

TESIS DOCTORAL

**PATRÓN
ELECTROMIOGRÁFICO
COMO MÉTODO
DIAGNÓSTICO PRECOZ
DE LA MIOPATÍA DE UCI**

SARA VITORIA RUBIO



Universitat Autònoma de Barcelona



Germans Trias i Pujol
Hospital

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Unidad Docente Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Departamento de Cirugía

Tesis Doctoral

**PATRÓN ELECTROMIOGRÁFICO
COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO PRECOZ
DE LA MIOPATÍA DE UCI**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Sara Vitoria Rubio

DIRECCIÓN:

Dr. Jaume Coll I Cantí

Dr. Hipólito Pérez Moltó

Dr. Benjamín Oller Sales

Badalona, 2014



Este trabajo ha sido realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona con el apoyo de una beca de investigación y realización del proyecto de tesis doctoral, desde noviembre de 2009 hasta noviembre de 2011, otorgada por la Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP).



El proyecto global de investigación fue financiado por la Beca PI-61510 de la Fundació-Marató-TV3 para el Estudio PEC (2006). Investigador principal: Dr. Jaume Coll i Cantí, MD, PhD; Jefe de la Unidad Neuromuscular y Pruebas Funcionales del Sistema Nervioso y Profesor asociado de Neurología de la UAB.

*Dudo que ni en nuestros sueños más disparatados
hubiésemos imaginado que tendríamos que reinventar
la ciencia y la misma teorización para dar sentido a la
experiencia social de las mujeres.*

Sandra Harding, «Ciencia y Feminismo»

DEDICATORIA

A mi padre, mi madre, Leyre, Jorge, Maite y demás familia, por apoyarme tanto en la realización de este trabajo, por darme consejos, ánimos, ayuda y tanto cariño. Sin ellos no hubiese sido capaz de acabarla.

A todas las personas que a lo largo de mucho tiempo, en ámbitos muy diversos, también me han ayudado y animado a continuar el camino, acompañándome.

ÍNDICE

I. SUMMARY / RESUMEN / RESUM.....	17
II. AGRADECIMIENTOS.....	25
III. ABREVIATURAS.....	29
IV. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	33
V. INTRODUCCIÓN.....	37
1. Anatomía y Fisiología.....	39
1.1. El músculo esquelético.....	39
1.2. El Sistema Nervioso Periférico: nervios motores y sensitivos.....	43
1.3. Unión neuromuscular.....	43
1.4. Fisiología de la contracción muscular.....	44
2. Anatomopatología: Reacciones generales de la unidad motora.....	46
2.1. Remodelación del músculo.....	46
2.2. Efectos de la denervación muscular (pérdida de la inervación).....	47
2.3. Regeneración nerviosa y reinervación del músculo.....	47
3. Electromiografía (EMG).....	47
3.1. Bases electrofisiológicas.....	48
- El potencial de acción: despolarización y repolarización.....	48
- Registro de potenciales.....	49
3.2. Hallazgos normales.....	49
- Estudios de conducción nerviosa motora.....	49
- Estudios de conducción nerviosa sensitiva.....	51
- Estimulación repetitiva: estudio de la placa motora / unión neuromuscular.....	52
- Estudio electromiográfico.....	52
4. Tipos de Parálisis del enfermo crítico adquirida en UCI.....	54
4.1. Miopatía del paciente crítico.....	54
4.2. Polineuropatía del paciente crítico.....	55
4.3. Combinación de miopatía y polineuropatía.....	55
5. Epidemiología.....	56
6. Factores de riesgo o asociados y medidas preventivas.....	56
6.1. Fracaso multiorgánico (FMO).....	56
6.2. Glucemia.....	56
6.3. Corticoides (GC) y Bloqueantes Neuromusculares (BNM).....	57
6.4. Inactividad muscular.....	58

7. Fisiopatología.....	58
7.1. Polineuropatía del paciente crítico –axonopatía primaria–.....	59
7.2. Miopatía del paciente crítico –miopatía primaria–.....	59
8. Métodos diagnósticos.....	60
8.1. Diagnóstico clínico.....	60
8.2. Diagnóstico anatomopatológico.....	61
8.3. Diagnóstico electrofisiológico.....	61
8.4. Biomarcadores.....	62
9. Diagnóstico diferencial de la debilidad en UCI.....	62
10. Prevención y Tratamiento. Manejo.....	62
11. Pronóstico.....	63
VI. HIPÓTESIS.....	65
VII. OBJETIVOS.....	69
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
1. Selección de pacientes a estudio.....	75
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	75
3. Tipo de estudio.....	76
4. Diseño y variables estudiadas.....	76
4.1. Estudio electrofisiológico.....	76
4.2. Exploración clínica dirigida.....	78
4.3. Estudio bioquímico en sangre.....	78
4.4. Registro de la ventilación mecánica.....	79
4.5. Estudio anatomopatológico.....	79
4.6. Estudio demográfico.....	80
4.7. Estudio de factores de riesgo.....	80
4.8. Seguimiento de los pacientes.....	81
5. Recogida de datos.....	81
6. Evaluación de los resultados.....	81
7. Criterios y definiciones.....	82
7.1. Criterios clínicos de enfermedad.....	82
7.2. Escala de gravedad SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).....	83
7.3. Escala de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).....	84
7.4. Escala de gravedad MPM 24h (Mortality Probability Models).....	85
7.5. Escala MCR (Medical Research Council).....	86
7.6. Índice de Barthel.....	86
8. Modelo de Consentimiento Informado.....	89

IX. RESULTADOS	91
1. Análisis descriptivo de la muestra poblacional	93
a) Datos demográficos.....	93
b) Motivo de ingreso en UCI	94
c) Índices de gravedad.....	94
d) Mortalidad	94
e) Diagnósticos al alta de UCI	95
f) Resultados bioquímicos.....	95
2. Análisis descriptivo de los hallazgos electromiográficos.....	95
a) Momento de detección de la PSA	95
b) Evolución de la detección de PSA	95
c) Detalle de los músculos más afectados	97
3. Análisis descriptivo de los hallazgos electroneurográficos	97
3.1. Amplitud y duración de los potenciales de acción motor compuesto.....	97
3.2. Latencia y velocidad de conducción de los potenciales de acción motor compuesto.....	98
3.3. Potenciales evocados sensitivos (PES).....	99
4. Análisis descriptivo de los hallazgos anatomopatológicos	100
4.1. Descripción de los hallazgos en la biopsia muscular.....	100
4.2. Actividad patológica espontánea (PSA) en el EMG de aguja y hallazgos en la biopsia. Validación de los resultados.....	101
5. Análisis de los factores asociados a la aparición de alteraciones electromiográficas	102
5.1. Análisis univariante de la población a estudio	102
5.2. Análisis univariante de factores epidemiológicos, índices de gravedad, motivos de ingreso y resultados bioquímicos	103
5.3 Análisis multivariante de factores epidemiológicos, índices de gravedad y motivos de ingreso	106
5.4. Análisis del tratamiento corticoideo	106
a) Análisis descriptivo global de la utilización de corticoides	106
b) Análisis univariante del tratamiento con corticoides en función de la ausencia o presencia de PSA en el EMG.....	107
5.5. Análisis del tratamiento con bloqueantes neuromusculares	108
a) Análisis descriptivo global de la utilización de relajantes musculares.....	108
b) Análisis univariante del tratamiento con BNM en función de la ausencia o presencia de PSA en el EMG	108
5.6. Análisis multivariante. Influencia de la administración conjunta de corticoides y relajantes neuromusculares en un mismo paciente sobre el desarrollo de PSA en el EMG. Influencia de los BNM ajustados por dosis de corticoides recibidas.....	110
5.7. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar miopatía cuando hay asociación de BNM y corticoides, ajustados por gravedad del paciente (escalas de gravedad). Análisis en 43 pacientes	110

6. Análisis descriptivo de las consecuencias de presentar afectación muscular en el EMG.....	111
6.1. Dependencia de la ventilación mecánica y estancia en UCI.....	111
6.2. Consecuencias a largo plazo: recuperación de la fuerza muscular	113
7. Análisis de la mortalidad	114
X. DISCUSIÓN.....	117
1. La presencia de actividad patológica espontánea en el EMG de aguja y su relación con cambios anatomopatológicos de miopatía de UCI. Fundamento	119
2. Estudios de membrana muscular: una canalopatía explicaría la despolarización en reposo	120
3. Análisis del potencial de acción motor compuesto (PAMC) del nervio mediano	122
4. Análisis del potencial evocado o potencial de acción sensitivo (PES) radial	123
5. Momento de inicio e incidencia de PSA.....	123
6. Factores asociados o de riesgo	124
7. Consecuencias de desarrollar miopatía de UCI.....	126
XI. CONCLUSIONS / CONCLUSIONES / CONCLUSIONS.....	127
XII. APLICABILIDAD Y LÍNEAS DE FUTURO.....	135
XIII. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	139
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	147



**SUMMARY /
RESUMEN /
RESUM**



A large number of patients receiving mechanical ventilation develop muscle weakness following the onset of a critical illness, which leads to an increase in morbidity and economic burdens. Recovery to previous functional status may be delayed several months after discharge from the intensive care unit (ICU). The early identification of these neuromuscular disorders may not only provide valuable insights on the consequences of this muscle weakness, but help shed light on its causal and pathophysiological aspects as well as on possible treatment alternatives.

From 2006 to 2011 we conducted a prospective, observational study in a general ICU to find an early clinical marker that could help identify the presence of critical illness myopathy or neuropathy. We performed sequential electrophysiological studies of 100 patients under mechanical ventilation. In addition we collected anthropometric, clinical, analytical and pharmacological data and analyzed their association to muscle biopsy findings in this subject cohort.

The main results showed that the occurrence of pathological activity (in the form of fibrillation or positive sharp waves), measured by coaxial needle electromyogram, was associated with a high level of significance with the selective loss of thick filaments (myosin heads) observed on histology. The test had

a sensitivity of 98% and a specificity of 100% as a method of early diagnosis of critical illness myopathy in sedated patients who are unable to perform voluntary force. The prevalence of myopathy was of 61% in our series. The pathological electromyogram activity was detected during the first week of admission in 59% of patients, mostly in the anterior tibial and gastrocnemius muscles. The existence of shock, septic shock, respiratory failure, hemodynamic failure and patient severity was associated with an increased risk of fibrillation. Furthermore, the greater the SOFA or APACHE II severity index scores were, the earlier fibrillation appeared.

The detection of pathological spontaneous activity was associated with smaller amplitude and a longer duration of the compound muscle action potential in motor nerve conduction studies. Latency and speed were unaffected compared to normal standards. We found no sensory evoked response that suggested the presence of critical illness neuropathy.

Conversely, we found no association with the administration of corticosteroids or neuromuscular blockers, two commonly used drugs in the ICU which have been controversially proposed as drivers of ICU myopathy, nor with hyperglycemia, since it remained well controlled by subcutaneous insulin protocols. However, the development of alterations in the electromyogram was associated with a significantly

prolonged mechanical ventilation, ICU stay, recovery of weakness measured by the MRC scale and baseline functional status as measured by the Barthel scale. Finally, we did not find higher mortality rates in ICU patients with myopathy.

For all this we can conclude that the presence of pathological spontaneous activity in the form of fibrillation and positive sharp waves measured by coaxial needle electromyography may serve as a reliable and easily performed method for early detection of critical illness myopathy.

Un elevado número de pacientes que reciben ventilación mecánica tras el inicio de una enfermedad crítica desarrollan debilidad muscular, lo que supone un aumento en la morbilidad y de los costes económicos. La recuperación a la situación funcional previa puede retrasarse varios meses tras el alta de UCI. El disponer de un método para la identificación precoz de dicha alteración neuromuscular permitiría profundizar no sólo en las consecuencias de esta debilidad sino, además, ayudar a esclarecer aspectos fisiopatológicos y causales así como posibles alternativas en el tratamiento.

Desde el año 2006 al 2011 llevamos a cabo un estudio prospectivo, observacional, en una UCI general, para hallar un marcador clínico precoz que ayudase a identificar la presencia de miopatía o neuropatía de la UCI. Realizamos estudios electrofisiológicos secuenciales a 100 pacientes intubados. Además recogimos datos antropométricos, clínicos, analíticos y farmacológicos analizando su relación con los hallazgos de la biopsia muscular en esta cohorte de pacientes.

Los resultados más relevantes mostraron que la aparición de actividad patológica (en forma de fibrilación u ondas positivas), detectada mediante electromiograma con aguja coaxial, se asociaba de manera muy significativa con la pérdida de cabezas de miosina observada en la histología. La prueba tuvo una sen-

sibilidad del 98% y una especificidad del 100% como método diagnóstico precoz de la miopatía de la UCI en pacientes sedoanalgesiadados que no son capaces de realizar fuerza de manera voluntaria. La prevalencia de miopatía fue del 61% en nuestra serie. La actividad patológica en el electromiograma se observó durante la primera semana de ingreso en un 59% de los pacientes, mayoritariamente en los músculos tibial anterior y gemelo. La existencia de shock, shock séptico, fallo respiratorio, fallo hemodinámico y gravedad del paciente medidos con los índices de gravedad SOFA y APACHE II se asoció a un mayor riesgo de presentar alteraciones en el electromiograma con aguja. Además, cuanto mayor es el índice de gravedad SOFA o APACHE II, antes aparece la fibrilación.

La detección de actividad patológica espontánea se vinculó con una menor amplitud y una mayor duración del potencial de acción muscular compuesto en el estudio de nervios motores. La latencia y velocidad no se vieron modificadas respecto a los estándares de normalidad. No encontramos ausencia de respuesta sensitiva evocada que sugiriera la presencia de neuropatía.

La administración de corticoides y relajantes musculares no se asoció al desarrollo de miopatía. Tampoco hallamos relación con la hiperglucemia, ya que los niveles de glucemia se mantuvieron muy controlados mediante protocolo de insulina subcutánea.

Sin embargo, el desarrollo de alteraciones en el electromiograma se asoció con un tiempo significativamente mayor de retirada de la ventilación mecánica y estancia en UCI, así como de recuperación de la fuerza medida con la escala MRC y de la situación funcional basal medida mediante la escala de Barthel. Finalmente, no encontramos mayor mortalidad en los pacientes con miopatía de UCI.

Por todo esto podemos concluir que la presencia de actividad espontánea patológica en forma de fibrilación y ondas positivas en el estudio electromiográfico con aguja coaxial puede servir como marcador fiable, precoz y sencillo para la detección de la miopatía de la UCI en sus estadios más iniciales.

Un elevat nombre de pacients que reben ventilació mecànica després del començament d'una malaltia crítica desenvolupen feblesa muscular, la qual cosa suposa un augment en la morbiditat i en els costos econòmics. La recuperació a la situació funcional prèvia pot retardar-se diversos mesos després de l'alta d'UCI. El disposar d'un mètode per a la identificació precoç d'aquesta alteració neuromuscular permetria aprofundir no només en les conseqüències d'aquesta feblesa sinó, a més, ajudar a esclarir aspectes fisiopatològics i causals així com possibles alternatives en el tractament.

Des de l'any 2006 al 2011 duem a terme un estudi prospectiu, observacional, en una UCI general, per trobar un marcador clínic precoç que ajudés a identificar la presència de miopatia o neuropatia de la UCI. Realitzarem estudis electrofisiològics seqüencials a 100 pacients intubats. A més, recollirem dades antropomètriques, clínics, analítics i farmacològics analitzant la seva relació amb les troballes en la biòpsia muscular en aquesta cohorte de pacients.

Els resultats més rellevants mostraren que l'aparició d'activitat patològica (en forma de fibril·lació o ones positives), detectada mitjançant electromiograma amb agulla coaxial, s'associaren de manera molt significativa amb la pèrdua de caps de miosina observada en la histologia. La prova tingué una sensibilitat del 98% i una especificitat del 100% com a mètode diagnòstic

precoç de la miopatia de la UCI en pacients sedoanalgesiat que no foren capaces de realitzar força de manera voluntària. La prevalença de miopatia fou del 61% en la nostra sèrie. L'activitat patològica en el electromiograma s'observava durant la primera setmana d'ingrés en un 59% dels pacients, i ho feia majoritàriament en els músculs tibial anterior i bessó. L'existència de xoc, xoc sèptic, fallada respiratòria, fallada hemodinàmica i gravetat del pacient mesurada amb els índexs de gravetat SOFA i APACHE II es va associar a un major risc de presentar alteracions en l'electromiograma d'agulla. A més, quan més gran és l'índex de gravetat SOFA o APACHE II, abans apareix la fibril·lació.

