICUAW.

Objective: The main purpose of this literature review is to describe the safety, the feasibility and the effectiveness of early mobilization activities in the prevention of ICUAW.

Materials and Methods: a literature review was performed, searching in several biomedical databases (Pubmed, Cochrane library, UpToDate, CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Database), with a time limit of 15 years. The clinical query combined the keywords "ICUAW", "Early Mobilization", "Adult", "Intensive care unit", "Critical Illness", "ICUAW".

Results: The research revealed 236 studies; after removing the duplicates, applying the search filters and after reading the title, abstract and full text, a total of 16 studies were considered (5 systematic reviews, 4 randomized controlled trials, 6 reviews and 1 clinical trial).

Conclusions: Early mobilization in the ICU was found to be a safe and feasible practice, and increased functional abilities of the patients, who showed significantly higher Barthel Index scores and were able to perform more activities such as sitting on the bed, moving into an armchair until walking. Further studies would be appropriate, with uniform criteria for assessing outcomes, in order to be able to evaluate the effectiveness of these interventions.

Key Words: early mobilization, intensive care unit, critical illness, acquired weakness.

ARTICOLO ORIGINALE

PERVENUTO IL 01/08/2021

ACCETTATO IL 03/01/2022

Corrispondenza per richieste:

Dott. Guglielmo Imbriaco,

guglielmo.imbriaco.work@gmail.com

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

La tematica dell'articolo è stata presentata come Tesi presso il Corso di Laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Bologna, nell'AA 2020/21.

INTRODUZIONE

La "Debolezza acquisita in Terapia Intensiva" (*Intensive Care Unit Acquired Weakness* -ICUAW) è una complicanza frequente del ricovero nelle unità di terapia intensiva (Intensive Care Unit, ICU) e può manifestarsi in una percentuale elevata degli assistiti; è caratterizzata da affaticamento e debolezza neuromuscolare che possono persistere per lungo tempo dopo la dimissione e sono associate a grave disabilità nelle attività di vita quotidiana e richiede riabilitazioni lunghe e complesse^[1-3]. Uno studio su pazienti con distress respiratorio ricoverati in Terapia Intensiva ha mostrato la presenza di una disabilità significativa 1 anno dopo la dimissione dall'ospedale; solo il 50 % dei pazienti è tornato alla propria attività lavorativa precedente a causa di affaticamento persistente, debolezza e deficit funzionali^[4,5].

Il riposo a letto, tradizionalmente utilizzato insieme alla sedazione profonda come coadiuvante del trattamento di patologie gravi, comporta però effetti deleteri e numerose conseguenze per gli assistiti, sia di tipo fisico, come lesioni da pressione, atrofia muscolare, riduzione della gittata cardiaca e della capacità polmonare, che psicologico. La debolezza acquisita in ICU è direttamente proporzionale alla durata della ventilazione meccanica, dell'immobilizzazione e della durata della degenza, sia in terapia intensiva che ospedaliera^[5]. Una sola settimana di allettamento può comportare una perdita della forza muscolare fino al 20%^[6,7]. Per limitare l'insorgenza di queste complicanze, la riabilitazione dei pazienti critici dovrebbe iniziare in terapia intensiva, in quanto una riduzione giornaliera della sedazione accompagnata ad attività di riabilitazione precoce porta ad un miglioramento delle condizioni fisiche degli assistiti.

La mancanza di attività di mobilizzazione precoce è risultato essere un fattore associato all'aumento delle riammissioni ospedaliere a un anno di dimissione dalla ICU^[5,8]. Ad oggi non esiste un trattamento specifico per la prevenzione della ICUAW, tuttavia programmi

per la riduzione giornaliera della sedazione e di mobilizzazione precoce durante la ventilazione meccanica dei pazienti critici hanno mostrato risultati positivi e incoraggianti. Un approccio proattivo attraverso protocolli strutturati, come ad esempio la creazione di un Mobility Team multidisciplinare, può rappresentare una valida strategia per la prevenzione e il trattamento della ICUAW^[9].

OBIETTIVO

Lo scopo di questa revisione di letteratura è quello di descrivere le caratteristiche della ICUAW e analizzare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità delle attività di mobilizzazione precoce nei pazienti critici, rispetto a quelle standard, in relazione al miglioramento della qualità di vita e della capacità funzionale a lungo termine e nella prevenzione della debolezza acquisita in terapia intensiva (ICUAW).

MATERIALI E METODI

Disegno di studio

Revisione della letteratura.

Domanda di ricerca

È stato elaborato l'acronimo P.I.C.O. per poter rispondere al seguente quesito di ricerca: "Nel paziente adulto ricoverato in terapia intensiva le attività di mobilizzazione precoce, rispetto a quelle standard, possono prevenire la ICUAW?"

P – Paziente adulto ricoverato nel reparto di terapia intensiva (ICU)

I – Attività di mobilizzazione precoce

C – Attività di mobilizzazione standard

O – Prevenzione ICUAW.

Fonti di ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta nelle banche dati Pubmed, Cochrane library, UpToDate, CINAHL e Nursing & Allied Health Database (ProQuest), nei mesi di settembre e ottobre 2020. Le stringhe di ricerca sono state ottenute combinando le parole chiave "acquired weakness", "ICUAW", "early mobiliza-

tion", "intensive care unit", "critical illness", attraverso l'utilizzo degli operatori booleani.

Criteri di inclusione

1. Letteratura di primo e secondo livello
2. Limite temporale di 15 anni (dal 2005)
3. Studi su pazienti adulti (>18 anni)
4. Pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva

Criteri di esclusione

1. Assenza di abstract
2. Studi su pazienti pediatrici (<18 anni)
3. Articoli non accessibili

RISULTATI

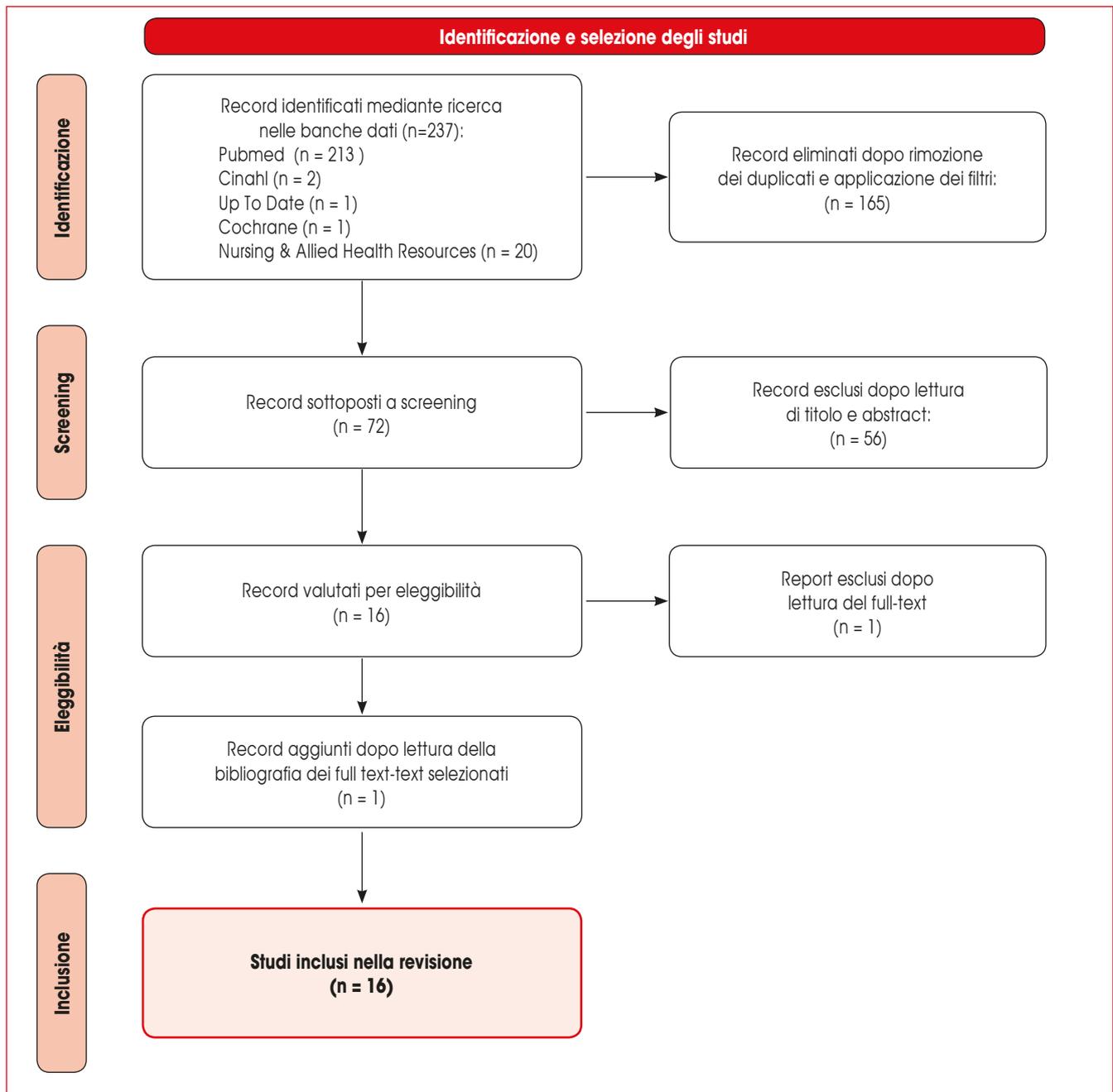
La ricerca iniziale ha restituito 237 studi. Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, dei filtri di ricerca e l'eliminazione dei duplicati sono rimasti 72 studi da valutare per eleggibilità, di questi. 56 studi sono stati eliminati a seguito della lettura del titolo e dell'abstract; uno studio è stato escluso a seguito della lettura del full text. In seguito alla lettura degli articoli e della bibliografia è stato considerato un ulteriore studio. Il diagramma di flusso della selezione degli articoli secondo le indicazioni delle linee guida PRISMA è riportato nell'**immagine 1**^[9]. La valutazione per l'appropriatezza e l'inclusione degli studi sono stati eseguiti in maniera indipendente da due autori (SS e AM).