La detecció d'activitat patològica espontània es va vincular amb una menor amplitud i una major durada del potencial d'acció muscular compost en l'estudi de nervis motors. La latència i velocitat no es van veure modificades respecte als estàndards de normalitat. No trobarem absència de resposta sensitiva evocada que suggerís la presència de neuropatia.

L'administració de corticoides i relaxants musculars no es va associar al desenvolupament de miopatia. Tampoc trobem relació amb l'hiperglucèmia, ja que els nivells de glucèmia es van mantenir molt controlats mitjançant protocol d'insulina subcutània.

En canvi, el desenvolupament d'alteracions en el electromiograma es va associar amb un temps significativament major de retirada de la ventilació mecànica

i estada en UCI, així com de recuperació de la força mesurada amb l'escala MRC i de la situació funcional basal mesurada mitjançant l'escala de Barthel. Finalment, no trobarem major mortalitat en els pacients amb miopatia d'UCI.

Per tot això podem concloure que la presència d'activitat espontània patològica en forma de fibril·lació i ones positives en l'estudi electromiogràfic amb agulla coaxial pot servir com a marcador fiable, precoç i senzill per a la detecció de la miopatia de la UCI en els seus estadis més inicials.



AGRADECIMIENTOS



Hacia el año 2005, el Dr. Jaume Coll empezó a gestar el llamado «Estudio PEC: Parálisis del enfermo crítico» y buscó especialistas colaboradoras de diferentes servicios del HUGTiP para formar un equipo investigador de la debilidad del paciente crítico. En el año 2006 consiguió financiación para la realización del proyecto, que se iniciaría ese mismo año. En el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos participamos inicialmente el Dr. H. Pérez Moltó, la Dra. M. Misis, el Dr. X. Sarmiento y yo misma, que ejercía mi tercer año de residencia como especialista en formación en Medicina Intensiva. Esta oportunidad inició mi aprendizaje e interés en la realización de un estudio prospectivo multidisciplinar.

Desde el año 2009 me dediqué a aprender el sistema neuromuscular a fondo y a realizar estudios electroneuromiográficos en la unidad donde trabajaban diariamente el Dr. Jaume Coll, Dr. Ramiro Álvarez, Dplm. Montse Serichol y posteriormente la Dra. Alicia Martínez. A todos ellos estoy enormemente agradecida por la ayuda prestada, el tiempo dedicado, la paciencia y la enorme colaboración, fuese la hora que fuese. Ellos han sido mis maestros en la escucha atenta, aguja y corrientes. El Dr. Coll es un estímulo permanente y ejemplo de ahínco, perseverancia y perfeccionismo en el trabajo bien hecho, además de un gran conversador y cómplice en las innumerables horas de trabajo conjunto.

En la UCI jamás me ha faltado la incondicional ayuda del Dr. Hipólito Pérez, inteligente compañero de fatigas, trabajador incansable, mentalmente inquieto y siempre curioso sobre nuevos conocimientos, que me ha enseñado a no ser conformista, a plantearme siempre los porqués, y a no desfallecer en la realización de este trabajo.

La Dra. Isabel Ojanguren ha proporcionado una de las piezas claves de este trabajo: el estudio anatómico-patológico de las biopsias musculares que extrajimos a los pacientes. Su colaboración fundamental en el estudio, la doble revisión de muestras, la explicación de dudas y el material fotográfico que nos ha proporcionado no tiene precio.

No quiero olvidar a todos los compañeros de la UCI. Primeramente el jefe de servicio en esa etapa, el Dr. Jordi Klamburg, que siempre nos ha alentado en el campo de la investigación y mostró su interés y apoyo en todo momento. Al Dr. Joan Gener por la insistencia cariñosa y constante en seguir adelante con la Tesis y la publicación del trabajo. Al resto de personal médico, a quienes explicaba el estudio con alegría y siempre han mostrado interés y animosidad con paciencia y atención, incluso cuando hacía «mis» electromiogramas y muestras a horas intempestivas o cuando nos ayudaron a incluir pacientes en el estudio.

Especial recuerdo y gratitud guardo para todas las enfermeras y auxiliares a las que hice cambiar horarios

de tareas, dedicarme tiempo extra de su trabajo para cambiar a un respirador apropiado, que me ayudaron desinteresada y alegremente con la metodología, siempre excelentes compañeras de horas y horas de trabajo. Especialmente agradezco a Cristina Casanovas el tiempo dedicado de forma desinteresada en la recolección de datos de seguimiento de los pacientes. Su control, organización y dedicación en el contacto a largo plazo con los pacientes han hecho posible una parte muy importante de este trabajo. Sin vosotras, sin vuestro buen hacer y mejor compañía probablemente hubiera abandonado.

Tampoco hubiera podido salirme del entuerto sin el Dr. Josep Roca, quien tuvo la capacidad de comprensión y análisis de los miles de datos recogidos estos años y fue capaz de ordenarlos y sintetizarlos para realizar el análisis estadístico. Con paciencia, siempre disponible y generoso, me ha ayudado enormemente a confeccionar los resultados y me ha hecho reflexionar sobre los datos arrojados.

El Dr. Benjamín Oller, con su amplia experiencia en el campo docente e investigador, profesor titular de la UAB y coordinador de estudios del tercer ciclo del equipo directivo del Departamento de Cirugía, me ha aportado una visión crítica y en perspectiva en la realización de esta tesis doctoral, precisando con acierto los cambios en puntos flacos del trabajo y orientándome en el mundo académico, por lo que le estoy sumamente agradecida.

Finalmente, aunque no por ello menos importante, quiero agradecer a Jordi Carbó su labor en el diseño y edición de esta Tesis, un trabajo que refleja el mimo y cuidado que he ido depositando en ella durante estos años.

Espero seguir disfrutando de vuestra compañía en el futuro.

Siempre GRACIAS.



ABREVIATURAS



μV	Microvoltios	MRC	<i>Medical Research Council</i>
ADP	Adenosin difosfato	Na⁺	Ion sodio
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>	NADH-TR	Nicotinamida adenina dinucleótido tetrazolium reductasa
ARN	Ácido ribonucleico	NaV	Canal de sodio dependiente de voltaje
ATP	Adenosin trifosfato	O₂	Oxígeno
ATPasa	Enzima que hidroliza el adenosin trifosfato	P25	Percentil 25
BNM	Bloqueante neuromuscular	P75	Percentil 75
CIM	<i>Critical illness myopathy</i>	PAMC	Potencial de acción motor compuesto
CINM	<i>Critical illness neuromyopathy</i>	PANC	Potencial de acción nervioso compuesto
CIP	<i>Critical illness polyneuropathy</i>	PCR	Proteína C reactiva
CK	Creatin kinasa	PEC	Parálisis del enfermo crítico
DE95	Dosis eficaz 95	PES	Potencial de acción sensitivo
DeI	Deltoides	PSA	<i>Pathological spontaneous activity</i>
EMD	Estimulación muscular directa	PUM	Potencial de unidad motora
EMG	Electromiograma	Qua	Cuádriceps
ENG	Electroneurograma	RMP	Reflejos musculares profundos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
FMO	Fallo o Fracaso multiorgánico	SDRA	Síndrome del distress respiratorio del adulto
GC	Glucocorticoides	SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
Gem	Gemelo	SNC	Sistema nervioso central
GOT	Glutamato-oxalacetato transaminasa	SNP	Sistema nervioso periférico
GPT	Glutamato piruvato transaminasa	SOFA	<i>Sequential o Sepsis-Related Organ Failure Assessment</i>
HC	Hidrocorticoides	Ta	Tibial anterior
IC95%	Intervalo de confianza 95%	TII	Terapia insulínica intensiva
ICUAW	<i>Intensive Care Unit acquired weakness</i>	TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
IGF	<i>Insuline Growth Factor</i>	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
IL	Interleukinas	UM	Unidad motora
IMC	Índice de masa muscular	VM	Ventilación mecánica
K⁺	Ion potasio	VPN	Valor predictivo negativo
Máx	Máximo	VPP	Valor predictivo positivo
Mín	Mínimo	χ²	Prueba Chi-cuadrado de Pearson
MPM	<i>Mortality Probability Models</i>		
MPRED	Metilprednisolona		

IV

**JUSTIFICACIÓN
DEL TEMA**



En 1977 MacFarlane y col¹. describieron por primera vez que algunos enfermos sometidos a ventilación mecánica padecían un problema muscular que les provocaba debilidad y dificultaba la desconexión del ventilador. Con posterioridad, en 1984, Bolton y col². definieron el término de polineuropatía del enfermo crítico en base a los hallazgos neurofisiológicos en dichos pacientes. Con el avance de la medicina y el despliegue de unidades de cuidados intensivos se ha observado que la prevalencia de la debilidad muscular en pacientes críticos bajo ventilación mecánica es muy alta y varía según diferentes autores desde el 25% hasta el 100%³. Además, algunos pacientes persisten con una debilidad muscular que se prolonga en el tiempo y que hace precisa su adscripción a un programa de rehabilitación que en algunos casos puede prolongarse durante meses⁴⁻⁷. Así pues, se trata de un problema que afecta a un gran número de pacientes, retrasa la finalización de la ventilación mecánica, aumenta la morbilidad y agrava los costes económicos y humanos.

En cuanto a la causa de dicha debilidad, hoy en día tenemos la evidencia de que los músculos de dichos pacientes tienen una pérdida selectiva de los filamentos gruesos de miosina muscular⁸⁻⁹ provocando debilidad por la alteración de los elementos contráctiles del músculo. Por otra parte, algunos pacientes, además de la miopatía, tienen pérdida de axones en los nervios periféricos (neuropatía)⁸⁻⁹.

En cuanto a la fisiopatología y factores asociados independientes de la ventilación mecánica, dichas patologías se han relacionado con el mal control de glucemias durante la estancia en la UCI¹⁰⁻¹⁴, administración de corticoides y/o relajantes musculares, aunque con resultados antagónicos según diferentes autores¹⁵⁻²⁰.

La identificación del proceso se ha llevado a cabo hasta ahora midiendo la fuerza muscular en el momento en que cesa la sedación. Actualmente no se dispone de un método capaz de detectar de forma fiable que el paciente está desarrollando una miopatía/polineuropatía del paciente crítico mientras está sometido a ventilación mecánica y sedación. Se desconoce por tanto el momento en que inicia el trastorno muscular y se hace difícil el relacionar el comienzo de esta patología con determinados procesos o fármacos administrados.

Dado que la prevalencia de la debilidad muscular en los pacientes ingresados en la UCI es alta y que no disponemos de un marcador clínico que nos permita identificar a esos pacientes mientras están bajo sedoanalgesia, nos propusimos llevar a cabo un estudio prospectivo mediante el análisis electromiográfico secuencial –como estudio clínico específico de músculos y nervios a la cabecera del paciente–, a partir de las primeras horas de ingreso en la UCI, para poder hallar algún parámetro que nos posibilitara hacer el

diagnóstico precoz. Eso nos permitirá hacer un pronóstico en cuanto a la estancia de dichos pacientes en la UCI e identificar con mayor precisión si hay algún factor de riesgo que se asocie con el desarrollo de dicha debilidad. De esta forma se podría establecer futuras estrategias terapéuticas o modificar acciones en los pacientes críticos para evitar el desarrollo de la miopatía del paciente de la UCI.

V

INTRODUCCIÓN



1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA²¹

1.1. El Músculo esquelético

Aproximadamente un 80% de los músculos del organismo humano son de tipo esquelético. Todos ellos están formados por numerosas **fibras musculares**, de unos 10-80 micrómetros de diámetro, que se exti-

den todo a lo largo del músculo y que están inervadas por una sola terminación nerviosa cercana a la mitad de la fibra (ver figura 1).

La membrana plasmática celular de la fibra muscular se llama **sarcolema**, cuyos extremos se funden con una fibra tendinosa que, unidas en haces, forman los tendones que se insertan en el hueso.

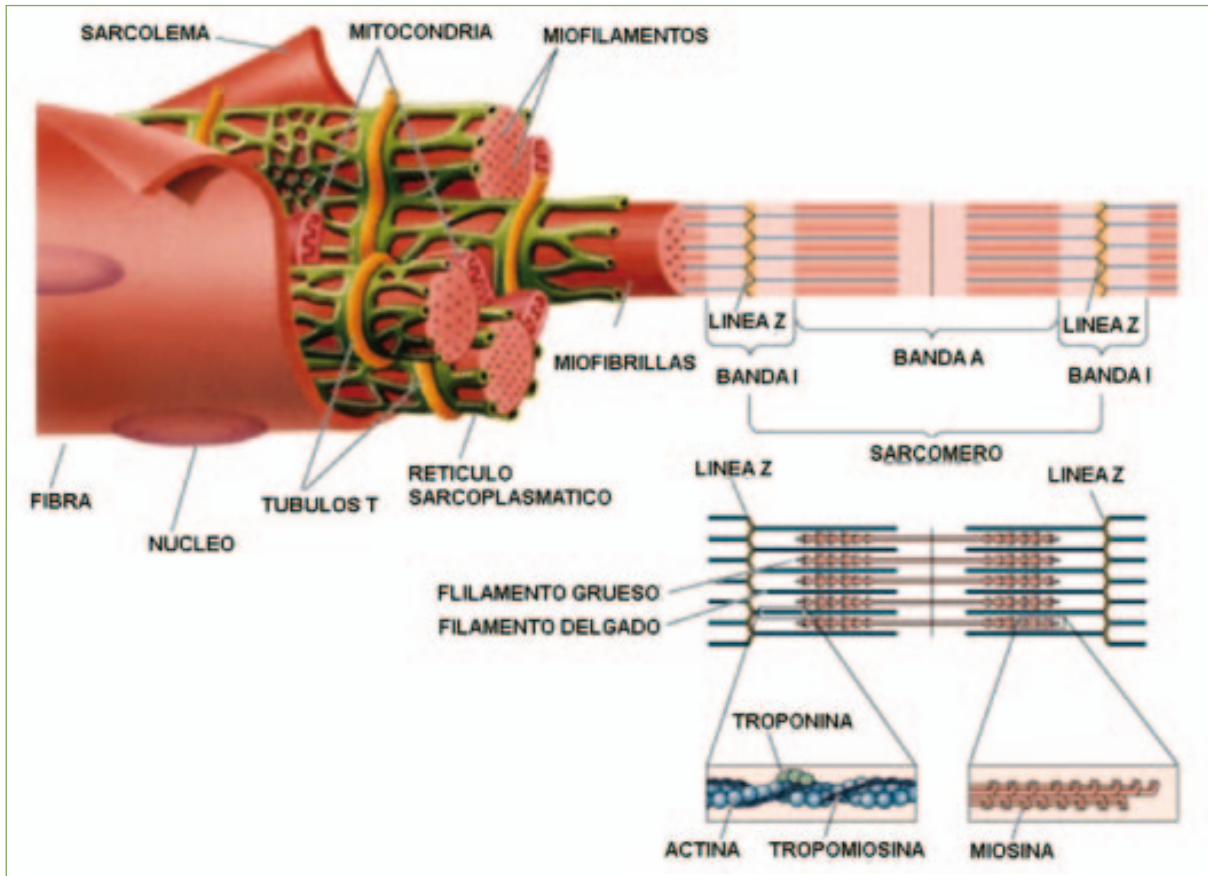


FIGURA 1: Esquema de la organización del músculo. Fuente: <http://magisnef.wordpress.com/2007/04/02/fisiologia-muscular-componentes-del-musculo> (permiso concedido por el autor).

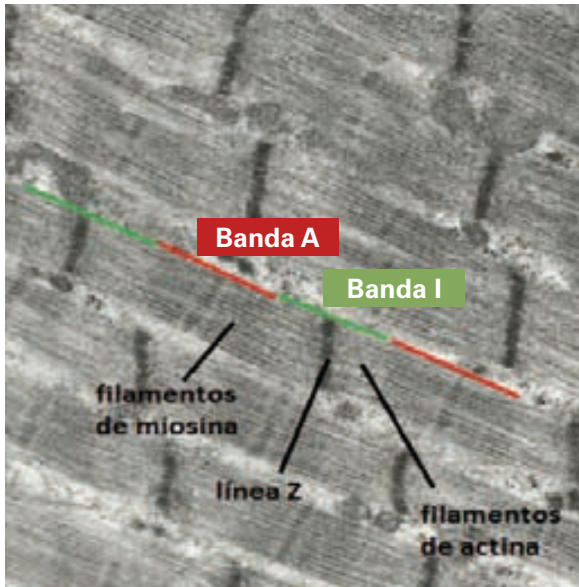


FIGURA 2: Fotografía de una imagen del músculo al microscopio electrónico. Se identifican las estructuras del músculo estriado: Bandas A de filamentos gruesos (miosina) y Bandas I de filamentos de actina anclados a la línea Z.