Il numero finale di articoli considerati ai fini di questa revisione è di 16 studi. I 16 articoli selezionati, analizzati e inclusi nella revisione sono principalmente trial randomizzati controllati e revisioni secondarie di letteratura; la sintesi degli studi è riportata nella **tabella 1**.

DISCUSSIONE

Definizione

La *Intensive Care Unit Acquired Weakness* (ICUAW) è definita come la presenza di debolezza muscolare acquisita in pazienti critici non associata a nessun altro tipo di causa se non il ricovero in ICU; secondo Stevens et al. il

Immagine 1. Diagramma di flusso della identificazione e selezione degli studi, secondo linee guida PRISMA 2020⁽⁹⁾

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

termine "debolezza acquisita in terapia intensiva" va applicato quando un paziente mostra clinicamente una debolezza senza alcuna causa plausibile diversa dalla malattia critica^(10,11).

Negli ultimi anni l'aumento del tasso di sopravvivenza delle persone ricoverate in terapia intensiva ha portato ad una maggiore consapevolezza della ICUAW ma spesso, a causa della criticità del paziente e all'elevata complessità clinica e assistenziale, si tende a sottovalutarne l'importanza e le conseguenze. La debolezza neuromuscolare in ICU è un problema di comune riscontro: più del 25% dei pazienti in terapia intensiva sottoposti a

ventilazione meccanica per 7 o più giorni mostra clinicamente debolezza al risveglio^(1,2). L'incidenza aumenta tra il 50 e il 100% nei pazienti con sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), sepsi, insufficienza multiorgano o sottoposti a ventilazione meccanica^(1,3,12). La debolezza muscolare è presente principalmente nelle aree neuromuscolari prossimali (come ad esempio cintura dell'anca e spalla) rispetto a quelle distali, e più raramente coinvolge i muscoli facciali e oculari; può coinvolgere i muscoli respiratori causando un prolungamento dei tempi di svezamento dalla ventilazione meccanica⁽¹¹⁾.

Dal punto di vista fisiopatologico la ICUAW è causata da *Critical Illness Myopathy* (CIM), *Critical Polyneuropathy Illness* (CIP) o quadri misti in cui sono presenti entrambe le forme, e spesso la loro differenziazione è difficile. La CIM rappresenta la forma di miopatia più comune in terapia intensiva e si presenta principalmente con una perdita selettiva di miosina legata all'atrofia e alla necrosi delle cellule muscolari⁽¹³⁾. La CIP coinvolge principalmente i nervi motori e sensoriali con degenerazione assonale primaria senza demielinizzazione, come diversamente avviene nella sindrome di Guillain-Barré⁽³⁾. La CIP sembra

Tabella 1. Sintesi degli studi inclusi nella revisione

N°	Titolo, autori (anno)	Disegno di studio	Materiali e metodi	Risultati	Conclusioni
1	Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit (Review) Doiron KA et al. (2018)	Revisione sistematica	Revisione su RCT o quasi-RCT che hanno confrontato l'intervento precoce rispetto a quello standard, cercando su CENTRAL, MEDLINE, Embase e CINAHL. Sono stati inclusi complessivamente 4 RCT. Popolazione: Adulti ricoverati in terapia intensiva che erano stati ventilati meccanicamente, escludendo persone che avevano malattia neuro muscolare preesistente.	Eventi avversi: la revisione supporta la fattibilità e la sicurezza della mobilizzazione precoce in terapia intensiva. Funzionalità fisica: non sono state definite particolari differenze tra i due gruppi. Forza muscolare: 2 studi su 4 hanno riportato punteggi MRC leggermente più alti nel gruppo di intervento. LOS: Nella durata della degenza in ICU non sono state trovate differenze.	Pro: La revisione ha confermato che la mobilizzazione precoce in terapia intensiva è sicura e fattibile. Contro: Vi sono prove insufficienti sulle attività di mobilizzazione precoce dei malati critici in terapia intensiva, esiste attualmente una bassa qualità di prove.
2	Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis Zhong L et al. (2019)	Revisione sistematica e metanalisi	Sono stati inclusi RCT secondo le linee guida PRISMA cercando su PubMed, EMBASE, Web of science e Cochrane. Su 1.898 record sono stati incluse 23 RCT. Popolazione: adulti (> 18 anni) ricoverati in terapia intensiva che hanno ricevuto mobilizzazione precoce.	Eventi avversi: i tassi di eventi avversi erano moderatamente aumentati dalla mobilizzazione precoce, ma le differenze non erano statisticamente significative. Funzione fisica: aumenta il numero di pazienti che sono in grado di stare in piedi durante il ricovero. Forza muscolare: è stata valutata tramite la scala MRC, ma non sono stati evidenziati cambiamenti tra i due gruppi. LOS: lo studio non ha considerato la durata della degenza in terapia intensiva come outcome.	Pro: La mobilizzazione precoce sembra ridurre l'incidenza di ICUAW, migliorare la capacità funzionale, aumentare il numero di giorni senza ventilatore ed il tasso di dimissioni a domicilio per i pazienti ricoverati in terapia intensiva. Contro: a causa della sostanziale eterogeneità tra gli studi le prove sono di bassa qualità.
3	Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis Anekwe DE et al. (2020)	Revisione sistematica e metanalisi	Sono state ricercate RCT su MEDLINE, EMBASE, CINAHL e Cochrane. Su 1594 studi selezionati ne sono stati compresi 9. Popolazione: Pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva a cui non era già stata diagnosticata ICUAW.	Eventi avversi: La riabilitazione in ICU è sicura in quanto è emerso da tutti gli studi selezionati Funzione fisica: non è stata valutata la funzione fisica dei pazienti. Forza muscolare: lo studio ha dimostrato che la mobilizzazione precoce è associata a una riduzione della probabilità di sviluppare la ICUAW. LOS: in 6 studi la durata della degenza in terapia intensiva era statisticamente più breve.	Pro: Lo studio ha evidenziato una riduzione del 37% e del 29% della probabilità di sviluppare ICUAW, la mobilizzazione ha ridotto la durata della degenza in ICU, e la durata della ventilazione meccanica. Contro: l'intervento ha comportato costi aggiuntivi ma i potenziali risparmi sulla riduzione della degenza di questi pazienti potrebbe compensarne i costi