Cada fibra muscular contiene centenares o millares de **miofibrillas**. Cada una de ellas posee, intercalados, unos 1500 **filamentos de miosina –gruesos–** y 3000 **filamentos de actina –finos–**, que son grandes moléculas proteicas polimerizadas que, al interactuar, son responsables de la contracción muscular (figuras 1 y 2). Su disposición espacial alternante característica hace que al microscopio se observen bandas claras (filamentos de actina, **bandas I**) y oscuras (filamentos de miosina superpuestos a los extremos de filamentos de actina, **bandas A**). Los extremos de los filamentos de actina están anclados, en medio de la banda I, al **disco Z**, una estructura proteica que atraviesa toda la miofibrilla. La zona comprendida entre dos discos Z se denomina **sarcómero**, de unos

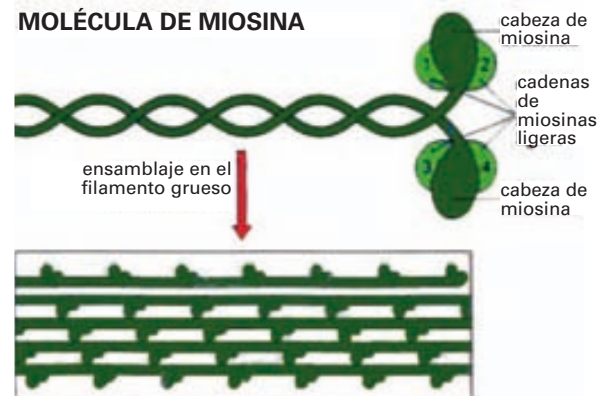


FIGURA 3: Esquema del filamento grueso y molécula de miosina: dos cadenas pesadas y cuatro ligeras de miosina. Fuente: <http://www.ht.org.ar/>, con permiso de los autores.

dos micrómetros de longitud cuando el músculo está en reposo. Esta disposición en bandas proporciona al músculo su aspecto estriado.

El citoplasma celular (sin incluir las miofibrillas) se denomina aquí **sarcoplasma**. Esta matriz contiene grandes cantidades de potasio, magnesio, fosfato y enzimas además de alojar numerosas **mitocondrias** en paralelo a las miofibrillas que suministran gran cantidad de adenosin trifosfato (ATP) para la contracción.

El **retículo** endoplásmico o **sarcoplasmático** es esencial para el control de la contracción muscular y son especialmente extensos en las células musculares de contracción más rápida.

FILAMENTO GRUESO DE MIOSINA

Está constituido por unas 200 moléculas de **miosina**, que se representa en la figura 3. La miosina está compuesta por dos **cadenas pesadas** (que se enrollan en espiral entre sí para formar una doble hélice, con un extremo plegado formando una estructura globulosa,

las cabezas, y el otro elongado formando *la cola*) y cuatro cadenas ligeras (dos en cada cabeza). Las colas de la miosina se agrupan para formar el cuerpo del filamento y las cabezas sobresalen mediante un brazo de hélice articulado para poder interaccionar con la actina y así acortar la longitud del filamento (contracción), como se explica más adelante.

Una acción esencial de la cabeza de miosina es que funciona como enzima ATPasa, permitiendo el desdoble de ATP en ADP y fosfato y así proporcionar la energía necesaria para la contracción.

FILAMENTO DE ACTINA

Está constituido por tres tipos de proteínas diferentes: actina, tropomiosina y complejo de troponina (I, T y C), como explica el siguiente gráfico. Hay dos filamentos de actina-F enrollados en una hélice y moléculas de tropomiosina a lo largo de los surcos de las hebras de actina. Los filamentos de actina están fuertemente insertados en dos discos Z por un extremo mientras que el otro queda libre entre las moléculas de miosina.

CLASIFICACIÓN HISTOQUÍMICA DE LAS FIBRAS MUSCULARES

Las fibras musculares esqueléticas difieren en sus propiedades contráctiles y metabólicas. En la tabla de la página siguiente se resumen las diferencias principales entre los tipos de fibra muscular.

Durante años, la técnica histoquímica de la adenosin trifosfatasa miofibrilar (mATPasa), siguiendo la metodología y nomenclatura propuestas por Guth y Samaha²² y Brooke y Kaiser²³, ha sido la más utilizada para determinar los tipos de fibras que componen la musculatura esquelética en mamíferos. En la fotografía de la página 43 se muestra un ejemplo de imagen al microscopio óptico en base a su actividad tras pre-incubación alcalina.

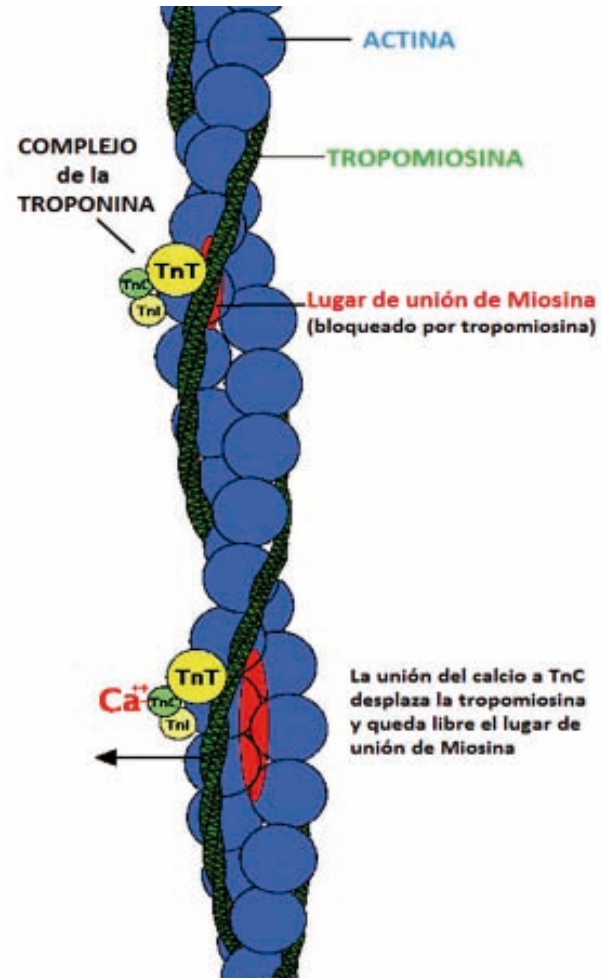


FIGURA 4: Esquema del filamento fino, compuesta por actina, tropomiosina, complejo de la troponina. Mecanismo de acción del calcio para la contracción muscular.

TnC: troponina C.
TnI: troponina I.
TnT: troponina T.

Fuente: <http://www.fotosimagenes.org/microfilamento>

	FIBRA 1 (oxidativas) Lenta/grasa/roja	FIBRA 2 (glucolíticas) Rápidas/blancas
Actividad ATPasa	Baja	Alta
Actividad enzimática	Baja	Alta
Fosforilasa	Baja	Elevada
Fosfocreatina	Baja	Elevada
Malato deshidrogenasa	Alto	Bajo
Succinato deshidrogenasa	Alto	Bajo
Contenido mitocondrial	Alto	Bajo
Contenido Citocromo	Alto	Bajo
Contenido Glucogénico	Menor / Sin diferencias	Mayor / Sin diferencias
Contenido lipídico	Alto	Bajo
Contenido mioglobina	Alto	Bajo
Producción de lactato	Baja	Elevada
Tinción ATPasa pH4,2	Oscuro	Claro
Tinción ATPasa pH9,4	Claro	Oscuro
Tinción NADH-TR	Oscuro	Claro
Color	Rojo	Blanco
Banda Z	Grande	Delgada
Capilarización	Elevada	Baja
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida
Tiempo de estimulación	Largo	Corto
Fatiga muscular	Baja	Elevada
Función	Resistencia/soporte peso	Potencia/Velocidad súbita
Fuerza	Mantenida (tónica)	Rápida/fásica
Dimensiones	Finas	Gruesas
Patologías		ATROFIA DESUSO ATROFIA ESTEROIDEA

TABLA 1: Características histoquímica, de tinción, estructura y funciones de las fibras musculares esqueléticas tipo 1 y 2.

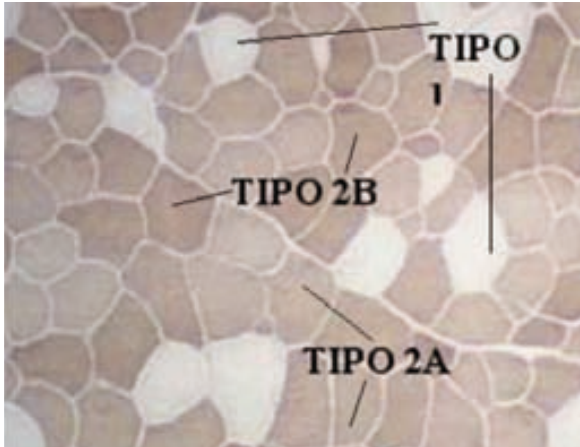


FIGURA 5: Fotografía de la visión al microscopio óptico de una sección transversal de fibras musculares, tras pre-incubación con técnica histológica de tinción mATPasa pH9,4, que ponen de manifiesto la actividad del enzima ATPasa. Fibras tipo 1 en color rosa claro. Fibras tipo 2A en rosa de tonalidad intermedia. Fibras tipo 2B en rosa más oscuro.

1.2. El Sistema Nervioso Periférico (SNP): nervios motores y sensitivos

El principal componente estructural del nervio periférico es la *fibra nerviosa*: un axón de una neurona rodeado por la célula de Schwann, la cual puede formar mielina a su alrededor –fibras mielínicas– o envolver varios de ellos sin formar mielina –fibras amielínicas–, mucho más numerosas que las mielinizadas.

Un *nervio* consta de numerosas fibras que se agrupan en *fascículos* por vainas de tejido conjuntivo. En el fascículo están entremezcladas fibras nerviosas *mielinizadas* y *no mielinizadas*.

La motoneurona se ubica en el asta anterior de la médula (o núcleo craneal del tronco cerebral). Su efector es el músculo y su unión con un determinado número de fibras musculares forman la unidad motora.

La neurona sensitiva se sitúa en el ganglio raquídeo espinal (o equivalente craneal) y extiende sus dendritas/axones hasta los receptores somáticos y vegetativos; sus efectores son la propia neurona motora o interneuronas del SNC.

Ambas vertientes (sensitiva y motora del SNP) están unidas por sinapsis a nivel medular y periférico a través del músculo: efector de la motoneurona y receptor propioceptivo de la neurona sensitiva.

Las fibras motoras y sensitivas, que están separadas en las raíces anteriores y posteriores de la médula espinal, se entremezclan formando plexos y luego troncos de nervios motores, sensitivos o mixtos sensitivo-motores.

UNIDAD MOTORA (UM)

Es el conjunto de fibras musculares inervadas por una motoneurona. Consta de: 1) una *motoneurona inferior o segunda motoneurona* en el asta anterior de la médula espinal, 2) el *axón* de esa motoneurona y 3) las múltiples *fibras musculares* que inerva.

Cuanto más fino sea el control del movimiento, más unidades motoras de menor tamaño habrá: menos fibras musculares y fibras nerviosas más pequeñas. Las fibras musculares de una unidad motora se entrecruzan con fibras musculares de unidades motoras vecinas, permitiendo la contracción muscular mediante apoyo de varias unidades motoras. Las fibras musculares de una UM pertenecen al mismo grupo histoquímico pero si es inervada por otro axón –por diversos motivos– adapta sus características a las de la nueva unidad motora (tipo 1 o tipo 2).

1.3. Unión neuromuscular

En la figura 6 se puede ver un esquema gráfico de la placa motora y la unión neuromuscular. Las fibras musculares esqueléticas son inervadas por fibras nerviosas mielinizadas que se originan en las motoneuronas del

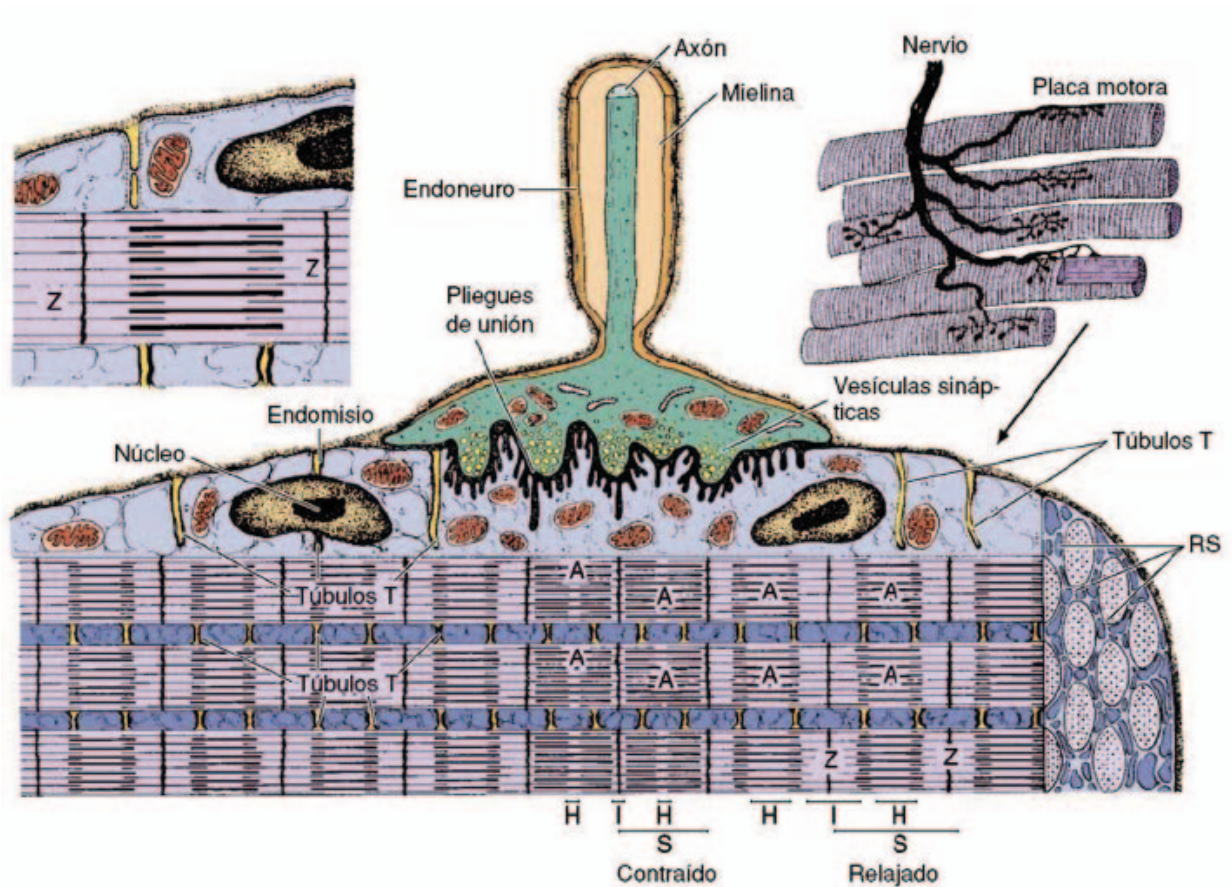


FIGURA 6: Esquema de la ultra-estructura de la placa motora de la unión neuromuscular. Fuente: http://morfocitologia.blogspot.com.es/2008/07/microscopia-virtual-musculo-esqueletico_12.html

asta anterior de la médula espinal. El axón termina en la zona media de las fibras musculares de la unidad motora formando la *unión neuromuscular*.

Los terminales nerviosos invaginan su membrana hacia el músculo por fuera de su membrana plasmática, conjunto llamado *placa motora*, revestida por células de Schwann, que aíslan del entorno a la hendidura sináptica.