<p>4</p> <p>Rehabilitation and early mobilization in the critical patient: systematic review</p> <p>Arias-Fernández P et al. (2018)</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>È stata condotta una revisione secondo il modello PRISMA sulle principali Banche Dati: CINAHL, Pubmed Web of Science, biblioteca Virtual en Salud per identificare RCT, studi crossover e studi caso-controllo. Sono stati inclusi 11 studi.</p> <p>Popolazione: Adulti di età superiore ai 18 anni ricoverati nell'unità di terapia intensiva per almeno 48 ore che avevano ricevuto come intervento la mobilizzazione precoce.</p>	<p>Eventi avversi: non sono stati considerati come outcome nella revisione.</p> <p>Funzione fisica: aumento del punteggio dell'indice di Barthel per chi aveva ricevuto mobilizzazione precoce e un aumento significativo della distanza percorsa alla dimissione dell'ospedale.</p> <p>Forza muscolare: in 2 studi l'intervento ha determinato un aumento della forza muscolare al momento della dimissione da ICU.</p> <p>LOS: i risultati sono discordanti.</p>	<p>Pro: miglioramento della capacità funzionale, forza, mobilità, qualità di vita e minore durata della ventilazione meccanica e maggiore probabilità di essere dimessi a casa.</p> <p>Contro: la revisione non ha evidenziato sostanziali differenze sulla durata della degenza in ICU.</p>
<p>5</p> <p>Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review</p> <p>Adler J et al. (2012)</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>Sono stati ricercati studi clinici randomizzati e non randomizzati analisi prospettiche e retrospettive nei database elettronici di Pubmed CINAHL, Medline (ovid) e The Cochrane Library, comprendendo complessivamente 15 studi.</p>	<p>Eventi avversi: gli studi concludono che la mobilizzazione precoce può essere eseguita in sicurezza. L'evento avverso più frequente è stato la desaturazione di ossigeno.</p> <p>Funzione fisica: la letteratura ne supporta i miglioramenti, ma la misurazione non era uniforme.</p> <p>Forza muscolare: la forza muscolare è stata raramente riportata, e non è significativamente migliorata in ICU.</p> <p>LOS: lo studio non ha considerato la durata della degenza in terapia intensiva come outcome.</p>	<p>Pro: lo studio dimostra che è una pratica fattibile e sicura con miglioramento della mobilità funzionale come indice di Barthel, e distanza percorsa dall'assistito.</p> <p>Contro: il corpo di prove che esamina la mobilizzazione precoce in terapia intensiva è piccolo, non si sono evidenziati miglioramenti nella forza muscolare.</p>
<p>6</p> <p>Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial</p> <p>Eggmann S et al. (2018)</p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Studio a due bracci, in cieco, con follow-up di 6 mesi, condotto in terapia intensiva, su un totale di 115 pazienti.</p> <p>Gruppo di controllo: (n=57) hanno ricevuto terapia standard compresa la mobilizzazione precoce, terapia respiratoria ed esercizi passivi e attivi. La terapia fisica si è svolta una volta al giorno.</p> <p>Gruppo di intervento: (n= 58) hanno ricevuto un programma di mobilizzazione precoce con riduzione giornaliera della sedazione. La terapia fisica si è svolta 3 volte al giorno.</p>	<p>Eventi avversi: 4 eventi avversi 1 nel gruppo sperimentale (desaturazione di ossigeno) e 3 nel gruppo di controllo (1 desaturazione di ossigeno e 2 emodinamiche instabili).</p> <p>Funzione fisica: non vi sono state differenze significative tra i gruppi nella distanza percorsa in 6 minuti (123m sperimentale vs 100 m controllo) o indipendenza funzionale.</p> <p>Forza muscolare: l'incidenza di ICUAW alla dimissione dalla ICU, determinata con punteggio MRC, è stata del 58% nel gruppo sperimentale e del 61% nel gruppo di controllo.</p> <p>LOS: non ci sono state differenze per quanto riguarda la durata della degenza.</p>	<p>Pro: lo studio conferma che la mobilizzazione precoce è sicura e fattibile e sembrerebbe migliorare la salute mentale a lungo termine.</p> <p>Contro: non sono stati riscontrati benefici nella mobilizzazione precoce rispetto alle cure standard, in termini di miglioramento della funzione fisica, della forza muscolare e della durata della degenza.</p>

7	<p>Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial</p> <p>Schaller SJ et al. (2016)</p>	Trial randomizzato controllato	<p>Studio multicentrico a gruppi paralleli, in cieco per i valutatori, randomizzato controllato in 5 SCU, per un totale di 200 pazienti.</p> <p>Gruppo di controllo: (n=96) i quali hanno ricevuto il trattamento standard effettuato in base alle linee guida.</p> <p>Gruppo di intervento: (n=104) i pazienti hanno ricevuto mobilizzazione precoce ed è stato definito un obiettivo di mobilizzazione (SOMS) su 4 livelli (livello 4= deambulazione) che sono stati gestiti tramite colloqui multi professionali.</p>	<p>Eventi avversi sono stati riportati complessivamente 35 eventi avversi, 10 casi nel gruppo di controllo (0,8%) e 25 nel gruppo di intervento (2,8%).</p> <p>Funzione fisica: il punteggio SOMS è stato più elevato nel gruppo di intervento, 52 pazienti hanno raggiunto livello 4 rispetto ai 24 pazienti del gruppo di controllo.</p> <p>Forza muscolare: 50 (69%) nel gruppo di intervento hanno dimostrato un miglioramento e 51 (69%) nel gruppo di controllo.</p> <p>LOS: la durata della degenza è stata più breve nel gruppo di intervento (5 giorni) rispetto a quello di controllo (7 giorni).</p>	<p>Pro: l'utilizzo di un algoritmo strutturato combinato ad una comunicazione interprofessionale ha migliorato il livello di mobilità dell'assistito, ridotto la durata della degenza in ICU.</p> <p>Contro: i punteggi della scala MRC non differivano tra il gruppo di intervento e quello di controllo.</p>
8	<p>Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial</p> <p>McWilliams D et al. (2018)</p>	Trial randomizzato controllato	<p>Studio monocentrico, partecipanti randomizzati con rapporto 1:1 per un totale di 102 pazienti</p> <p>Gruppo di controllo: (N=50) i pazienti hanno ricevuto la terapia fisioterapia una volta al giorno nei giorni feriali, l'inizio della terapia veniva valutata dal singolo fisioterapista.</p> <p>Gruppo di intervento: (N=52) le sessioni di terapia precoce sono state tenute da un team di mobilizzazione, attraverso un programma di riabilitazione personalizzato con riunioni interprofessionali settimanali.</p>	<p>Eventi avversi: non sono stati valutati.</p> <p>Funzione fisica: il gruppo di intervento ha raggiunto un livello di mobilità più alto. I pazienti mobilizzati precocemente erano più propensi a camminare per più di 30 minuti al momento della dimissione (73% vs 47%).</p> <p>Forza muscolare: la forza muscolare è stata valutata tramite la MRC e non differiva il punteggio nel gruppo di intervento (35) rispetto a quello di controllo (34).</p> <p>LOS: la durata della degenza in terapia intensiva non differisce tra i due gruppi.</p>	<p>Pro: la mobilizzazione precoce ha aumentato i pazienti che erano in grado di camminare durante il ricovero in terapia intensiva.</p> <p>Contro: lo studio non ha riscontrato differenze per quanto riguarda la scala MRC e la durata della degenza in terapia intensiva.</p>
9	<p>Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial</p> <p>Schweickert WD et al. (2009)</p>	Trial randomizzato controllato	<p>Studio su 104 pazienti, randomizzati a blocchi con un rapporto 1:1.</p> <p>Gruppo di controllo: 46 pazienti hanno ricevuto attività di mobilizzazione standard.</p> <p>Gruppo di intervento: 49 pazienti mobilizzati precocemente (terapia fisica ed occupazionale) durante periodi di interruzione giornaliera della sedazione.</p>	<p>Eventi avversi: in 498 sessioni di terapia fisica si sono verificati due eventi avversi (desaturazione inferiore all'80%) ed è stato rimosso un catetere arterioso radiale.</p> <p>Funzione fisica: il ritorno allo stato funzionale indipendente si è verificato in 29 pazienti nel gruppo di intervento Vs 19 del gruppo di controllo. I pazienti che avevano ricevuto mobilizzazione precoce avevano punteggi più alti nell'indice di Barthel.</p> <p>Forza muscolare: la debolezza muscolare (MRC<48) è stata osservata in 15 (31%) pazienti del gruppo di intervento e in 27 (49%) controlli.</p> <p>LOS: la durata della degenza in terapia intensiva non differiva tra i due gruppi.</p>	<p>Pro: una strategia di mobilizzazione precoce associata a interruzione della sedazione, prove di respirazione spontanea guidate da protocollo, terapia fisica e occupazionale ha migliorato la funzione fisica dell'assistito in modo sicuro e ridotto l'incidenza di ICUAW.</p> <p>Contro: lo studio non ha evidenziato differenze significative riguardo la durata della degenza in terapia intensiva.</p>

10	<p>Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit Lipshutz AKM et al. (2013)</p>	<p>Revisione narrativa</p>	<p>Sono stati analizzati 10 studi: 5 di questi hanno considerato come outcome gli eventi avversi mentre i restanti 5 hanno valutato la funzione fisica. Nella revisione non sono stati descritti i criteri metodologici per la selezione degli studi.</p>	<p>Eventi avversi: la mobilitazione precoce è fattibile e sembra essere sicura nella maggior parte dei pazienti in terapia intensiva. Funzione fisica: la revisione della letteratura conferma un miglioramento della funzione fisica dei pazienti critici che hanno ricevuto mobilitazione precoce. Forza muscolare: non è stata valutata dallo studio. LOS: i risultati riguardo la durata della degenza in terapia intensiva sono discordanti e scarsi.</p>	<p>Pro: la mobilitazione precoce è un evento sicuro e fattibile, associato a maggiori risultati da un punto di vista funzionale. Contro: la revisione ha evidenziato la necessità di maggiori protocolli strutturati per l'erogazione della terapia intensiva.</p>
11	<p>Early mobilization and rehabilitation in the ICU: moving back to the future Hashem MD et al.(2016)</p>	<p>Revisione narrativa</p>	<p>Gli eventi avversi e i benefici della mobilitazione precoce sono stati descritti da un totale di 8 studi. Nella revisione non sono stati descritti i criteri metodologici per la selezione degli studi.</p>	<p>Eventi avversi: la revisione ha confermato che la mobilitazione precoce è sicura e fattibile. Funzione fisica: la mobilitazione precoce sembra migliorare la funzione fisica dell'assistito. Forza muscolare: non è stata riportata dallo studio. LOS: la durata della degenza non è stata riportata dallo studio.</p>	<p>Pro: la mobilitazione precoce è sicura e fattibile, ha ridotto la durata della ventilazione meccanica e migliorato la funzione fisica. Contro: è stata evidenziata la mancanza di un team di lavoro multidisciplinare.</p>
12	<p>Early rehabilitation in the intensive care unit: An integrative literature review Sosnowski K et al. (2015)</p>	<p>Revisione narrativa</p>	<p>La revisione ha incluso 10 studi.</p>	<p>Eventi avversi: 7 studi hanno confermato che la mobilitazione precoce è sicura e fattibile, gli eventi avversi sono stati riportati come rari. Funzione fisica: tutti gli studi hanno concluso che la riabilitazione precoce in terapia intensiva riduce le complicanze neuromuscolari della malattia critica e migliora lo stato funzionale. Forza muscolare: due studi hanno evidenziato un miglioramento della forza muscolare. LOS: la durata della degenza in terapia intensiva non è stata riportata dallo studio.</p>	<p>Pro: sebbene limitato, c'è un crescente corpo di ricerca che conferma la fattibilità della mobilitazione precoce dei pazienti critici, e sembra migliorare la funzione fisica. Contro: il corpo di ricerca ad oggi è piuttosto ridotto sono necessari ulteriori studi.</p>
13	<p>Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients Fan E et al. (2012)</p>	<p>Revisione</p>	<p>Nella revisione non sono stati descritti i criteri metodologici per la selezione degli studi.</p>	<p>Eventi avversi: gli eventi avversi non sono stati valutati dallo studio Funzione fisica: la funzione fisica è stata analizzata da diversi studi tramite modalità di valutazione differenti. Forza muscolare: il 94% dei pazienti ha significativamente migliorato la forza muscolare a 9 mesi. LOS: la durata della degenza in terapia intensiva non è stata riportata nello studio.</p>	<p>Pro: la mobilitazione precoce sembra ridurre l'incidenza di ICUAW, comportando miglioramenti nella forza muscolare. Contro: Attualmente ci sono interventi limitati per prevenire l'ICUAW.</p>

14	Post-intensive care syndrome (PICS) Mark E Mikkelsen et al. (2020)	Revisione	Nella revisione non sono stati descritti i criteri metodologici per la selezione degli studi.	Eventi avversi: Gli eventi avversi non sono stati riportati nello studio. Funzione fisica: diversi studi, riportano che la terapia fisica precoce/deambulazione entro le prime 72h può migliorare la funzione fisica. Forza muscolare: la forza muscolare non è stata riportata dallo studio. LOS: la durata della degenza non è stata riportata dallo studio.	Pro: la mobilitazione sembrerebbe migliorare la funzione fisica dei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva. Contro: la revisione non ha analizzato gli eventi avversi, la forza muscolare e la durata della degenza in terapia intensiva.
15	The ABCDEF Bundle in Critical Care Marra A et al. (2017)	Revisione	Il pacchetto ABCDEF bundle rappresenta una guida basata sulle evidenze per i professionisti sanitari, consente di ottimizzare il recupero e gli esiti dei pazienti in terapia intensiva. Non sono stati descritti i criteri metodologici per la selezione degli studi.	Eventi avversi: la mobilitazione precoce è fattibile e sicura, anche nei pazienti più complicati. Funzione fisica: i pazienti sono tornati a maggiormente ad uno stato funzionale indipendente alla dimissione. Forza muscolare: la forza muscolare non è stata analizzata nello studio. LOS: la durata della degenza in terapia intensiva non è stata analizzata nello studio.	Pro: È stato l'unico intervento che ha determinato una riduzione dei giorni di delirio e sembrerebbe ridurre l'incidenza di ICUAW. Contro: lo studio non ha descritto la durata della degenza in terapia intensiva e la forza muscolare.
16	Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure Morris PE et al. (2008)	Trial clinico	I pazienti sono stati identificati e arruolati nello studio entro 48 ore dell'intubazione e 72 dall'ammissione in terapia intensiva, è stato progettato un protocollo di mobilità per fornire terapia fisica ai pazienti critici.	Eventi avversi: Non si sono presentati eventi avversi. Funzione fisica: l'adozione del protocollo di mobilità ha permesso ai pazienti di raggiungere maggiori obiettivi come la deambulazione. Forza muscolare: la forza muscolare non è stata riportata nello studio. LOS: i pazienti che hanno ricevuto mobilitazione precoce, hanno avuto una durata della degenza più breve.	Pro: lo studio ha confermato che l'adozione di un protocollo strutturato per la mobilitazione di pazienti critici ha aumentato il numero di sessioni di terapia ricevute dai pazienti senza aumentare il numero di eventi avversi. Contro: lo studio non ha valutato la forza muscolare dei pazienti al momento della dimissione.

essere una complicanza comune di stati infiammatori sistemici, come la sepsi; nonostante sia stata identificata e riconosciuta clinicamente tra gli anni 70 e 80 il meccanismo di degenerazione assonale ad oggi è ancora poco conosciuto^[13].

Diagnosi

Nonostante una diagnosi precoce di ICUAW risulti essere fondamentale per l'outcome di questi pazienti, la sua diagnosi è spesso difficile durante il ricovero, a causa della complessità clinica, dell'utilizzo di farmaci sedativi e della presenza di delirio. Spesso la ICUAW viene diagnosticata troppo tardi, quando vengono riscontrate difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione meccanica, profonda tetraplegia o debolezza in paziente sveglio^[5]. Ad oggi lo strumento più utilizzato è l'esame obiettivo, con l'ausilio di scale validate come la MRC (*Medical Research Council*). L'esame consiste nella valutazione di 3 gruppi muscolari dell'arto superiore (abduzione della spalla, flessione del gomito, estensione del polso) e 3 dell'arto inferiore (flessione anca, estensione del ginocchio, flessione dorsale della caviglia) su entrambi gli emisomi, attribuendo un punteggio da 0 (nessuna contrazione muscolare) a 5 (forza muscolare normale) per ciascun item. Il punteggio massimo è di 60 punti e la diagnosi di ICUAW viene fatta con punteggio MRC <48 (**tabella 2**)^[4,5]. Per quanto questo esame sia semplice e poco invasivo spesso è difficile se non impossibile da eseguire nei ricoverati in terapia intensiva: l'esame richiede la collaborazione del paziente per valutare lo sforzo di contrazione muscolare e il livello di coscienza potrebbe essere ridotto per effetto dei farmaci sedativi e analgesici necessari per il controllo del dolore e dell'agitazione. Una possibile strategia per permettere una valutazione appropriata della risposta muscolare è quella di sospendere temporaneamente i sedativi, senza compromettere la sicurezza del paziente^[4].

Un ulteriore approccio diagnostico è rappresentato dai test elettrofisiologici, per valutare la conduzione del nervo motorio/sensoriale del sistema nervoso periferico, analizzando il potenziale d'azione muscolare (*Compound Muscular Action Potential - CMAP*) e il potenziale d'azione del nervo sensitivo (*Sensitive Nerve Action Potential - SNAP*). Le alterazioni in questi test si presentano principalmente nei pazienti con CIP. I test elettrofisiologici possono essere un'alternativa alla valutazione obiettiva quando questa non è possibile. I cambiamenti elettrofisiologici possono essere rilevati già 24-48 ore dopo l'inizio della malattia critica e spesso precedono i risultati clinici dei pazienti^[5-7]. La diagnosi definitiva di CIM richiede la biopsia muscolare: i reperti istopatologici coerenti con la CIM includono atrofia delle fibre muscolari, necrosi e degenerazio-

Tabella 2. Scala Medical Research Council

0	Contrazione muscolare assente
1	Contrazione muscolare visibile associata a movimento dell'arto limitata o assente
2	Movimento dell'arto, ma non contro gravità
3	Movimento contro gravità, ma non contro resistenza
4	Movimento almeno contro la resistenza fornita dall'operatore
5	Forza normale

Lo score valuta 3 gruppi muscolari dell'arto superiore (abduzione della spalla, flessione del gomito, estensione del polso) e 3 dell'arto inferiore (flessione anca, estensione del ginocchio, flessione dorsale della caviglia) su entrambi gli emisomi.

ne delle fibre occasionali e perdita selettiva di filamenti spessi (miosina). Questo esame diagnostico viene eseguito raramente a causa dell'invasività.

Fattori di rischio

Nonostante ad oggi i meccanismi fisiopatologici alla base della ICUAW non siano del tutto chiari, sono stati identificati alcuni fattori di rischio che ne favoriscono l'insorgenza, quali iperglicemia, corticosteroidi, farmaci bloccanti neuromuscolari, allettamento prolungato, sepsi e insufficienza multiorgano^[5].