1.4. Fisiología de la contracción muscular

Desde la segunda motoneurona se propaga un *potencial de acción nervioso* hacia la placa motora. En la figura 7 se representa la llegada del impulso nervioso a la terminal axónica de la unión neuromuscular, la cual produce un cambio de polaridad con apertura de canales de calcio regulados por voltaje. La entrada de calcio al interior del axón

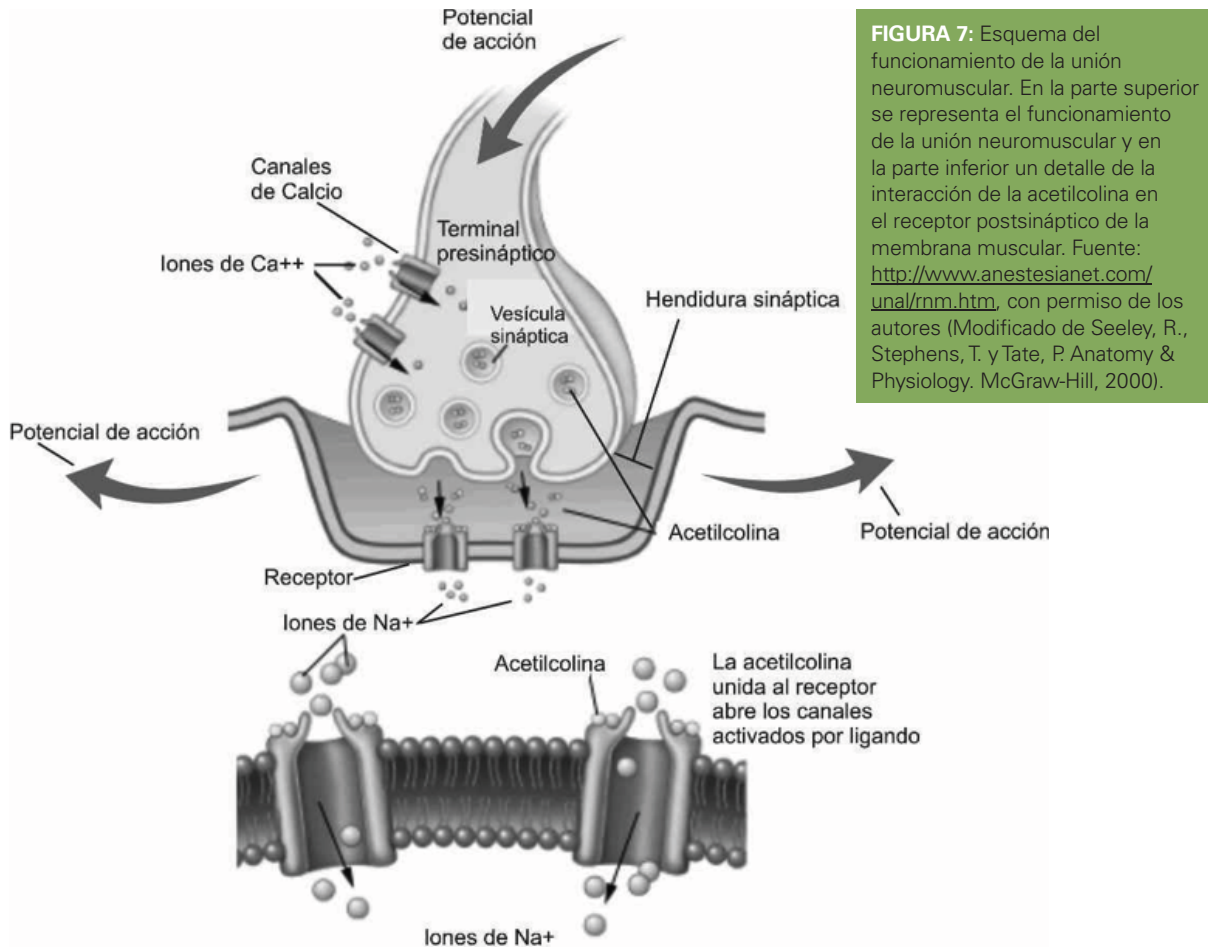


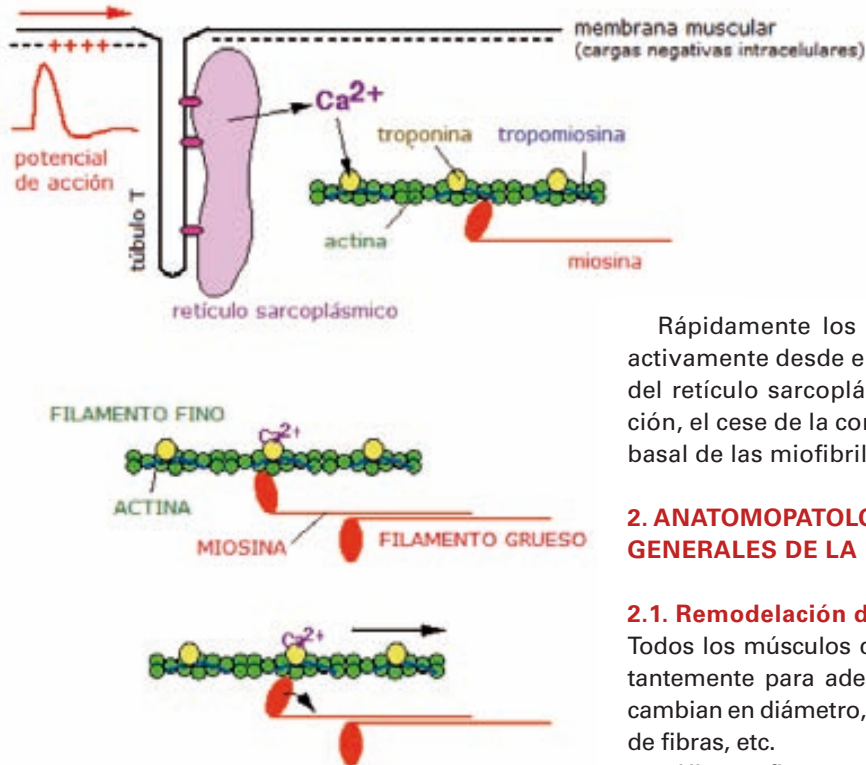
FIGURA 7: Esquema del funcionamiento de la unión neuromuscular. En la parte superior se representa el funcionamiento de la unión neuromuscular y en la parte inferior un detalle de la interacción de la acetilcolina en el receptor postsináptico de la membrana muscular. Fuente: <http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm>, con permiso de los autores (Modificado de Seeley, R., Stephens, T. y Tate, P. Anatomy & Physiology. McGraw-Hill, 2000).

provoca la fusión de parte de las vesículas de acetilcolina almacenadas en la terminación presináptica y vacían su contenido al espacio sináptico mediante exocitosis.

Como vemos en la parte inferior de la figura 7, los receptores postsinápticos de acetilcolina en la membrana de la fibra muscular son canales iónicos que provocan un paso masivo de iones de sodio (Na⁺,

cargas positivas) al interior de la célula. El aumento de la permeabilidad al sodio provoca, cuando es masivo, un cambio local de potencial eléctrico en la membrana (*potencial de placa motora*), que pasa de -85mV a +45mV, lo que desencadena su despolarización, un *potencial de acción muscular* que se propagará por toda la fibra muscular (ver más adelante).

MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO



La figura 8 muestra los túbulos T (prolongación de membrana muscular hacia el interior de la célula) en contacto íntimo con el retículo sarcoplásmico intracelular. La despolarización de la membrana plasmática de la célula muscular se propaga a lo largo de los túbulos T y produce la apertura de canales de Ca^{++} en la membrana del retículo sarcoplásmico y la liberación de Ca^{++} hacia el citosol o sarcoplasma. El calcio desencadena la interacción actina-miosina, cambiando su conformación espacial y provocando el deslizamiento de los filamentos de actina hacia el interior entre los filamentos de miosina (acortamiento de miofibrillas o contracción muscular).

FIGURA 8: Esquema que representa el mecanismo de la contracción muscular (ver explicación en el texto). Ca^{2+} : ion calcio. Fuente: <http://bct2alumnos.wordpress.com/2010/09/21/el-calcio-y-la-contraccion-muscular>

Rápidamente los iones calcio son bombeados activamente desde el sarcoplasma hacia el interior del retículo sarcoplásmico. Esto permite la relajación, el cese de la contracción, y la vuelta al estado basal de las miofibrillas.

2. ANATOMOPATOLOGÍA. REACCIONES GENERALES DE LA UNIDAD MOTORA

2.1. Remodelación del músculo

Todos los músculos del cuerpo se remodelan constantemente para adecuarse a la función necesaria: cambian en diámetro, longitud, vascularización, tipos de fibras, etc.

– Hipertrofia: provocada por aumento de carga o ejercicio, cada fibra muscular aumenta su contenido: el número de filamentos de actina, de miosina, sarcoplasma, retículo, enzimas de glucólisis, etc. Ocasionalmente hay Hiperplasia de las fibras musculares, es decir, que aumentan en número.

– Atrofia: producida por inactividad, por desuso, la fibra muscular pierde proteínas contráctiles y miofibrillas pero se mantiene la funcionalidad y estructura del contenido que queda. La atrofia de fibras tipo 2 es relativamente frecuente y se asocia a desuso y al tratamiento con glucocorticoesteroides, siendo característica, pero no exclusiva, de la *miopatía corticoidea*.

Ante una noxa primaria o secundaria, los cambios anatomopatológicos son relativamente limitados:

- Necrosis: destrucción del miocito (o una porción) con miofagocitosis por parte de macrófagos que infiltran el tejido. Con el tiempo, conduce a un depósito extenso de colágeno e infiltración grasa.

- Vacuolización, alteraciones de las proteínas y orgánulos estructurales, con acumulación de depósitos intracitoplasmáticos.

- Regeneración desde células precursoras satélite. Destaca presencia de grandes núcleos internalizados y citoplasma cargado de ARN basófilo.

2.2. Efectos de la denervación muscular (pérdida de la inervación)

Cuando un músculo pierde su inervación dejan de existir los potenciales de acción necesarios para su mantenimiento, la *atrofia* comienza casi inmediatamente y al cabo de unos dos meses comienzan cambios *degenerativos* en las fibras musculares que son reemplazadas por tejido fibroso y grasa, que tienden a acortar/retraer el músculo.

Si se produce una lesión en el nervio periférico, las dos respuestas fundamentales dependen de la diana de la noxa: la célula de Schwann o el axón.

- Si se daña la célula de Schwann, condiciona una pérdida de mielina: *desmielinización segmentaria*, sin afectación del axón. En este caso puede ocurrir una remielinización de la porción o porciones desnudas del axón, aunque no siempre de las mismas características que la original.

- La afectación primaria de la neurona y axón se denomina *neuropatía* o *axonopatía*, con desaparición secundaria de la mielina. Ocasionalmente, ésta puede seguirse de regeneración axonal y reinervación del músculo. Cuando hay una lesión focal del axón, la porción distal sufre una *degeneración walleriana* y el muñón proximal del axón se degenera mínima-

mente para tener actividad regenerativa posterior. Las fibras musculares afectadas sufren atrofia por denervación, que determina una desintegración de la miosina y actina con reabsorción de miofibrillas y disminución del tamaño, pero las que quedan tienen una funcionalidad normal. Las fibras que quedan son más pequeñas (atróficas) y tienen una forma triangular («anguladas»).

2.3. Regeneración nerviosa y reinervación del músculo

Los muñones axonales emiten brotes que se guían por las células de Schwann desalojadas formando así racimos regenerativos (múltiples axones pequeños, finamente mielinizados) que avanzan aprox. 1mm al día. Además, los axones de una unidad motora vecina pueden reinervar miocitos denervados, incrementando el número de fibras musculares a su unidad motora. Cuando vuelve la inervación al músculo esquelético, éste cambia su composición, alterando la distribución de las fibras tipo 1 y 2. La motoneurona es la que determina el tipo de fibra muscular por lo que en una misma unidad motora, son de uno u otro tipo. Éstas se combinan en el músculo de forma alternante, varían de grupo histoquímico.

3. ELECTROMIOGRAFÍA (EMG)²⁴

Consiste en la evaluación clínica y electrofisiológica del sistema neuromuscular: sistema nervioso periférico, unión neuromuscular y músculos esqueléticos. Estrictamente, el término se refiere al registro de la actividad eléctrica muscular mediante electrodo de aguja, si bien se usa habitualmente para designar todas las técnicas neurofisiológicas.

En la *neurografía* se usan electrodos de superficie para la estimulación nerviosa y el registro del potencial de acción muscular. La conducción de **fibras motoras** se estudia mediante la estimulación de un nervio

motor o mixto en algún punto de su recorrido y el registro del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) en un músculo inervado por dicho nervio (ver explicación más adelante). En la representación gráfica resultante, se mide la latencia, velocidad, amplitud y duración del PAMC. La conducción de **fibras sensitivas** se estudia estimulando un nervio sensitivo o mixto, obteniéndose un potencial evocado sensitivo o potencial de acción sensitivo (PES). Ambas se detallan más adelante.

La **electromiografía** se realiza insertando en el músculo un electrodo de aguja coaxial: la cánula es el electrodo de referencia y el hilo interior que asoma en la punta es el electrodo activo. Primero se analiza la actividad de inserción (que se produce por la «irritación» de la fibra muscular con cada movimiento de aguja y cede con la aguja quieta) y la actividad espontánea en reposo (empieza con la inserción pero persiste con aguja inmóvil). Después se analizan los potenciales de unidad motora (PUM) primero con contracción voluntaria ligera y después con contracción creciente hasta el máximo para ver el *patrón de reclutamiento*.

La **estimulación repetitiva** estudia el funcionamiento de la placa motora o unión neuromuscular (ver más adelante).

El **EMG de fibra aislada** es una técnica de **estimulación muscular directa (EMD)** que estudia la conducción eléctrica de la membrana de fibras musculares de una misma UM, permitiendo el registro de un potencial de acción de la fibra en un radio de 300 μ . Permite calcular el periodo refractario de la membrana muscular. Puede ser muy útil pero es compleja, laboriosa, consume mucho tiempo (30-60 min) y a veces es de dudosa interpretación.

Otras técnicas como las respuestas tardías (Onda F y Reflejo H) y el *blink reflex* escapan del propósito de esta tesis doctoral.

El EMG es una extensión del examen clínico y busca siempre una correlación clínico-electrofisiológica. Si se encuentran alteraciones inesperadas, puede tratarse de un error técnico por alteraciones en la temperatura de la piel, la colocación de los electrodos, estimulación en lugar inadecuado y sin intensidad *supramáxima*, etc... No conviene sobrevalorar las alteraciones mínimas.

3.1. Bases electrofisiológicas

La fibra nerviosa y la muscular son células polarizadas y excitables. Es decir, en reposo mantienen una diferencia de potencial eléctrico entre su interior (negativo) y el exterior (positivo), gracias a los aniones no difusibles del interior celular, la fácil difusión del potasio hacia el exterior y la alta concentración de sodio en el exterior. Estas células son capaces de cambiar esta polaridad ante un estímulo adecuado además de propagar dicha despolarización a lo largo de toda la fibra.

Poseen membranas semipermeables con canales iónicos que permiten el paso selectivo de iones, que tienden a difundir pasivamente hacia donde su concentración es menor y su carga eléctrica de signo contrario: hacia la negativa los cationes (partículas positivas) y hacia la positiva los aniones (partículas negativas). Existen bombas que transportan activamente los iones Na⁺ y K⁺ para generar el potencial de reposo o de membrana.

EL POTENCIAL DE ACCIÓN: DESPOLARIZACIÓN Y REPOLARIZACIÓN

El estímulo desencadenante de la *despolarización* puede ser eléctrico, químico, mecánico o térmico, y todos ellos provocan un aumento de la permeabilidad de la membrana al ión Na⁺ para su entrada masiva en la célula. El *cambio de polaridad* de la célula, que se hace positiva en su interior respecto al exterior negativo

(pasando de -85 mV a $+45$ mV), genera un potencial de acción que se trasmite a lo largo de la membrana. Si no se alcanza ese cambio de polaridad (potencial sub-umbral) tampoco se genera un potencial de acción.

El potencial de acción sólo se desencadenará cuando el estímulo despolarizante aplicado supere el *umbral de respuesta* de una fibra (*excitabilidad*).

La *repolarización*, o retorno al potencial de reposo, es un trabajo activo, que precisa de gasto energético por parte de los canales iónicos que bombean de nuevo el Na^+ al exterior de la célula y permiten el paso más lento de K^+ al interior.