Conseguenze fisiche dell'immobilità

Il prolungato allettamento dell'assistito può comportare conseguenze su diversi sistemi e apparati, alterandone le funzioni fisiologiche e ritardando la guarigione:

- Apparato muscolo-scheletrico: l'immobilità causa debolezza e atrofia muscolare a causa di una riduzione delle fibre muscolari. In condizioni di alterato metabolismo l'organismo consuma massa muscolare per ricavarne energia, causando un'importante perdita della forza muscolare e intolleranza all'attività. Possono presentarsi inoltre contratture e dolori articolari e osteoporosi da disuso;
- Apparato cardio-circolatorio: la riduzione della spinta gravitazionale fa affluire un minor volume di sangue alle parti più distali e il conseguente aumento del ritorno venoso comportano un aumento del lavoro cardiaco. L'immobilizzazione favorisce la stasi venosa, la conseguente formazione di coaguli e l'insorgenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare;
- Apparato respiratorio: diminuzione dell'espansione polmonare, stasi delle secrezioni bronchiali, rischio di polmonite;
- Apparato urinario: stasi urinaria e infezioni delle vie urinarie;
- Apparato tegumentario: lesioni da pressione, quando la pressione esercitata su un'area impedisce un adeguato flusso ematico della zona, le cellule subiscono

un danno ipossico/ischemico. Le prominenze ossee sono a maggiore rischio;

- Apparato gastro-intestinale: riduzione della motilità intestinale, stipsi e formazione di fecalomi;
- Alterazioni del ritmo sonno veglia.

Interventi di prevenzione

Per ridurre il rischio di sviluppo di complicanze legate all'immobilizzazione è necessario svolgere attività di mobilizzazione graduali e personalizzate sul livello di dipendenza e capacità di collaborazione della persona assistita:

- mobilizzazione passiva: rappresenta un elemento cruciale nella mobilizzazione di pazienti critici che non possono muoversi autonomamente. L'operatore si sostituisce al paziente, garantendo una gamma di movimenti al fine di prevenire le conseguenze dell'immobilizzazione, compresi anche cambi posturali a intervalli di tempo (generalmente ogni due/tre ore);
- mobilizzazione attiva, in cui la persona svolge movimenti assistiti o in autonomia, con parziale supporto e su indicazione dell'operatore;
- esercizi posturali, orientati al recupero graduale della stazione eretta, come stare seduti sul bordo del letto, mantenere una posizione eretta e la deambulazione^[14,15].

L'attenzione alla qualità di vita dopo la dimissione dei pazienti critici è un tema estremamente rilevante ma emerso e indagato solo negli ultimi anni. Nonostante le attività di mobilizzazione precoce abbiano dimostrato essere un elemento importante nella prevenzione della ICUAW nei pazienti ricoverati in ICU, gli studi su questi interventi sono piuttosto recenti e numericamente limitati rispetto ad altri argomenti. L'analisi dei risultati è stata strutturata su cinque diversi aspetti: sicurezza ed eventi avversi, funzionalità fisica, forza muscolare, durata della degenza in ICU, protocolli per la mobilizzazione precoce.

Sicurezza ed eventi avversi

Il primo elemento di criticità, quando si parla della mobilitazione di pazienti critici, è la sicurezza: l'instabilità clinica e i gravi squilibri fisiologici vengono visti come uno scoglio insormontabile e, a causa della complessità del quadro clinico, i pazienti ricoverati in ICU sono spesso considerati "troppo malati" per dedicarsi all'attività fisica, specialmente all'inizio del loro decorso in terapia intensiva^[1,16]. La presenza di linee infusive e altri dispositivi a permanenza come cateteri venosi centrali (CVC), tubi endotracheali, linee arteriose, cateteri vescicali e cannule per ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) aggiunge un ulteriore elemento di complessità^[1]. Al fine di comprendere se queste barriere percepite dagli operatori siano reali, la maggior parte degli studi ha analizzato e descritto la frequenza degli eventi avversi nelle attività di mobilitazione precoce, che tuttavia sono risultati piuttosto rari e non hanno mai compromesso la salute del paziente.

Il trial clinico di Eggmann et al. (2018) ha randomizzato pazienti ricoverati in terapia intensiva per un periodo superiore alle 72 ore: il gruppo di controllo (n=57) ha ricevuto trattamenti di fisioterapia standard, inclusa la mobilitazione precoce, mentre il gruppo sperimentale (n=58) è stato sottoposto ad allenamenti di resistenza combinati alla mobilitazione precoce. Sono stati osservati complessivamente quattro eventi avversi (0,6%): una desaturazione di ossigeno nel gruppo sperimentale e una desaturazione e due instabilità emodinamiche nel gruppo di controllo, tutti eventi che si sono risolti dopo l'interruzione della terapia e non hanno avuto ulteriori con-

seguenze. È stato necessario interrompere 25 (3%) sessioni di fisioterapia, a causa del superamento dei limiti fissati (8,32%), della mancanza di collaborazione (5,20%) e affaticamento del paziente (3,12%)^[17].

Una ridotta quota di eventi avversi è stata registrata anche nel trial condotto da Schweickert (2009): su 498 sessioni di terapia fisica si è verificata una desaturazione di ossigeno inferiore all'80%, è stato rimosso accidentalmente un catetere arterioso radiale nel gruppo di intervento e non si sono verificate estubazioni, cadute, variazioni della pressione inferiori 90 mmHg o superiori 200 mmHg. Per cercare di ridurre al minimo eventuali squilibri fisiologici durante le attività di mobilitazione, erano stati stabiliti in precedenza i criteri che impedivano l'inizio o la continuazione della terapia fisica: pressione arteriosa media inferiore 65 mmHg o superiore ai 100 mmHg; pressione sistolica superiore ai 200 mmHg; frequenza cardiaca inferiore a 40 o superiore a 130/minuto; frequenza respiratoria inferiore a 5 atti al minuto o superiore di 40 e pulsossimetria inferiore all'88%^[18].

La frequenza di eventi avversi (cadute, instabilità emodinamica, rimozione o dislocazione accidentale dei device, desaturazione di ossigeno e altro) è stata considerata come outcome in una revisione Cochrane del 2018. Nei quattro studi inclusi, su un campione di 690 partecipanti, tre studi hanno rilevato una bassa incidenza di eventi avversi nei gruppi di intervento e uno studio non ha riportato eventi avversi, supportando la sicurezza e fattibilità della mobilitazione precoce dei pazienti ricoverati in ICU. Nonostante il basso numero di eventi avversi, la qualità delle pro-

ve è classificata come bassa a causa della scarsa numerosità del campione^[15]. Nella revisione sistematica di Zhang et al. (2019), 8 studi su un campione di 1.009 pazienti, hanno riportato un numero limitato di eventi avversi; gli interventi di mobilitazione precoce non hanno aumentato il tasso di eventi avversi dimostrando che la terapia è sicura^[19]. Adler e Malone (2012) hanno revisionato 10 studi primari e tutti hanno riportato eventi avversi, anche se in numeri molto ridotti. L'evento avverso più comune è stata la desaturazione di ossigeno che è stata attenuata da riposo a letto e aumento della percentuale di ossigeno erogata al paziente mentre la rimozione accidentale di linee arteriose o estubazioni accidentali si sono verificate molto raramente; per garantire la sicurezza dei pazienti, i criteri emodinamici, respiratori e cognitivi sono stati stabiliti a priori^[20]. La **tabella 3** elenca una serie di criteri che dovrebbero essere valutati prima delle attività di mobilitazione, che in caso presenti dovrebbe essere sospesa^[20].

Questi criteri possono guidare il team multiprofessionale (medici, infermieri e fisioterapisti) a determinare l'idoneità dei pazienti alla mobilitazione, con l'obiettivo di limitare gli eventi sfavorevoli.

Lo studio randomizzato di Schaller et al. (2016) ha riportato 35 eventi avversi in 2164 giorni di terapia, con 10 casi su 908 nel gruppo di controllo (0,8%) e 25 su 1246 nel gruppo di intervento (2,8%): l'ipotensione è stata l'evento indesiderato più frequente (11%) mentre non si sono verificate cadute, dislocazione o rimozione di tubi endotracheali e linee centrali^[21]. Anche i lavori di Schmidt et al. (2016) e Lipshutz e Gropper (2013) hanno dimostrato

Tabella 3 - Criteri per la conclusione di una sessione di mobilitazione tradotti da Adler e Malone, (2012).⁽²⁰⁾

<p>Frequenza cardiaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 70% APMHR • Diminuzione > 20% della FC a riposo • <40 battiti/minuto; > 130 battiti/minuto • Aritmia di nuova insorgenza • Nuovo farmaco antiaritmico • Nuovo IM da ECG o enzimi cardiaci 	<p>Pulsossimetria / SpO₂</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminuzione > 4% • <88% - 90%
<p>Pressione sanguigna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SBP > 180 mmHg • diminuzione > 20% di SBP / DBP; ipotensione ortostatica • MAP <65 mmHg; > 110 mmHg • Presenze di farmaci vasopressori; nuovo vasopressore o escalation dose di farmaci vasopressori 	<p>Ventilazione meccanica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FIO₂ ≥ 0,60 • PEEP ≥ 10 • Asincronia paziente-ventilatore • Cambio della modalità MV in controllo assistito • Vie aeree non sicure
<p>Frequenza respiratoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <5 atti/minuto; > 40 atti/minuto 	<p>Allerta / agitazione e sintomi del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sedazione o coma del paziente - RASS ≤ -3 • Agitazione del paziente che richiede l'aggiunta o l'escalation di sedativo farmaco; RASS > 2 • Paziente c/o DOE intollerabile • Rifiuto del paziente

Legenda: APMHR = frequenza cardiaca massima prevista dall'età; DOE = dispnea da sforzo; IM = infarto miocardico; MAP = pressione arteriosa media; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; MV = ventilazione meccanica; RASS = scala Richmond Agitation Sedation; SBP/DBP = pressione arteriosa sistolica/diastolica.

che gli eventi avversi si verificano in numero molto limitato (1%), concludendo che la mobilitazione in terapia intensiva è sicura e fattibile^[1,5]. L'intubazione tracheale, convenzionalmente considerata un limite non superabile, è stata recentemente rivalutata da gruppi di esperti, convenendo che non rappresenta una controindicazione all'attività a letto o alla mobilitazione fuori dal letto in terapia intensiva^[22,23].