El *periodo refractario* es el tiempo que la fibra queda incapaz de volver a despolarizarse tras un primer potencial de acción. En este tiempo, los canales Na^+ sensibles a voltaje están cerrados, sin permitir más entrada de Na^+ que desencadene la despolarización.

REGISTRO DE POTENCIALES

El potencial de acción es el registro de una diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos que se ven influidos de forma sucesiva por la despolarización de una fibra excitable. Si un electrodo (por su posición) no se ve influido por la onda de despolarización, se admite que su potencial es 0 y el otro electrodo activado registrará un potencial de acción respecto a 0 (registro monopolar). Si ambos electrodos se ven influidos por el potencial que se desplaza, el potencial registrado es una diferencia del potencial captado por cada uno (registro bipolar).

En la exploración clínica habitual, el registro es extracelular y bipolar, con electrodos alejados del foco de despolarización y captan las diferencias de potencial a través de un volumen conductor, lo que provoca la captación de unos potenciales positivos previos, influencia del foco de despolarización.

El registro sobre un nervio (centenares de fibras activadas simultáneamente) o un músculo (multifi-

brillar) se complica: se le denomina potencial compuesto del nervio (PANC) o del músculo (PAMC, potencial de acción muscular compuesto), que es la suma eléctrica de los potenciales generados por cada fibra de conducción heterogénea.

En el EMG llama la atención una progresiva caída de la amplitud y un aumento de la duración del potencial a medida que el registro se aleja del punto de estimulación. Es debido a la conducción heterogénea de las fibras, que conduce a fenómenos de cancelación y «disgregación».

En el registro muscular hay tres factores que influyen en el PAMC: la conducción heterogénea del nervio, la transmisión neuromuscular y la heterogénea conducción de las fibras musculares.

3.2. Hallazgos normales

ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA MOTORA

Analiza la segunda motoneurona. Estimula un nervio motor o mixto en distintos puntos y registra la respuesta eléctrica evocada en un músculo de su inervación (PAMC). Ventajas: amplificación de la respuesta (numerosos axones y fibras musculares). Desventaja: los hallazgos anormales pueden ser causa de alteración del nervio, de la placa motora o del músculo.

La temperatura de la extremidad es importante, porque una temperatura baja altera los valores medidos: aumentan la latencia, amplitud y duración y disminuye la velocidad.

Estimulación de la piel con electrodos de superficie bipolares: el cátodo (polo negativo) como electrodo activo y ánodo (polo positivo) como electrodo referencial.

En la figura 9 se representa, a modo de ejemplo, los diferentes puntos de estimulación del nervio mediano y registro de la contracción muscular que provoca en el abductor corto del pulgar. Los electrodos de recepción se colocan sobre la piel de un

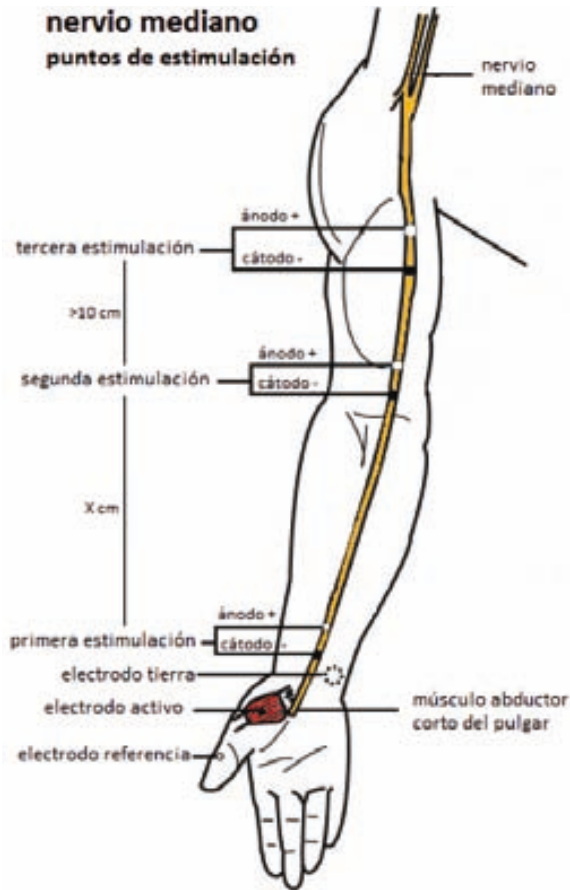


FIGURA 9: Esquema de la exploración del nervio mediano motor.

músculo inervado por el nervio a estudio: el electrodo activo (cátodo) sobre el vientre muscular y el de referencia (ánodo) sobre el tendón del mismo, además de un electrodo «tierra» que minimiza el artefacto eléctrico. La intensidad del estímulo se aumenta a niveles *supramáximos*, es decir, aquella que asegura una respuesta con estimulación de todos los axones.

Parámetros del PAMC (figura 10):

1. Latencia (ms): es el tiempo desde el estímulo nervioso hasta el inicio de la respuesta. Es la suma de los tiempos de conducción nerviosa por los axones más rápidos, transmisión en la unión neuromuscular y despolarización de la fibra muscular.

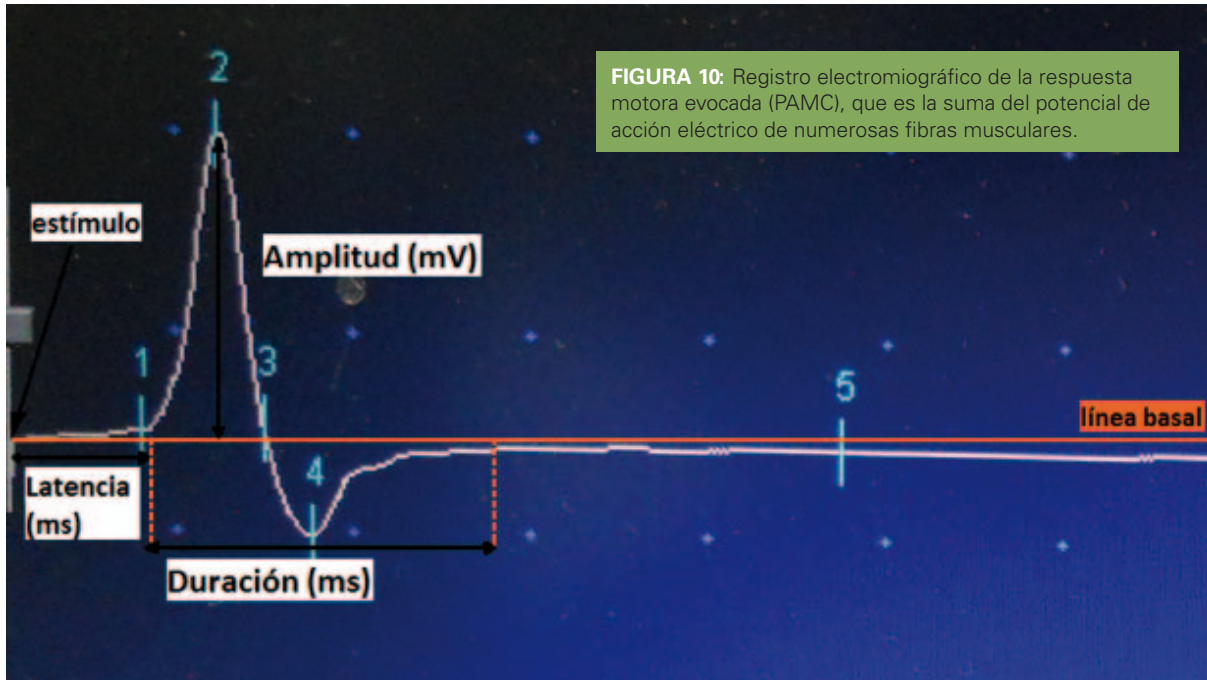
2. Velocidad de conducción del nervio (m/s): se refiere a la de las fibras más rápidas, las más mielinizadas. La define la fórmula $\text{distancia (mm)} / [\text{latencia distal} - \text{latencia proximal (ms)}]$, es decir, comparando las latencias de dos PAMC producidos por estimulación en dos puntos diferentes del nervio separados por una distancia conocida. Se elimina el tiempo de transmisión por placa motora y por la membrana muscular.

3. Amplitud (mV): habitualmente la base-pico (llamada fase negativa), es la altura de la repuesta evocada por encima de la línea basal. Son mediciones semicuantitativas del número de axones del nervio, del número de unidades motoras activadas y del número de fibras musculares estimuladas. Es un buen indicador del grado de pérdida de unidades motoras. Es el único componente con relación directa con los síntomas clínicos de debilidad.

4. Área (mV x ms): la determinación más estricta del número de fibras musculares activadas; está en función de la amplitud y de la duración, ya que está determinada por el área de la fase negativa hasta la línea de base.

5. Duración (ms): tiempo desde el comienzo hasta el final del potencial. Clásicamente indica la variabilidad de las fibras (lentas y rápidas) que componen el nervio. Cuanta mayor diferencia en la velocidad de conducción de los axones, mayor duración del PAMC, y viceversa. También depende de la velocidad de conducción a través de la membrana muscular, que si está alterada o bloqueada, provoca aumento de la duración del PAMC.

6. Morfología: es bifásica con componente negativo inicial (curva por encima de la línea de base).



ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA SENSITIVA

El potencial evocado sensitivo (PES) tiene un menor umbral de excitación, pero ha de aplicarse también un estímulo *supramáximo* para su correcta evaluación. Normalmente se usa la técnica antidrómica (estímulo proximal y recepción distal) y promediando varios PES para evitar artefactos. Ventaja: Sirve para la detección precoz de neuropatías ya que los nervios sensitivos suelen ser más sensibles a alteraciones fisiopatológicas. Desventaja: Sólo estudia las fibras mielínicas de conducción rápida; además está muy influenciada por aspectos técnicos, físicos y fisiológicos (temperatura –con el frío aumenta duración, amplitud y latencia–, edemas, obesidad, mala relajación...). Es de muy baja amplitud (μV).

Parámetros del PES (figura 11):

1. Latencia (ms): mide únicamente el tiempo de conducción a través del propio nervio y de las fibras más rápidas. Depende del número de axones funcionales.
2. Velocidad de conducción (m/s): sólo precisa estimular un punto del nervio y se define mediante la fórmula $\text{distancia}/\text{latencia}$ (distancia estímulo-recepción conocida y estandarizada). Refleja la velocidad de los axones de conducción más rápida.
3. Amplitud (μV): mide el número de axones que se despolarizan. Se mide desde el pico negativo a la línea de base (pico-base) o a al pico positivo (pico-pico). Los valores varían en un amplio rango.
4. Duración (ms)
5. Forma: es bifásica en los estudios antidrómicos y el fenómeno de dispersión temporal es muy llamativo:

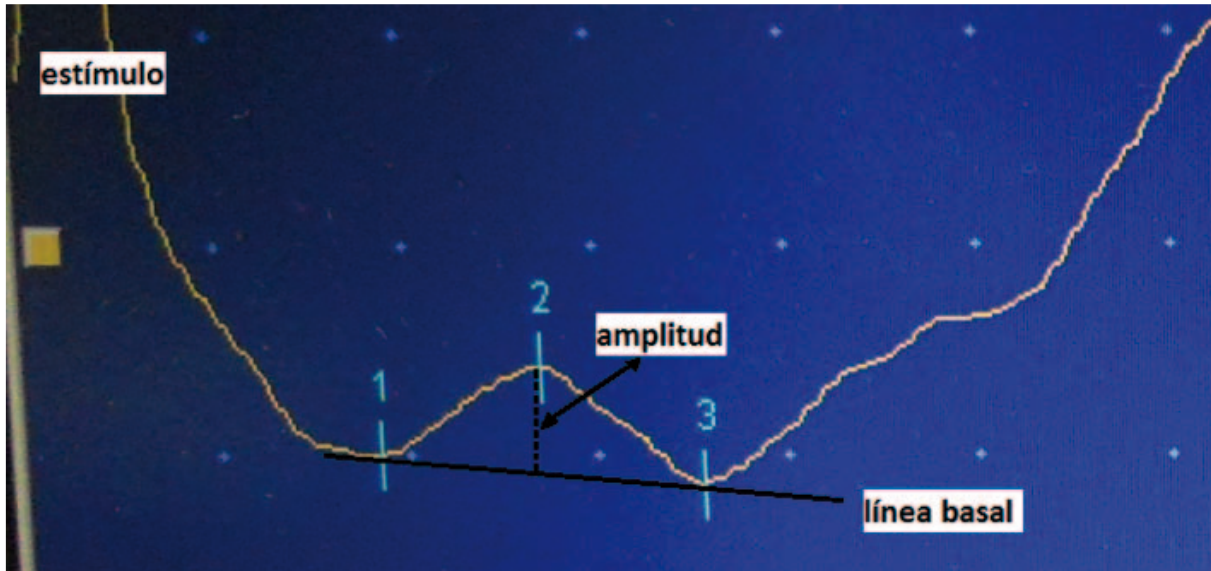


FIGURA 11: Registro electromiográfico de la respuesta evocada sensible (PES).

a mayor distancia entre el estimulador y el receptor, disminuye la amplitud y aumenta la duración del potencial evocado.

ESTIMULACIÓN REPETITIVA: ESTUDIO DE LA PLACA MOTORA / UNIÓN NEUROMUSCULAR

Técnica en la que un nervio motor recibe varios estímulos *supramáximos* con un tren de descargas, recogiendo los PAMC en el músculo correspondiente.

Mediante este estudio se descarta o confirma la influencia de bloqueantes neuromusculares en el registro del PAMC. Es de especial utilidad en UCI.

ESTUDIO ELECTROMIOGRÁFICO

Es el registro de la actividad eléctrica del músculo mediante la inserción de un electrodo de aguja. Se evalúa la actividad de reposo y durante la contracción

muscular voluntaria, en diversos puntos de músculo y en varias direcciones/ángulos de inserción.

La presencia de cualquier tipo de actividad espontánea en reposo es anormal, excepto la actividad de inserción y los potenciales de placa motora.

ACTIVIDAD DE INSERCIÓN

La irritación mecánica que supone la inserción de la aguja provoca una breve despolarización muscular: espículas irregulares, breves, de alta frecuencia. Puede ser normal, disminuida (isquemia, fibrosis) o aumentada (músculo irritable o inestabilidad de la membrana muscular, por inflamación muscular o denervación / procesos miopáticos o neuropáticos).

ACTIVIDAD ESPONTÁNEA NORMAL

En la unión neuromuscular, «ruido de placa motora» y «espículas de placa», por la irritación de terminales

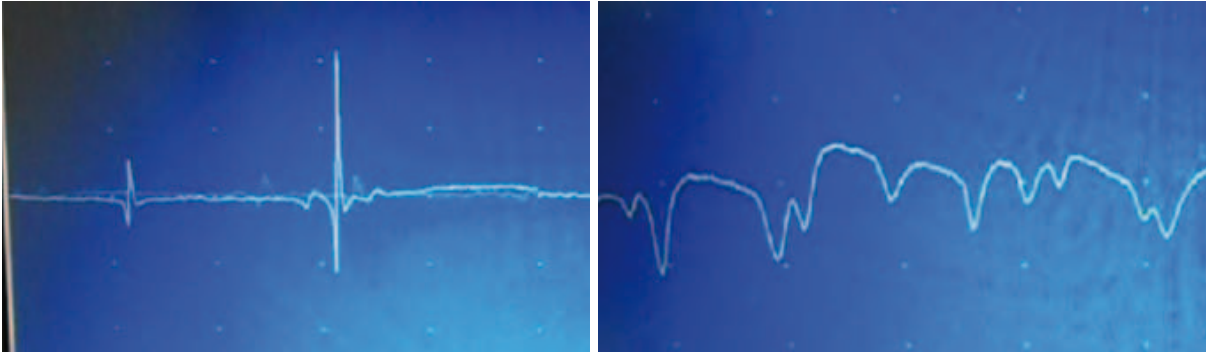


FIGURA 12: Imágenes de actividad patológica espontánea en la exploración muscular con aguja coaxial en el EMG. A la izquierda, potenciales de fibrilación. A la derecha, ondas positivas.

nerviosos y liberación espontánea de acetilcolina en la hendidura sináptica; son potenciales miniatura de placa sub-umbrales.

ACTIVIDAD ESPONTÁNEA ANORMAL

Aporta información sobre la topografía, cronicidad e intensidad (0 a +++) de la lesión. Además, algunos tipos de actividad espontánea se asocian de forma patognomónica con algunas enfermedades.