La **tabella 4** riporta gli eventi avversi inclusi negli studi revisionati, avvenuti durante 3665 sessioni cumulative di mobilitazione precoce.

L'evento avverso più frequente è stato la desaturazione di ossigeno con valori inferiori al 90%. Le manovre di mobilitazione dei pazienti critici non sono prive di rischi, tuttavia è emerso che su un totale di 3.665 sessioni di terapia fisica si sono verificati 50 eventi avversi, corrispondenti a una frequenza dell'1,36%. Gli eventi avversi non sono frequenti ma quando si verificano possono essere significativi ed è proprio per questo motivo che il monitoraggio prima, dopo e durante le attività di mobilitazione rappresenta un tassello fondamentale per far sì che la riabilitazione sia efficace e soprattutto sicura^[23]. Il protocollo multidisciplinare di mobilitazione proposto da Morris et al. (2011) ha aumentato in modo sicuro la percentuale di pazienti con insufficienza respiratoria acuta che hanno ricevuto terapia fisica senza eventi avversi, dimostrando che, se eseguita correttamente, la mobilitazione precoce può essere fattibile e sicura anche in categorie di pazienti a maggior rischio^[24]. Gli studi analizzati hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza della mobilitazione di pazienti in condizioni critiche; tuttavia è emerso che sono necessari protocolli strutturati e standardizzati per ridurre al minimo il rischio di eventi avversi, un approccio multidisciplinare e una

attenta sorveglianza dei pazienti durante la terapia fisica, facilitata da nuove tecnologie e sistemi di monitoraggio portatili. La mobilitazione precoce è parte integrante del bundle ABCDEF, un insieme di attività mirate a ottimizzare il recupero e i risultati dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, ed è risultato l'unico intervento che ha determinato una diminuzione dei giorni di delirio; sebbene gli operatori possano avere paura della mobilitazione precoce, ci sono buone prove che una strategia di riduzione giornaliera della sedazione e aumento dell'attività fisica in terapia intensiva prevengano l'insorgenza della ICUAW^[11,25].

Funzionalità fisica

Al fine di valutare se la mobilitazione iniziata precocemente possa realmente ridurre l'incidenza della ICUAW è necessario analizzare la funzionalità fisica dei pazienti alla dimissione dalla ICU. Dieci studi su sedici hanno valutato questo outcome con modalità di rilevazione differenti (numero di passi percorsi, capacità di deambulare, capacità di compiere attività della vita quotidiana), utilizzando anche differenti scale di valutazione.

L'intervento previsto nello studio di McWilliams (2018), su pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, prevedeva una mobilitazione precoce, attraverso un programma personalizzato di esercizi al letto, riunioni settimanali per la definizione degli obiettivi e per esaminare i risultati e aggiornare i piani di trattamento secondo le necessità. I pazienti mobilitati precocemente maggiore hanno mostrato capacità di camminare per più di 30 minuti al momento della dimissione rispetto al gruppo di controllo (73% vs 47%)^[26]. Nel trial di Schaller et al. (2016) è stato utilizzato un algoritmo per calcolare un punteggio legato alla mobilitazione ottimale (SICU optimal mobilisation score - SOMS) e i pazienti inclusi nello

studio sono stati trattati con una sedazione mirata per consentire prove di risveglio giornaliero e prove di respirazione spontanea, con protocolli di mobilità strutturati e personalizzati. I pazienti che hanno raggiunto un buon outcome nella deambulazione (punteggio 4 SOMS) sono stati 52 (52%) nel gruppo sperimentale rispetto ai 24 (25%) nel gruppo di trattamento standard e hanno lasciato la terapia intensiva con un livello di mobilitazione più alto rispetto al gruppo di controllo. Un ulteriore outcome è stato rappresentato dai punteggi di indipendenza funzionale, risultati significativamente più alti nel gruppo sperimentale: gli interventi sono iniziati molto più precocemente rispetto alle cure standard ed i pazienti hanno raggiunto un'indipendenza funzionale nel 51% dei casi rispetto al 28% del gruppo di controllo^[21].

La revisione di Sosnowski et al. (2015) ha esaminato 10 studi, valutando l'implementazione della mobilitazione precoce in terapia intensiva, concludendo che la riabilitazione precoce in ICU è in grado di prevenire le complicanze neuromuscolari da malattia critica, migliorando al contempo lo stato funzionale. Gli studi esaminati hanno evidenziato che in molte parti del mondo la pratica standard prevede che i pazienti ricevano un esercizio fisico limitato e che stanno aumentando le prove di efficacia che confermano che la mobilitazione precoce è in grado di influire anche a breve termine sulla qualità di vita dell'assistito^[6]. Schweickert et al. (2009) hanno randomizzato 104 pazienti ventilati meccanicamente, considerando come outcome primario il ritorno ad uno stato funzionale indipendente alla dimissione dall'ospedale, definito come la capacità di eseguire le normali attività di vita quotidiana (Activities of Daily Living, ADL), come fare il bagno, vestirsi, mangiare, passare da letto a sedia e camminare in modo indipendente^[18,27,28]. Punteggi ADL superiori a 5, cioè eseguiti dal paziente senza necessità di assistenza fisica, si sono ottenuti in 29 (59%) pazienti nel gruppo di intervento rispetto a 19 (35%) nel gruppo di controllo. I pazienti del gruppo di intervento avevano punteggi più alti dell'indice di Barthel, un numero maggiore di ADL indipendenti e sono stati in grado di raggiungere diversi traguardi di mobilità, come sedersi al lato del letto (38 pazienti), stare in piedi (25), trasferirsi su sedia (21), camminare due o più passi (12) e camminare per più di 30 metri (tre pazienti). Inoltre nel gruppo di intervento è stata rilevata una durata del delirio più breve (2 vs 4 giorni) e più giorni senza ventilazione meccanica (23,5 vs 21,1 giorni). La durata della degenza in ICU non differiva tra i due gruppi^[18]. Mikkelsen et al. (2019) hanno cercato di descrivere quanto siano evidenti i problemi legati alla Critical Illness, sia dal punto di vista cognitivo ma soprattutto dal punto di vista fisico. La revisione

Tabella 4. Numero e percentuale di eventi avversi nelle revisioni analizzate

EVENTO AVVERSO	NUMERO	%
Desaturazione di ossigeno	26	0,709
Ipotensione (pressione sistolica <90 mmHg)	11	0,300
Cadute in ginocchio	5	0,136
Rimozione catetere arterioso	2	0,054
Instabilità cardiocircolatoria	2	0,054
Rimozione sondino naso-gastrico	1	0,027
Rimozione tubo endotracheale	1	0,027
Iperensione (pressione sistolica >200 mmHg)	1	0,027
Rottura tendine di Achille	1	0,027
TOTALE	50	1,36

ha confermato che la terapia fisica precoce (idealmente iniziata il primo giorno di ricovero in ICU, a condizione che il paziente sia stabile dal punto di vista neurologico, cardiovascolare e respiratorio) è in grado di migliorare le condizioni fisiche dell'assistito^[28]. L'attività di riabilitazione progressiva (movimento passivo, movimento attivo, esercizi a letto, trasferimenti) nonostante l'uso di terapie di supporto vitale può ridurre l'atrofia muscolare e portare ad un miglioramento della funzione fisica e della forza; inoltre la mobilizzazione può ridurre lo stress ossidativo e l'infiammazione, e prevenire la resistenza all'insulina e la disfunzione microvascolare^[29-31]. Nella revisione di Zhang et al. (2019) la mobilità funzionale è stata valutata in 16 studi su 23, comprendenti 1.758 pazienti e utilizzando diverse valutazioni. La mobilizzazione precoce ha aumentato il numero di persone che erano in grado di stare in piedi durante il ricovero e la distanza percorribile a piedi al momento della dimissione, riducendo l'incidenza di ICUAW e migliorando la capacità funzionale^[19]. Il lavoro di Anekwe et al. (2020) ha dimostrato che la mobilizzazione precoce in ICU è associata ad una riduzione del 37% e del 29% di sviluppare ICUAW e che era associata ad una maggiore probabilità di essere dimessi a casa^[32]. Arias-Fernández et al. hanno riportato una migliore capacità funzionale e una maggiore distanza percorsa alla dimissione^[33].