Nos interesa evaluar dos en concreto, que se muestran en la figura 12:

a) Fibrilaciones o potenciales de fibrilación

Es el registro extracelular de la despolarización espontánea de una fibra muscular aislada. Son marcadores de denervación y/o de alteración primaria de la membrana muscular. Al inicio de la enfermedad, los potenciales de fibrilación son de gran amplitud y gradualmente disminuyen conforme progresa la reinnervación o la normalización de la membrana muscular. Si son abundantes y mantenidas indican una alteración grave. Pueden disminuir con el frío o la isquemia y aumentar con el calor o algunos fármacos (inhibidores de la acetilcolinesterasa).

b) Ondas Positivas

Son despolarizaciones espontáneas de fibras musculares registradas en tejido muscular. Le debe el nombre a su deflexión positiva inicial (por debajo de la línea de base) y fase negativa posterior. Tienen el mismo significado electrofisiológico que las fibrilaciones.

ACTIVIDAD MUSCULAR VOLUNTARIA:

POTENCIALES DE UNIDAD MOTORA

Un potencial de unidad motora (PUM) es la suma espacio-tiempo de la actividad eléctrica de las fibras musculares de una unidad motora activada voluntariamente cuando se registra con un electrodo cercano.

En el registro de los PUM se analiza:

- la *amplitud*, en μV , refleja la actividad de las fibras musculares más próximas al electrodo. Está disminuida en miopatías por una reducción global de número de fibras que contribuyen al PUM y elevada en neuropatías debido a la reinnervación compensatoria de unidades motoras colaterales.

- la *duración* (*ms*) se relaciona con la dispersión anatómica de las placas motoras y los diversos tiempos de conducción a través del músculo. Está relacionada con el número total de fibras musculares de

la UM: es mayor cuantas más fibras haya en la UM y cuanto mayor sea su densidad, por tanto está aumentada en las neuropatías y disminuida en las miopatías.

– la *morfología*: número de fases y giros (cambios de dirección de la señal). Aumenta la *polifasia* en alteraciones neuromusculares, pero no es específica de miopatías o neuropatías. Depende del número de fibras musculares y de la dispersión temporal.

– el *reclutamiento* de unidades motoras en las contracciones musculares de esfuerzo creciente se realiza de forma gradual. 1) Reclutamiento temporal al aumentar la frecuencia de descarga neuronal, del estímulo nervioso y 2) Reclutamiento espacial al aumentar el número de UM. Está disminuido en las miopatías y aumentado en las neuropatías.

Cuando el esfuerzo voluntario es máximo se recluta gran cantidad de UM y su análisis se llama **patrón interferencia**. Lo más frecuente es el análisis de los giros/amplitud (*turns/amplitude*). El patrón miopático presenta muchos giros de poca amplitud, al revés que el neuropático, que tiene una relación inversa de frecuencia de giros y amplitud. Mediante un análisis automático y una representación gráfica, se puede valorar el origen de la alteración neuromuscular cuando el paciente es capaz de realizar voluntariamente un esfuerzo máximo.

4. TIPOS DE PARÁLISIS DEL ENFERMO CRÍTICO ADQUIRIDA EN UCI

Las dos causas más frecuentes de debilidad adquirida durante el ingreso en UCI son la miopatía y la neuropatía de UCI⁹. Causan debilidad muscular de extremidades y de músculos respiratorios, con retraso en el destete de la ventilación mecánica, aumento del tiempo de la hospitalización y morbilidad. Algunos autores refieren además aumento de la mortalidad^{5, 25-27}. Ambas condiciones pueden presentarse solas o asociadas. A ésta condición de debilidad adquirida le

denominamos aquí Parálisis del Enfermo Crítico (PEC) aunque también se han adoptado otros términos en la literatura.

4.1. Miopatía del paciente crítico

Recientemente se postula como la causa más frecuente de debilidad adquirida en el paciente crítico⁹.

Se trata de una *miopatía primaria* que ha recibido numerosos nombres²⁸. Parece que Miopatía de UCI es el nombre más adecuado, y su traducción inglesa, *critical illness myopathy* (CIM), la más aceptada en la literatura especializada.

Clínicamente los pacientes presentan miembros flácidos, débiles de forma simétrica y preferiblemente proximal, con reflejos musculares profundos normales o disminuidos, dificultad para el destete de la ventilación mecánica y sin alteraciones nerviosas sensitivas.

En el EMG se ha descrito baja amplitud y aumento de la duración del PAMC, amplitud normal del PES, presencia de actividad espontánea patológica en reposo del músculo y PUM miopáticos cuando se puede valorar la actividad voluntaria. La forma del PAMC es similar en las estimulaciones proximales y distales del nervio motor. No hay alteraciones en la latencia y velocidad de conducción. En controles posteriores a la recuperación de la miopatía, se constata la vuelta a la normalidad de estos parámetros.

Como ocurre en otras patologías musculares, probablemente la afectación muscular es global, pero parcheada dentro de cada músculo²⁹, con lo que existe variabilidad de los hallazgos electromiográficos y anatomopatológicos según el área explorada.

Un hallazgo reiterado en la miopatía de UCI es la pérdida de cabezas de miosina o filamentos gruesos. Además puede haber necrosis, atrofia de las fibras tipo II y desorganización de las líneas Z. Estos hallazgos son reversibles a la normalidad cuando la miopatía se ha recuperado.

4.2. Polineuropatía del paciente crítico

La polineuropatía del paciente crítico es una *degeneración axonal primaria*, distal y simétrica, de fibras motoras y sensitivas. Como resultado, existe una deneración funcional del músculo estriado que provoca degeneración de las fibras musculares³. El acrónimo inglés CIP corresponde a *critical illness polyneuropathy*.

Ocurre de forma generalizada con preservación de pares craneales, por lo que la debilidad de extremidades y la dificultad de destete del respirador son los signos más evidentes cuando el paciente está despierto. Además, se habla de una pérdida de sensibilidad (dolorosa, termoalgésica y propioceptiva) y de una disminución de los reflejos musculares profundos. Clínicamente es indistinguible de la miopatía salvo por la exploración sensitiva, por lo que esta exploración resulta inútil cuando el paciente está bajo sedoanalgesia profunda.

La pérdida de axones implica que hay menos potenciales de acción nerviosos disponibles para contribuir al potencial de acción muscular compuesto (PAMC) motor o al potencial evocado sensitivo (PES): hay una disminución de la amplitud del potencial; la latencia y la velocidad de conducción son normales (o ligeramente alteradas) porque no existe pérdida de mielina. Estos hallazgos ocurren cuando existe una degeneración walleriana al cabo de una o dos semanas tras la lesión axonal. Una alteración de la función previa a la alteración estructural es probable, lo que explicaría cambios precoces en la exploración neurofisiológica.

La duración del PAMC no está aumentada en contraste con la miopatía. Sí existe actividad patológica espontánea en reposo. En la fase aguda los PUM presentan patrón normal o algo miopáticos. En la fase de recuperación de la neuropatía, desaparece la actividad espontánea patológica y los PUM son neuropáticos / polifásicos.

La anatomía patológica muestra degeneración axonal, más distal que proximal, de fibras motoras y sensitivas, sin pérdida de mielina ni inflamación, así como atrofia de las fibras 1 y 2 de los músculos denerados. La práctica clínica de biopsias nerviosas no es aceptable salvo para estudios muy específicos, ya que causa una incapacidad permanente en el territorio de dicho nervio.

4.3. Combinación de miopatía y polineuropatía

A la dificultad real para separar estas dos entidades cuando el paciente está sedado se añade también el hecho de que pueden darse de forma simultánea. Un considerable número de estudios defienden que la asociación de miopatía y polineuropatía es más prevalente que las formas puras^{9, 30-34}, alcanzando hasta el 96% de prevalencia³⁰⁻³¹, por lo que en las publicaciones internacionales se denomina CINM, *critical illness neuromyopathy*.

El problema de diferenciar ambas entidades ha hecho que muchos estudios se centren en la investigación clínica de la debilidad adquirida en UCI (ICUAW, *intensive care unit acquired weakness*) como diagnóstico principal, con el solo criterio de valoración clínica de la fuerza muscular mediante una puntuación en la escala MRC (*Medical Research Council score*)³⁵ menor de 48 al despertar (ver página 70), sin investigar el origen de esa debilidad mediante electrofisiología, ni determinar el momento de inicio.

En las formas moderadas, los PAMC y PES pueden ser de baja amplitud, con leve a moderada alteración en la duración del PAMC. Además se observa cierta actividad muscular espontánea patológica, no muy evidente. El pronóstico en general es bueno.

Si la severidad de este desorden es marcada, la amplitud del PAMC está muy disminuida y la duración alargada, además de no poder registrarse PES y encontrar muy evidentes alteraciones en el EMG de

aguja. La biopsia muscular muestra marcadas alteraciones de la estructura de músculo, incluso necrosis. La recuperación puede no ser completa nunca y requerir mucha rehabilitación.

5. EPIDEMIOLOGÍA

La **incidencia** de esta entidad es muy variable según diversos autores; la mayoría la sitúan entre el 10 y el 80% de los pacientes críticos ingresados en UCI³, en función de la gravedad, de los factores de riesgo, de los criterios diagnósticos y del momento en el cual se realiza el estudio.

De las diferentes alteraciones neuromusculares que podemos encontrar en los pacientes de UCI, la PEC es la más frecuente⁹.

Según una reciente revisión³, Latronico y Bolton proponen las siguientes tasas de incidencia: con ventilación mecánica (VM) > 4-7 días o riesgo alto de fallo multiorgánico (FMO), al debilidad ronda el 25-33% y las alteraciones EMG un 30-58%. La prevalencia es del 34-60% en pacientes con SDRA, 24-77% si el ingreso es >1 semana, 56-80% si desarrollan FMO (con/sin sepsis o SIRS) y del 100% en los que presentan shock séptico o sepsis severa y coma.

6. FACTORES DE RIESGO O ASOCIADOS Y MEDIDAS PREVENTIVAS

Dada la relevancia de las consecuencias que conlleva el desarrollo de la parálisis del paciente crítico, algunos estudios se han centrado en la investigación de los factores que la desencadenan y a evaluar medidas terapéuticas y preventivas, en un intento de enterrar la idea de tratamiento de rehabilitación como única medida terapéutica y promocionar medidas proactivas sobre el origen del daño neuromuscular.

Uno de los escollos principales a la hora de desarrollar un estudio o poder hacer un meta-análisis es la falta de una definición del problema aceptada por la comunidad científica internacional: unos estudios

basan su diagnóstico en exploración electrofisiológica y otros en el desarrollo de debilidad significativa, con MRC score <48. Además, la mayoría de los estudios se han centrado en pacientes que requieren ventilación mecánica más de 5-7 días. Se han publicado varias revisiones en la última década que intentan dar luz a esta pregunta.

Según la revisión de 2011 de Latronico y Bolton, los factores identificados como factores de riesgo independientes son: gravedad de la enfermedad³⁶, duración del FMO (≥ 2 órganos)^{33, 37}, duración de los vasopresores (número de días)¹¹, tiempo de estancia en UCI^{11, 38}, hiperglucemia^{11, 13, 39}, sexo femenino³³, fallo renal con necesidad de terapias de reemplazo renal²⁵, hiperosmolaridad²⁵, nutrición parenteral²⁵, hipoalbuminemia³⁸ y alteración neurológica⁴⁰.

6.1. Fracaso Multiorgánico (FMO)

Se sabe que aquellos pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), fallo multiorgánico, sepsis y estancias largas en la UCI son factores que claramente influyen en el desarrollo de la PEC³⁶.

Algunos estudios la relacionan con el fallo neuromuscular (disfunción de la unidad motora) que se produciría dentro del fallo multiorgánico, cuya causa primordial es la sepsis severa y el shock séptico⁴¹. La sepsis representa un problema de salud importante a la que se asocia una alta mortalidad en los pacientes ingresados en UCI, a pesar de los avances terapéuticos marcados por las guías internacionales⁴². Es lógico pensar que todas las medidas encaminadas a disminuir la incidencia de FMO y limitar su duración tendrán efecto en la incidencia de la PEC.

6.2. Glucemia

Entre las causas que se asocian a una miopatía / polineuropatía, se ha demostrado en varias publicaciones que los niveles de glucemia elevados en los enfermos crí-

ticos predisponen a la polineuropatía y que el control estricto del nivel de glucosa en sangre (rango 80 a 110 mg/dl) mediante terapia insulínica intensiva (TII) versus tratamiento para mantener niveles de azúcar en sangre <215 mg/dl, disminuye la incidencia de CIP¹¹.

Dos extensos estudios multicéntricos de gran impacto han demostrado una disminución global de la mortalidad en el grupo de TII así como de la incidencia de neuromiopatía del 20% en pacientes quirúrgicos y del 10% en pacientes médicos⁴³⁻⁴⁴ diagnosticando CINM mediante EMG, sin evaluar la clínica. Sin embargo dos recientes estudios (objetivo glucemias 80-110 mg/dL vs 140-180 mg/dL) no demostraron esa reducción de la mortalidad en el grupo de TII sino un aumento por las hipoglucemias⁴⁵ sin evaluar la incidencia de debilidad. Por eso hay que actuar con cautela en el control estricto de la glucosa como medida preventiva del desarrollo de neuromiopatía⁴¹.

6.3. Corticoides (GC) y Bloqueantes Neuromusculares (BNM)

Otros factores frecuentemente investigados son la administración de corticoides y/o relajantes musculares. Son motivo de gran controversia entre distintos autores ya que la PEC se puede desarrollar en pacientes que no reciben ninguno de estos fármacos y probablemente sean sólo uno de los múltiples factores que contribuyen a la génesis de este síndrome.

Bastantes estudios han señalado la acción perjudicial del uso de bloqueantes neuromusculares por cambios en su farmacocinética (uso prologado, acúmulo en casos de fallo renal, metabolitos activos...) o bien porque aumentan la susceptibilidad de éste a la acción de los corticoides. Clásicamente se ha estudiado en pacientes con agudización muy severa del asma, pero eran retrospectivos y sin control de sesgos. En el Estudio ACURASYS¹⁷ se publicó que el uso precoz de cisatracurio en el SDRA reportaba beneficios

sobre la ventilación mecánica sin repercusiones en el desarrollo de la PEC –definida como MRC score <48– medida al día 28 de evolución o al alta. El objetivo principal era el estudio de la mortalidad y el desarrollo de PEC era objetivo secundario. La Dosis Eficaz 95 (ver más adelante) utilizada fue alta: 5,5 veces más de la recomendada.

Con todo, se ha generalizado un cambio de estrategia para el uso de BNM con el propósito de minimizar el riesgo de desarrollo de PEC: administración en bolos intermitentes y monitorización con *tren-de-cuatro* si se usa bomba de infusión continua, además de utilizar fármacos que se metabolicen por vías distintas a la renal y hepática.

La relación causal entre el uso de corticoides y el desarrollo de miopatía está bien establecida en poblaciones de pacientes no críticos y en modelos animales^{42, 46-47}, pero los datos sobre la PEC son discordantes si miramos estudios realizados en pacientes críticos⁴¹: 3 demuestran causalidad, 3 son indiferentes y 1 defiende papel protector. De Jonghe et al. señalan que no hubo control de la glucemia en aquellos estudios que demuestran papel causal de los corticoides y sí la hubo, en cambio, en el que publica efecto protector. La hiperglucemia inducida por corticoides podría ser la causa del desarrollo de miopatía. Además, en los 3 primeros estudios se diagnosticó la PEC mediante criterios clínicos (escala MRC) y en los otros estudios mediante criterios electrofisiológicos.

El grupo canadiense de Herridge⁴⁸ investigó el uso de corticoides en el SDRA y concluyeron que influían en la funcionalidad de los pacientes a los 3 meses pero no a los 6 meses de seguimiento; fue la gravedad de la enfermedad y la tasa de resolución del SDRA la que más influía sobre la capacidad de ejercicio.

No se puede extraer una conclusión en firme sobre el efecto beneficioso o perjudicial de los corticoides en el músculo de los pacientes críticos, por lo que se no

se puede recomendar la limitación de su uso, aunque sí valorar el riesgo-beneficio. Se necesitan estudios que aclaren este propósito y con una buena definición de la neuromiopatía, así como considerar si el control estricto de la glucemia minimiza los efectos de los corticoides sobre el músculo.

6.4. Inactividad muscular

Otro factor asociado con el fracaso del destete del respirador es el tiempo de ventilación mecánica y la inactividad física⁴⁹⁻⁵⁰. El diafragma desarrolla atrofia muscular en cuestión de horas cuando todo el trabajo muscular es realizado por la ventilación mecánica⁵¹. Quizá podría evitarse permitiendo al diafragma trabajar parcialmente mediante ciertas modalidades del ventilador, como se ha comprobado en animales⁵²⁻⁵³.

La inactividad por encamamiento prolongado es un factor que contribuye a desarrollar debilidad tras ingreso en UCI porque provoca atrofia por desuso, pero no explica por sí sola la tetraplejía que algunos pacientes desarrollan. La atrofia es una pérdida de masa muscular, pero con estructuras y funcionalidad conservadas, por lo que los estudios electromiográficos no hallan alteraciones de la actividad espontánea muscular ni de la duración del PAMC, aunque sí podrían objetivar disminución de su amplitud⁴².

Numerosos trabajos arrojan datos sobre el efecto de la movilidad precoz (activa y pasiva) en la recuperación funcional de los pacientes, apoyándose en estudios y protocolos de sedoanalgesia estratificada, de ventanas de sedación o sedación mínima, que eviten un exceso de inmovilidad de extremidades y diafragma por acumulación no deseada de estos fármacos⁵⁴⁻⁵⁶. En la mayoría encuentran ventajas significativas con estas prácticas con respecto a la estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, estatus funcional, Barthel, etc.... Pero existen dudas sobre la aplicabilidad generalizada, la seguridad de estas

medidas, la gran necesidad de personal cualificado. Hay que destacar un hallazgo interesante del trabajo de Schweickert et al. en 2009: despiertan diariamente a los pacientes, en un grupo hacen terapia ocupacional y en el otro no. Describen que se mejora la funcionalidad de aquellos del grupo intervención a pesar de que no aumente su fuerza muscular (medida mediante la escala MRC) respecto a los controles, lo que sugiere que las mejoras psicológicas y control del delirio con la terapia ocupacional les ayuda a gestionar favorablemente la situación de debilidad⁵⁷.

La estimulación muscular eléctrica es un método recientemente estudiado del que todavía no se pueden sacar conclusiones sobre su beneficio; aunque prometedor y potencialmente beneficioso, habrá que esperar al resultado de varios estudios prospectivos en marcha.

7. FISIOPATOLOGÍA

¿Cuándo se inicia la miopatía y polineuropatía? La evolución temporal no es bien conocida, aunque se han publicado varios estudios prospectivos con hipótesis al respecto. Éste aspecto es crucial para poder investigar los factores causales del trastorno y los mecanismos fisiopatológicos que expliquen su evolución natural.

En un reciente estudio de Ahlbeck et al., publicado en 2009, postulan que los signos de CIP son más tempranos que los de CIM¹⁴.

Latronico et al, en el estudio multicéntrico CRIMYNE de 2007, llaman la atención sobre la rápida instauración de las alteraciones electromiográficas –en cuestión de horas desde el inicio de la enfermedad crítica– y su reversibilidad⁵⁸.

Los cambios anatomopatológicos aparecen más tarde, siendo las biopsias iniciales de músculo y nervios normales o con mínimos cambios. Esto sugiere que el defecto neuromuscular es inicialmente funcio-

nal³¹, como ocurre con el fallo de otros órganos⁵⁹, compartiendo mecanismos fisiopatológicos ya bien estudiados: 1) influencias de la cascada inflamatoria (citokinas pro IL 1 y 6, TNFalfa; citokinas anti IL10, TNF-beta; radicales O₂, activación complemento C3 y C5; complejo IGF, etc....)⁶⁰, 2) alteraciones de la microcirculación (hipoxemia, isquemia) y 3) disfunción celular y metabólica (hipoxia).

Globalmente existe en la sepsis un fallo bioenergético. La alteración mitocondrial se traduce en una menor síntesis y utilización de ATP como fuente de energía. Existe un aumento de las hormonas de estrés, citokinas y óxido nítrico que provocan resistencia a la insulina e hiperglucemia. Los tejidos excitables, como nervios y músculos, son dianas de este fallo energético provocado por la hipoxia.

7.1. Polineuropatía del paciente crítico –axonopatía primaria–

En 2005, Bolton⁶¹ sugirió el papel que ejerce la alteración de la microcirculación de los nervios en la patología axonal. La sobreexpresión de E-Selectina en el endotelio activa leucocitos y citokinas que aumentan la permeabilidad de la microcirculación provocando edema axonal. Además, la hipoalbuminemia e hiperglucemia pueden agravar dicha situación, lo cual explicaría que la terapia insulínica intensiva influya sobre la incidencia de degeneración y disfunción axonal.

Otro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos es la hipoexcitabilidad o inexcitabilidad de la membrana de los axones como causa de disminución de PAMC^{18, 62-64}. Novak et al⁶⁴ sugieren la existencia de una canalopatía adquirida que inactiva los canales de sodio del axón como mecanismo relevante en la CIP, lo cual provoca una rápida y reversible inexcitabilidad de éstos, sin asociación con una degeneración axonal en la anatomía patológica. Esta circunstancia se presenta temprano (primeros tres días de evolu-

ción de la sepsis), es reversible y de buen pronóstico, en comparación con la degeneración de la estructura axonal, que se recupera en meses. Un cambio hacia potenciales más negativos de los canales de sodio dependientes de voltaje provoca su inactivación, como factor predominante, sin poder descartar que exista además, o en vez de, una reducción en la densidad de estos canales de membrana del axón. Z'Graggen et al⁶⁵ demostraron que los nervios están despolarizados en la CIP a causa de hiperpotasemia y/o hipoxia.

Es todavía una incógnita si la inexcitabilidad axonal (reversible) y los cambios degenerativos en la anatomía patológica (irreversibles o de recuperación muy lenta) están o no relacionados y son parte del mismo proceso.

7.2. Miopatía del paciente crítico –miopatía primaria–

Los cambios en la *microcirculación* del músculo esquelético están bien estudiados⁶⁶⁻⁶⁷: existe una disminución de los capilares perfundidos en la sepsis severa; situación reversible si la reanimación del shock séptico es correcta pero persistente en aquellos con shock refractario y FMO³.

Durante la sepsis, el músculo estriado constituye una fuente esencial de *proteínas* necesarias para funciones vitales y fundamentalmente son las proteínas miofibrilares, la actina y la miosina, las que se *degradan*⁶⁸ mediante proteasas como la calpaína y el complejo de la ubiquitina. Por eso en la anatomía patológica podemos ver pérdida de filamentos gruesos (miosina), desorganización de los sarcómeros, *Z streaming* y atrofia de fibras.

El mecanismo fisiopatológico exacto de la *proteólisis* no se conoce. Dos estudios proponen secuencias diversas de actuación: caspasas y calpaínas rompen las proteínas contráctiles calcio-dependientes para luego activar el complejo proteasómico de las ubiquitinas que prosigue la degradación⁶⁹,

mientras que otros evidencian actividad inicial de ubiquitinas con pérdida consecuente de miosina y 9-14 días después se evidencia actividad de caspasas y calpaínas⁷⁰.

La severidad del shock séptico se ha asociado con *dísfunción mitocondrial*, depleción de ATP, sustancias antioxidantes y producción de óxido nítrico. El fallo bioenergético mantenido que subyace en la sepsis grave es un mecanismo fisiopatológico común al fallo multiorgánico⁷¹.

Es importante el concepto de **trastorno de la excitabilidad de la membrana** muscular, que explica los fenómenos hallados en la exploración del EMG.

Está demostrada la existencia de una **canalopatía adquirida** como mecanismo fisiopatológico subyacente de la inexcitabilidad. En un modelo de CIM en animales, Rich y Pinter⁷²⁻⁷³ mostraron que la despolarización del potencial de reposo de membrana junto con un cambio en la apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje hacia potenciales más negativos, más hiperpolarizados, es el principal factor subyacente en la inexcitabilidad de la membrana, ya que los canales de sodio quedan inactivos y por tanto incapaces de generar potenciales de acción muscular.

Trabajos en animales han sugerido que la membrana muscular se vuelve inexcitable⁷⁴ e investigaciones en humanos han propuesto que la documentación de dicha inexcitabilidad –mediante la estimulación muscular directa– es un método diagnóstico de miopatía⁷⁵. Una variación en los canales de sodio NaV1.4 (que cambian la dependencia de voltaje de inactivación rápida hacia potenciales más negativos y despolarización del potencial de reposo de membrana) son los mecanismos implicados según Rich⁷² y Filatov⁷⁶. La aparición de canales de sodio NaV1.5 fetales en músculos de rata con sepsis crónica contribuye también a la inexcitabilidad⁷⁷.

Ese cambio a potenciales más negativos de los canales de sodio en nervios y músculos hace que se unifiquen las hipótesis de miopatía y polineuropatía como diferentes manifestaciones de una misma alteración⁷⁸.

8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

8.1. Diagnóstico clínico

Hasta la actualidad, la detección de este problema sólo se podía hacer mediante la exploración clínica, cuando al despertar al paciente, durante la fase de recuperación, presentaba una debilidad muscular marcada sin atribuirla a otras causas de debilitamiento: insuficiencia respiratoria, anemia, caquexia, delirio, etc.

Se observaba una incapacidad para mantener la ventilación de forma autónoma y una debilidad muscular flácida, simétrica y generalizada, en grado variable, con predominio en extremidades, que puede llegar incluso a la tetraplejía. Los reflejos musculares profundos pueden estar normales, disminuidos o abolidos, el reflejo cutáneo-plantar es indiferente o flexor. Normalmente los músculos faciales no se ven afectados y los pares craneales están respetados. Además, la constatación de un trastorno de la sensibilidad permite la orientación diagnóstica hacia la polineuropatía, sin poder descartar la miopatía como causa asociada de la debilidad muscular.

La valoración de la fuerza muscular en los pacientes ingresados en la UCI bajo los efectos de la sedación no es factible. Para utilizar métodos semicuantitativos de la fuerza (Escala MCR)⁷⁹ o cuantitativos (utilización de un dinamómetro digital tipo Jamar) es preciso que el paciente colabore con la exploración. Por tanto, hasta la actualidad no existe un método establecido de detección clínica precoz para la miopatía de la UCI, cuando el paciente está sedado, que nos permita identificar en qué momento se inicia el trastorno.

8.2. Diagnóstico anatomopatológico

El diagnóstico de miopatía se basa en parte en el análisis de la biopsia muscular mediante microscopía óptica y electrónica, además de la clínica y la electrofisiología. El hallazgo más habitual en el estudio anatomopatológico es la *pérdida de filamentos gruesos –de miosina–* que se observa en la microscopía electrónica^{14, 31, 62, 80-81}. La Clasificación de Hund divide la afectación muscular en cuatro apartados según el tipo de alteración anatomopatológica, cada uno con grado de leve a grave: pérdida de filamentos gruesos (miosina), necrosis muscular, presencia de fibras anguladas y atrofia de las fibras tipo 2⁸²⁻⁸³.

Otros posibles hallazgos descritos son: núcleos «interiorizados», vacuolas ribeteadas, degeneración grasa de fibras musculares y fibrosis, la mayoría de ellos con pérdida de filamentos gruesos.

Existen 11 estudios prospectivos que describen una serie de biopsias en pacientes críticos sin enfermedad muscular previa conocida. La incidencia de necrosis muscular varía considerablemente (9-55%), así como la de atrofia (39-96%), probablemente por los diferentes criterios de inclusión entre los distintos estudios^{18, 31, 33, 37, 62-63, 84-88}.

La biopsia de nervio periférico muestra una degeneración axonal distal primaria pura, sin desmielinización, de nervios sensitivos y motores^{2, 62}. Las biopsias nerviosas en humanos se realizan sólo con fines investigadores, normalmente en cadáver, debido a la incapacidad permanente que producen. Por tanto no es un método viable para aplicarlo en la práctica clínica diaria.

8.3. Diagnóstico electrofisiológico

El electromiograma (EMG) sirve para valorar la funcionalidad de los nervios motores y sensitivos así como la actividad muscular. Diferentes equipos investigadores han estudiado las alteraciones presentes en el EMG de los pacientes que presentaban clínica de CIM/CIP

al recobrar la conciencia, pero no existe un consenso ni una propuesta internacionalmente aceptada para el diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad.

La descripción detallada de los hallazgos neurofisiológicos ha sido ya descrita en capítulos anteriores (ver EMG y Fisiopatología).

Es importante el concepto de **trastorno de la excitabilidad de la membrana muscular**, que explica los fenómenos hallados en la exploración del EMG. Hay autores que han propuesto el estudio de estimulación muscular directa (EMD) como método diagnóstico, pero es muy complicado de llevar a cabo, laborioso, requiere un gran entrenamiento y consume mucho tiempo de exploración. Ritch et al., en 1998 y publicaciones sucesivas, propusieron la ratio PAMC nervio / PAMC músculo en EMD < 0,5 sugestiva de axonopatía y >0,5 de miopatía, con PAMC < 3 mV. En cualquier caso, su uso no está generalizado ni exento de críticas²⁹: se trata de un método semicuantitativo que demuestra disfunción muscular de manera indirecta; sugiere diagnóstico de miopatía cuando el músculo es normal porque en tal caso también la ratio es > 0,5; los PAMC usados en el cálculo son probablemente derivados de la estimulación de grupos musculares diversos; la ratio en la EMD puede no estar afectada en pacientes con un desarrollo moderado de miopatía y no hay datos en poblaciones sanas.

Mediante EMD se puede calcular la velocidad de conducción de la membrana de la fibra muscular. Con esta técnica Allen y col.²⁹ han descrito que la disminución de la velocidad (por bloqueo de conducción) en la fase aguda de la miopatía se correlaciona con un aumento de la duración del PAMC, con la severidad clínica y la evolución de la debilidad del paciente crítico. Esta técnica ha sido propuesta como método diagnóstico y predictivo precoz en varias publicaciones, aunque no es válida cuando existe afección leve o moderada de la membrana^{34, 62, 89-91}.

Además de la inexcitabilidad de la membrana muscular, puede jugar un papel la alteración en la repolarización, que explique la fase positiva tan prolongada en la morfología del PAMC. Así, Allen y col. han postulado que la «dispersión sincrónica» de los PAMC, en contraste con la «dispersión asincrónica» de las neuropatías desmielinizantes, es un hallazgo característico de la miopatía del paciente crítico²⁹.

8.4. Biomarcadores

La determinación de creatin kinasa (CK) en sangre es el valor más comúnmente estudiado como biomarcador del desarrollo de miopatía del paciente crítico. Esta enzima, que cataliza la ruptura de creatinina para crear ADP (adenosin difosfato) y fosfocreatinina como fuente energética celular, es expresada por varios tejidos celulares, pero se analiza en sangre la CK-3 (MM) con ambas subunidades procedentes del músculo estriado esquelético. El daño del tejido muscular provoca un aumento de los niveles de este enzima en la sangre por liberación desde el interior de las miofibrillas.

No está demostrada la utilidad, la sensibilidad y especificidad, la evolución temporal de los niveles sanguíneos, etc. en el diagnóstico de PEC ni de CIM, por los resultados contradictorios e inconstantes publicados^{9, 33}.

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEBILIDAD EN UCI

La debilidad generalizada que presentan algunos pacientes ingresados en UCI es debida a diferentes causas previas o adquiridas en UCI: miopatías –rabdomiolisis, atrofia, caquexia, hipokaliemia, hipofosfatemia, sdm. propofol...– y neuropatías –sdm. Guillain-Barré, hipermagnesemia, quimioterapia, estatinas, antirretrovirales, relajantes neuromusculares, alcoholismo...–. Pueden provocar debilidad en el paciente crítico lesiones en el sistema nervioso central (cortex, ganglios de la base,

tronco cerebral, médula espinal), en el sistema nervioso periférico (polirradiculopatías y neuropatías), en la unión neuromuscular y varios trastornos musculares.

Sin embargo, la causa más frecuente de debilidad en el paciente crítico es el desarrollo de miopatía y/o polineuropatía de UCI, que se desarrollan después del inicio de la enfermedad crítica y no se justifica más que por ella. Suele ser diagnosticada de forma diferida, cuando el paciente despierta débil⁹.