Due studi hanno riportato risultati discordanti. La revisione sistematica di Doiron et al. ha valutato 4 trial randomizzati, per un totale di 690 pazienti adulti sottoposti a ventilazione meccanica. La funzione fisica è stata valutata come la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana (ADL di base) misurata con scala validata (indice di Barthel): tre dei quattro studi hanno incluso la funzione fisica come outcome ma utilizzando misure diverse. I risultati sono stati discordanti: il ritorno allo stato funzionale indipendente alla dimissione dall'ospedale si è verificata in un solo studio mentre gli altri due studi non hanno rilevato differenze clinicamente importanti nella funzionalità fisica tra i diversi gruppi, sebbene la qualità delle prove era bassa^[15]. Un ulteriore studio randomizzato controllato ha seguito con un follow-up di 6 mesi 115 adulti ricoverati in terapia intensiva per più di 72 ore; i pazienti sono stati assegnati a un gruppo di controllo che riceveva la fisioterapia standard, compresa la mobilizzazione precoce, o a un gruppo sperimentale con allenamento precoce di resistenza^[17]. In entrambi i gruppi la terapia fisica è iniziata entro 48 ore dal ricovero in ICU, quando il 97% dei pazienti era ancora ventilato meccanicamente. I risultati a 6 mesi non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi nella distanza percorsa in 6 minuti (123 m sperimentale vs 100 m controllo) o nell'indipendenza funzionale^[17].

Nonostante le precedenti due prove non dimostrino un significativo miglioramento della funzione fisica, le attività di mobilizzazione precoce in terapia intensiva sembrerebbero migliorare la capacità funzionale. Questi risultati tuttavia non sono stati valutati in maniera uniforme nella letteratura: sono stati utilizzate diverse modalità di misurazione come l'indice di Barthel, la capacità di camminare per più di 30 metri, il punteggio SOMS e la distanza percorsa. La capacità di eseguire le ADL (Activities of Daily Living) è risultata maggiore nei pazienti che hanno ricevuto attività di mobilizzazione precoce. Nella RCT di Schweickert, ad esempio, gli assistiti che erano stati mobilizzati precocemente mostravano punteggi più alti dell'indice di Barthel e maggiori ADL indipendenti alla dimissione dall'ICU, migliorando la qualità della vita e la soddisfazione del paziente e della famiglia^[18]. I pazienti complessivamente sono stati in grado di percorrere maggiori distanze a piedi e sono stati in grado di svolgere più attività, come sedersi ai piedi del letto e spostarsi su una poltrona fino a deambulare. I pazienti sottoposti a mobilizzazione precoce sono stati inoltre maggiormente coinvolti nell'ambiente circostante, riducendo in modo significativo il delirium. La mobilizzazione precoce sembrerebbe migliorare la capacità fisica e l'indipendenza funzionale degli assistiti, tuttavia sono necessari criteri standardizzati di valutazione degli esiti che consentano di comparare i diversi studi.

Forza muscolare

La scala MRC (**tabella 2**) è stata quella maggiormente utilizzata per valutare la forza muscolare, in 6 degli studi revisionati. Schaller e Eggmann non hanno rilevato differenze significative tra gruppi di intervento e gruppi di controllo per quanto riguarda la forza muscolare^[17,21]. Nella revisione di Adler, la forza muscolare valutata con scala MRC e tramite dinamometria, non differiva tra i diversi gruppi al momento della dimissione in quattro studi mentre uno ha mostrato un aumento della forza muscolare del quadricipite^[20]. Altri lavori non hanno evidenziato particolari differenze nella forza muscolare alla dimissione dalla terapia intensiva^[15,19]. Solamente Schweickert et al. hanno osservato differenze nella debolezza muscolare (MRC<48) alla dimissione ospedaliera, presente nel 31% dei pazienti del gruppo di intervento (n. 15) e nel 49% del gruppo di controllo (n. 27)^[18]. Nonostante la scala MRC sia considerata il principale strumento per identificare la ICUAW, la forza muscolare non è stata utilizzata in maniera omogenea come criterio per valutare l'efficacia degli interventi di mobilizzazione precoce.

Durata della degenza in terapia intensiva

La durata della degenza in ICU (length of

stay – LOS) è stata considerata come outcome in 5 studi sui 16 analizzati. La revisione sistematica di Anekwe ha riportato una riduzione di due giorni della ICU-LOS e di 6,5 giorni di degenza ospedaliera nei pazienti sottoposti a mobilizzazione precoce; in un solo studio però la differenza è risultata statisticamente significativa^[32]. Schaller et al. hanno considerato la LOS in terapia intensiva chirurgica come esito secondario, e i pazienti sottoposti a mobilizzazione precoce hanno riportato una riduzione media di tre giorni della degenza in ICU^[21]. Il protocollo di mobilizzazione precoce studiato da Morris et al. è stato associato ad una riduzione della LOS per i pazienti dimessi vivi dall'ospedale^[24]. Sia nella RCT di Schweickert et al. che nella revisione di Doiron et al. non sono risultate differenze significative per quanto riguarda la durata della degenza in ICU tra i diversi gruppi^[15,18].

I risultati riguardanti la durata della degenza per i pazienti sottoposti a mobilizzazione precoce sono piuttosto discordanti: tre studi hanno evidenziato una LOS più breve mentre i restanti due studi non hanno rilevato differenze significative. Sono necessari ulteriori studi per analizzare l'impatto della mobilizzazione precoce nella riduzione della degenza in terapia intensiva.

Protocolli strutturati di mobilizzazione

La letteratura ha evidenziato la mancanza di protocolli uniformi e multi professionali per l'erogazione della mobilizzazione in terapia intensiva che permettano di trattare efficacemente e in sicurezza i pazienti. Numerosi studi hanno evidenziato la necessità di approcci strutturati^[1,6,22]. Alcuni autori hanno valutato l'efficacia di protocolli strutturati nella mobilizzazione di pazienti critici: Morris et al., ad esempio, hanno proposto un protocollo di mobilità erogato da un Mobility Team multidisciplinare composto da infermiere di terapia intensiva, assistente infermieristico, fisioterapista e medico, che hanno mobilizzato i pazienti 7 giorni a settimana a partire dal primo giorno di ricovero in ICU fino al momento della dimissione. La mobilizzazione è stata strutturata su livelli di intensità crescente in base alle condizioni cliniche dell'assistito (**tabella 5**)^[24].

Shaller et al. (2016) hanno confrontato attività di mobilizzazione precoce con obiettivi predefiniti e coinvolgimento/comunicazione interprofessionale rispetto alla normale mobilizzazione proposta dall'ICU. Sono stati definiti 4 livelli di mobilità: livello 1, gamma passiva di esercizi di movimento a letto, livello 2, paziente seduto, livello 3, in piedi, livello 4, deambulazione. L'outcome primario dello studio era il punteggio SOMS raggiunto durante la permanenza in ICU. L'obiettivo SOMS giornaliero è stato raggiunto in 817 su 918 giorni di terapia e (89%); il 52% dei pazienti del gruppo di intervento ha raggiunto un livello 4 di SOMS (de-

Tabella 5. Protocollo di mobilizzazione del paziente critico che va dal momento dell'ammissione in terapia intensiva alla dimissione⁽²⁴⁾

LIVELLO 1	LIVELLO 2	LIVELLO 3	LIVELLO 4
PAZIENTE SEDATO	PAZIENTE COSCIENTE	PAZIENTE COSCIENTE	PAZIENTE COSCIENTE
Mobilizzazione passiva (PROM)	Mobilizzazione passiva (PROM)	Mobilizzazione passiva (PROM)	Mobilizzazione passiva (PROM)
Posizionamento	Posizionamento	Posizionamento	Posizionamento
	Mobilizzazione attiva e contro resistenza	Mobilizzazione attiva contro resistenza	Mobilizzazione attiva contro resistenza
	Posizione seduta	Posizione seduta	Posizione seduta
		Seduto bordo letto	Seduto bordo letto
			Camminare

ambulazione) alla dimissione rispetto al 25% del gruppo di controllo. Il protocollo ha richiesto un aumento minimo o talvolta nessun aumento delle risorse e ha aumentato la qualità della cura del paziente, gli assistiti del gruppo di intervento hanno oltretutto avuto una LOS molto più breve e hanno raggiunto una maggiore indipendenza funzionale (51%) rispetto al gruppo di controllo (28%)⁽²¹⁾. L'elemento che ha migliorato l'erogazione della terapia fisica, oltre che l'utilizzo di un algoritmo strutturato, è stata la comunicazione interprofessionale, che ha coinvolto tutti i professionisti sanitari dell'assistenza del paziente. McWilliams et al. hanno erogato la terapia fisica tramite un team di mobilizzazione creando un programma di riabilitazione personalizzato in cui si sono tenute riunioni settimanali per la definizione degli obiettivi, per esaminare i progressi, i limiti dell'assistito e aggiornare i piani di trattamento secondo le necessità⁽²⁶⁾. I risultati di questi studi indicano che piani standardizzati per l'erogazione della mobilizzazione e la collaborazione interprofessionale garantiscono una migliore presa in carico globale dell'assistito.

CONCLUSIONI

La ICUAW è una complicanza concreta per i pazienti ricoverati in ICU e può compromettere severamente la qualità di vita a lungo termine. La mobilizzazione precoce è in grado di ridurre la debolezza acquisita in ICU, con migliori outcome alla dimissione, sia in termini di funzione fisica che di forza muscolare; inoltre è in grado di ridurre la lunghezza del ricovero in ICU e della degenza ospedaliera complessiva. Sulla base degli studi analizzati, la mobilizzazione precoce, è risultata sicura e fattibile: seppur presenti, gli eventi avversi sono stati rari (1,36%) e non hanno compromesso le condizioni di salute dell'assistito. Il principale problema emerso dalla revisione della letteratura è la mancanza di protocolli che prevedano un percorso standardizzato

per la mobilizzazione precoce dei pazienti critici e un approccio multidisciplinare per una presa in carico globale dell'assistito. I pazienti critici ricevono terapia fisica per troppo poco tempo rispetto a quello che sarebbe necessario: un approccio multidisciplinare che coinvolga nella mobilizzazione il personale infermieristico, che rappresenta la figura professionale più a contatto con l'assistito, permetterebbe di svolgere attività di mobilizzazione non solo una volta al giorno ma almeno una volta a turno, come proposto da alcuni autori. Questo approccio comporta un cambiamento culturale e organizzativo ed un maggior impegno di risorse che sarebbe però compensato da una maggiore attenzione alla prevenzione delle complicanze e alla riabilitazione dei pazienti critici, iniziando già durante la degenza in ICU.

BIBLIOGRAFIA

1. LIPSHUTZ AKM, GROPPER MA. *Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit*. *Anesthesiology*. 2013;118(1):202-15. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826be693.
2. DE JONGHE B, SHARSHAR T, LEFAUCHEUR J-P, AUTHIER F-J, DURAND-ZALESKI I, BOUSSARSAR M, ET AL. *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study*. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859-67. doi: 10.1001/jama.288.22.2859. PMID: 12472328.
3. STEVENS RD, DOWDY DW, MICHAELS RK, MENDEZ-TELLEZ PA, PRONOVOST PJ, NEEDHAM DM. *Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review*. *Intensive Care Med*. 2007 Nov;33(11):1876-91. doi: 10.1007/s00134-007-0772-2.
4. HERRIDGE MS, CHEUNG AM, TANSEY CM, MATTE-MARTYN A, DIAZ-GRANADOS N, AL-SAIDI F, ET AL. *One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome*. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):683-93. doi: 10.1056/NEJMoa022450.
5. SCHMIDT UH, KNECHT L, MACINTYRE NR. *Should*

early mobilization be routine in mechanically ventilated patients? *Respir Care*. 2016 Jun;61(6):867-75. doi: 10.4187/respcare.04566. PMID: 27235319.

6. SOSNOWSKI K, LIN F, MITCHELL ML, WHITE H. *Early rehabilitation in the intensive care unit: An integrative literature review*. *Aust Crit Care*. 2015 Nov;28(4):216-25. doi: 10.1016/j.aucc.2015.05.002.
7. FAN E, ZANNI JM, DENNISON CR, LEPRE SJ, NEEDHAM DM. *Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit*. *AACN Adv Crit Care*. 2009 Jul-Sep;20(3):243-53. doi: 10.1097/NCI.0b013e3181ac2551.
8. MORRIS PE, GRIFFIN L, BERRY M, THOMPSON C, HITE RD, WINKELMAN C, ET AL. *Receiving early mobility during an intensive care unit admission is a predictor of improved outcomes in acute respiratory failure*. *Am J Med Sci*. 2011 May;341(5):373-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820ab4f6.
9. PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD, ET AL. *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
10. STEVENS RD, MARSHALL SA, CORNBATH DR, HOKE A, NEEDHAM DM, DE JONGHE B, ET AL. *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness*. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl):S299-308. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67.
11. KRESS JP, HALL JB. *ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness*. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):287-8. doi: 10.1056/NEJMc1406274.
12. TENNILL A, SALMI T, PETTILÄ V, ROINE RO, VARPULA T, TAKKUNEN O. *Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis*. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1360-3. doi: 10.1007/s001340000586

13. LACOMIS D, SHEFNER JM, DASHE JF. *Neuromuscular weakness related to critical illness*. UpToDate Literature review: Oct 2020, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 24, 2020)
14. HERMANS G, DE JONGHE B, BRUYNINCKX F, VAN DEN BERGHE G. *Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 30;2014(1):CD006832. doi: 10.1002/14651858.CD006832.pub3.
15. DOIRON KA, HOFFMANN TC, BELLER EM. *Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit*. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 27;3(3):CD010754. doi: 10.1002/14651858.CD010754.pub2.
16. BAILEY P, THOMSEN GE, SPUHLER VJ, BLAIR R, JEWKES J, BEZDJIAN L, ET AL. *Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients*. Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):139-45. doi: 10.1097/01.CCM.0000251130.69568.87.
17. EGGMANN S, VERRA ML, LUDER G, TAKALA J, JAKOB SM. *Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A study protocol for a randomised controlled trial*. Trials. 2016 Aug 15;17:403. doi: 10.1186/s13063-016-1533-8.
18. SCHWEICKERT WD, POHLMAN MC, POHLMAN AS, NIGOS C, PAWLIK AJ, ESBROOK CL, ET AL. *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial*. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1874-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.
19. ZHANG L, HU W, CAI Z, LIU J, WU J, DENG Y, ET AL. *Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2019 Oct 3;14(10):e0223185. doi: 10.1371/journal.pone.0223185.
20. ADLER J, MALONE D. *Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review*. Cardiopulm Phys Ther J. 2012 Mar;23(1):5-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807649>
21. SCHALLER SJ, ANSTEY M, BLOBNER M, EDRICH T, GRABITZ SD, GRADWOHL-MATIS I, ET AL. *Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial*. Lancet. 2016 Oct 1;388(10052):1377-1388. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.
22. HASHEM MD, NELLIOT A, NEEDHAM DM. *Early Mobilization and Rehabilitation in the ICU: Moving Back to the Future*. Respir Care. 2016 Jul;61(7):971-9. doi: 10.4187/respcare.04741.
23. HODGSON CL, STILLER K, NEEDHAM DM, TIPPING CJ, HARROLD M, BALDWIN CE, ET AL. *Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults*. Crit Care. 2014 Dec 4;18(6):658. doi: 10.1186/s13054-014-0658-y.
24. MORRIS PE, GOAD A, THOMPSON C, TAYLOR K, HARRY B, PASSMORE L, ET AL. *Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure*. Crit Care Med. 2008 Aug;36(8):2238-43. doi: 10.1097/CCM.0b013e318180b90e.
25. MARRA A, ELY EW, PANDHARIPANDE PP, PATEL MB. *The ABCDEF Bundle in Critical Care*. Crit Care Clin. 2017 Apr;33(2):225-243. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.005.
26. MCWILLIAMS D, JONES C, ATKINS G, HODSON J, WHITEHOUSE T, VEENITH T, ET AL. *Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial*. J Crit Care. 2018 Apr;44:407-412. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.001.
27. KATZ S, AKPOM CA. *Index of ADL*. Med Care [Internet]. 1976 May;14(Supplement):116-8. Available from: <http://journals.lww.com/00005650-197605001-00018>
28. MIKKELSEN ME, NETZER G, IWASHYNA T. *Post-intensive care syndrome (PICS)*. UpToDate Literature review: Oct 2020, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 13, 2020)
29. NEEDHAM DM. *Mobilizing patients in the intensive care unit: Improving neuromuscular weakness and physical function*. JAMA. 2008 Oct 8;300(14):1685-90. doi: 10.1001/jama.300.14.1685.
30. WINKELMAN C. *Inactivity and inflammation in the critically ill patient*. Crit Care Clin. 2007 Jan;23(1):21-34. doi: 10.1016/j.ccc.2006.11.002.
31. HAMBURG NM, McMACKIN CJ, HUANG AL, SHE-NOUDA SM, WIDLANSKY ME, SCHULZ E, ET AL. *Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Dec;27(12):2650-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.153288
32. ANEKWE DE, BISWAS S, BUSSIÉRES A, SPAHUA J. *Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis*. Physiotherapy. 2020 Jun;107:1-10. doi: 10.1016/j.physio.2019.12.004.
33. ARIAS-FERNÁNDEZ P, ROMERO-MARTIN M, GÓMEZ-SALGADO J, FERNÁNDEZ-GARCÍA D. *Rehabilitation and early mobilization in the critical patient: systematic review*. J Phys Ther Sci. 2018 Sep;30(9):1193-1201. doi: 10.1589/jpts.30.1193.