Es más, hacer el diagnóstico diferencial entre la afectación muscular o nerviosa en la PEC es importante de cara al pronóstico funcional a largo plazo: una neuropatía axonal adquirida o miopatía necrotizante extensa tienen mucha peor recuperación mientras que la miopatía por pérdida de filamentos gruesos y ligera rabdomiolisis, aunque sea difusa, tienen mucho mejor pronóstico. Asimismo, ayuda en las decisiones clínicas cuando un paciente en coma no moviliza las extremidades, bien por su patología intracraneal (de peor pronóstico) bien por el desarrollo de una miopatía reversible y de mejor pronóstico.

Para ello se han propuesto algoritmos de diagnóstico diferencial^{3, 83, 92-93}, pero no es objeto de este trabajo pormenorizar este aspecto.

10. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. MANEJO.

No se ha demostrado un tratamiento que reduzca de manera significativa ni la incidencia ni la gravedad de CIM y CIP⁹⁴. Ver capítulo previo: «factores de riesgo o asociados y medidas preventivas».

Cabe destacar que la terapia insulínica intensiva, para mantener niveles de glucemia de 80-110 mg/dL, reduce la incidencia de afectación neuromuscular y el tiempo de ventilación mecánica que los pacientes requieren^{11, 13, 95}, aunque el rango óptimo de glucosa en sangre no está bien establecido, ya que controles muy estrictos de glucemia aumentan la mortalidad por episodios de hipoglucemia severa⁹⁶.

Un aspecto crucial y muy reconocido en la última década es la rehabilitación precoz, la movilización pasiva temprana para evitar la atrofia por desuso⁹⁷, aspecto reforzado por las publicaciones a favor de realizar «ventanas diarias de sedación»⁹⁸⁻¹⁰⁰. La terapia ocupacional y rehabilitación temprana mejora la funcionalidad motora de los pacientes (aunque la fuerza sea limitada), limita la duración del delirio, permite ciclos de respiración espontánea, etc. reduciendo la duración de ventilación mecánica, los días de destete de ventilador, estancia en UCI y estancia hospitalaria. Otros autores sugieren el uso de modalidades ventilatorias donde se promueva el esfuerzo muscular espontáneo para respirar pueden minimizar el impacto de la debilidad diafragmática y la atrofia por desuso¹⁰¹.

La eficacia de la estimulación muscular eléctrica, como generador externo de actividad muscular, no ha sido probada todavía.

11. PRONÓSTICO

La **diferenciación** de estas dos entidades, que pueden coexistir o no, es importante de cara al pronóstico, ya que la afectación nerviosa se recupera mucho más lentamente (meses o años) que la afectación muscular (semanas), aunque depende del grado de desarrollo de CIM / CIP^{3, 18, 58}. Esta condición también se ha relacionado, de manera inconstante, con un aumento de la morbi-mortalidad hospitalaria, sobre todo en aquellas personas que desarrollan CIP^{3, 5, 25}. Una prolongada estancia en UCI⁸², mayor duración de la sepsis y la pérdida de peso son los tres parámetros que se asocian a una peor recuperación clínica de la parálisis, según un estudio reciente que siguió la evolución durante dos años de 19 pacientes con PEC¹⁰². Otro estudio publica que un tercio de los pacientes que desarrollan CIM, CIP o ambas, no recuperan nunca la ventilación espontánea o la

independencia para caminar⁴⁰. El estudio CRIMYNE revela que el grado de debilidad muscular se correlaciona inversamente con la rapidez y grado de recuperación de la fuerza.

Las intervenciones para reducir la mortalidad claramente son objetivo principal en pacientes críticos. Sin embargo, en los supervivientes a la fase aguda, la reducción de la morbilidad también es imperativa. La polineuropatía y miopatía grave se reconoce en la actualidad como una complicación frecuente e incapacitante de la polineuropatía y miopatía grave ya que afecta a músculos respiratorios y locomotores (influye en la disminución progresiva de la asistencia respiratoria y en la recuperación de la autonomía física). Por lo tanto, se espera que las intervenciones que mostraron reducir la incidencia de CIM y CIP graves tengan un efecto beneficioso en estos aspectos durante la fase de recuperación. Otras consecuencias adversas potenciales incluyen repercusión psicológica negativa, aumento de la mortalidad residual después de la fase aguda y mayores costes.

HIPÓTESIS



Gracias a la exhaustiva revisión bibliográfica y a la experiencia propia del grupo, creemos que la parálisis del enfermo crítico tiene una alta tasa de incidencia, superior al 50%, en los pacientes ingresados en la UCI con fallo multiorgánico y sometidos a ventilación mecánica y que se desarrolla en las fases iniciales de la estancia en la UCI.

Además, provoca repercusiones importantes: un aumento de la estancia media en la UCI y del tiempo de ventilación mecánica así como una importante morbilidad; por tanto, un incremento significativo de los costes sanitarios en dichos pacientes.

La principal hipótesis de este estudio es que el examen electromiográfico con aguja coaxial del músculo esquelético, en fases iniciales de la enfermedad, puede ser un método fácil, sencillo y con alto rendimiento para el diagnóstico precoz de esta complicación y para determinar las causas y factores desencadenantes que aún hoy son desconocidas.

Los hallazgos de actividad patológica espontánea, a la cabecera del paciente, en un paciente sedado e incapaz de realizar fuerza muscular voluntaria, reflejarán aspectos fisiopatológicos de los pacientes con PEC confirmada mediante biopsia muscular que hasta ahora han sido poco estudiados.

VII

**OBJETIVOS
DEL TRABAJO**



- 1.** Hallar un **método** sencillo de **detección precoz** de la miopatía del paciente crítico a través del estudio electrofisiológico, con una fiabilidad del 90% en un número significativo de pacientes.
- 2.** Señalar mediante estudio prospectivo observacional cuál es la **incidencia** de alteración neuromuscular en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con fallo multiorgánico (*Sequential Organ Failure Assessment*, SOFA =>4) detectada mediante electromiograma, histología y clínica.
- 3.** Definir en qué momento **se inicia** la afectación muscular (miopatía) o del nervio periférico (neuropatía) en un paciente crítico a partir de la intubación orotraqueal.
- 4.** Identificar posibles **factores asociados** al desarrollo de miopatía que ayuden a la profundizar en la **fisiopatología**.
- 5.** Determinar las **consecuencias** de que un paciente desarrolle una parálisis del enfermo crítico: tiempo necesario para el destete de ventilación mecánica, estancia media en UCI, influencia en la mortalidad y morbilidad, así como el impacto de esta condición en los costes sanitarios y humanos.
- 6.** Realizar una puesta al día del tema y comparar con otros trabajos, abriendo así nuevas posibilidades de investigación y líneas futuras de estudio.

VIII

**MATERIAL
Y MÉTODOS**



1. SELECCIÓN DE PACIENTES A ESTUDIO

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011 se valoraron como candidatos a estudio todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. Es un hospital público del Instituto Catalán de la Salud (ICS) que atiende a un área de más de 200.000 habitantes y es centro de referencia de tercer nivel y alta tecnología para un área de más de 800.000 habitantes. Ésta es una UCI general de 22 camas, polivalente, con pacientes críticos médicos y quirúrgicos.

Los posibles candidatos al estudio fueron identificados en la sesión clínica diaria de la UCI, donde se explican los ingresos del día previo. Se evaluó, para cada ingreso en UCI, si cumplían todos criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez seleccionados los potenciales candidatos a estudio, se solicitó consentimiento informado delegado a la familia más directa (ver modelo al final del capítulo).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. Este proyecto fue financiado por la Beca PI-61510 de la Fundació-Marató-TV3 para el Estudio PEC (2006). Investigador principal: Dr. Jaume Coll i Cantí, MD, PhD; Jefe de la Unidad Neuromuscular y Pruebas Funcionales del Sistema Nervioso y Profesor asociado de Neurología de la UAB. La doctoranda

disfrutó de una beca para investigación y realización del proyecto de tesis doctoral, de noviembre de 2009 a noviembre de 2011, otorgada por la Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, con índice de gravedad SOFA ≥ 4 (*Sequential Organ Failure Assessment*¹⁰³), intubados y sometidos a ventilación mecánica.

2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que previamente al ingreso en la UCI estuvieran inmóviles o tuvieran cualquier patología neuromuscular documentada (Guillain Barre, lesión medular, miopatía, miastenia etc.)

- Pacientes sometidos a ventilación mecánica más de 48h, derivados de otros centros o unidades de nuestro hospital.

- Pacientes con limitación de tratamientos de soporte vital (LTSV).

- Aquellos con lesión intracraneal de mal pronóstico funcional (de cara a un seguimiento de la recuperación funcional mediante la escala BARTHEL y valoración de las repercusiones de la miopatía de UCI a largo plazo).

- Mujeres embarazadas.

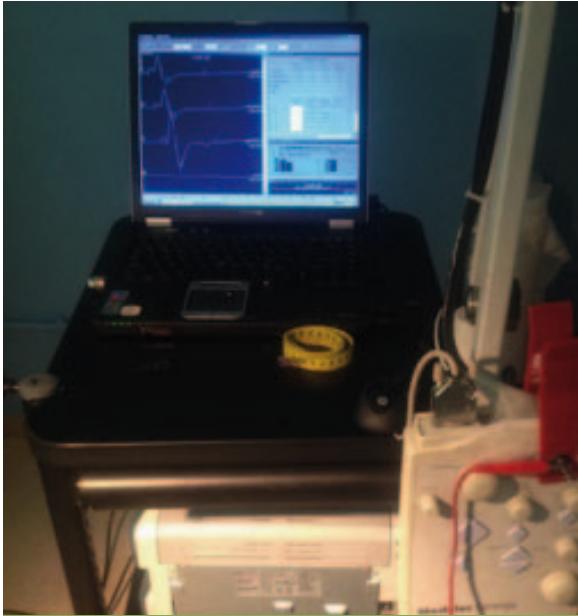


FIGURA 13: Fotografía del aparato portátil de EMG MEDELEC Synergy™ N2 de dos canales, Oxford Instruments Medical, Inc. utilizado para el Estudio PEC.

- Revocación en cualquier momento del Consentimiento Informado por parte de familiares o de la persona incluida en el estudio.

3. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo de cohortes de intervención de prueba diagnóstica, exploración clínica, análisis bioquímico, anatomía patológica y control evolutivo.

4. DISEÑO Y VARIABLES ESTUDIADAS

4.1. Estudio electrofisiológico

Se llevó a cabo mediante electromiografía con un aparato portátil de EMG MEDELEC Synergy™ N2 de dos canales, Oxford Instruments Medical, Inc. (figura 13).

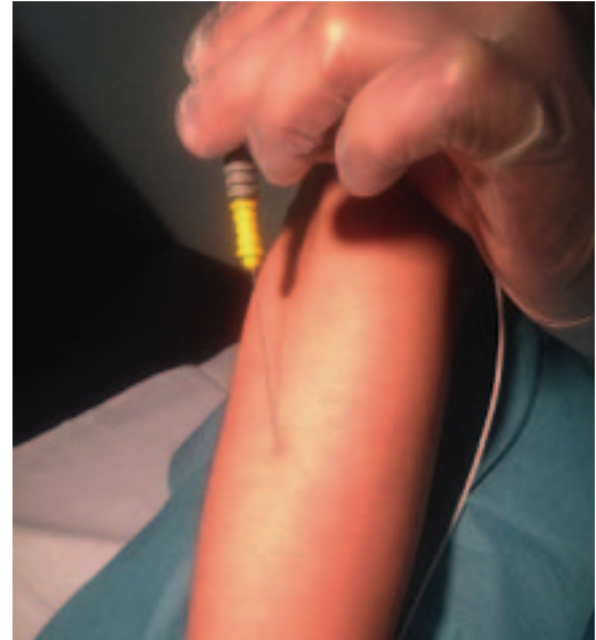


FIGURA 14: Fotografía de la realización de EMG con aguja coaxial.

Este estudio se realizó durante la primera semana de ingreso (tiempo 0) y posteriormente con una periodicidad regular (las primeras dos semanas cada 3 días y después cada 7-10 días) desde el día de ingreso y hasta el momento del alta o éxitus.

4.1.1. Estudio convencional con aguja coaxial de los músculos deltoides, cuádriceps, tibial anterior y gemelo con el fin de detectar patrones de actividad eléctrica patológica en el músculo en reposo, como muestra la figura 14.

Se valoró la aparición de cualquier señal patológica en el estudio con aguja coaxial (figura 15). Se buscó la existencia de actividad eléctrica espontánea patológica (PSA) en forma de fibrilación u ondas positivas.

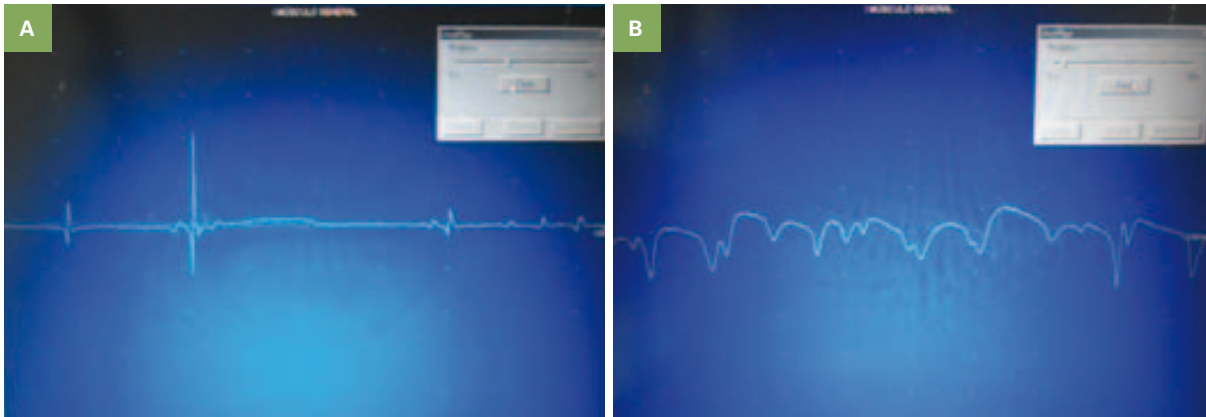


FIGURA 15: Fotografías de a) potenciales de fibrilación muscular y b) ondas positivas.

La intensidad de la PSA se valoró de manera semi-cuantitativa mediante cruces según los hallazgos: una sola + de PSA se adjudicó cuando aparecían aislados potenciales de fibrilación u ondas positivas tras mover la aguja; ++ cuando aparecían potenciales de fibrilación u ondas positivas de forma espontánea; +++ y ++++ cuando la actividad espontánea era muy intensa.

Con la intención de reflejar el alcance de las alteraciones, registramos cuántos de los 4 músculos examinados fibrilaban –parámetro llamado «máxima fibrilación»–: de 0 a 4.

4.1.2. Estudio neurográfico sensitivo de los nervios sural y radial. Se valoró en cada caso la amplitud en microvoltios y la velocidad de conducción en metros/segundo (figura 16).

4.1.3. Estudio neurográfico motor de los nervios ciático poplíteo interno (CPI), ciático poplíteo externo (CPE) y mediano. Se valoró en cada caso la amplitud, la duración, la latencia y la velocidad de conducción del potencial de acción motor (figura 17, en la siguiente página).

Cuando desaparecieron todos los potenciales evocados sensitivos y potenciales motores en las respec-

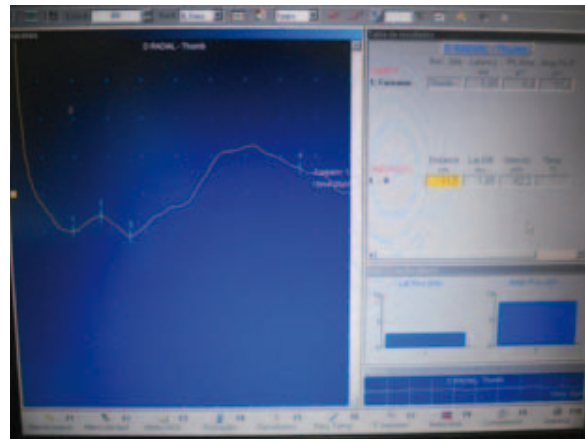


FIGURA 16: Fotografía del potencial evocado sensitivo (PES) hallado en un paciente.

tivas neurografías se consideró que el paciente tenía una polineuropatía de la UCI.

4.1.4. Estimulación repetitiva a 3 Hz del nervio espinal y registro en el músculo trapecio superior, para identificar alteraciones de la unión neuromuscular secundaria a la utilización de relajantes

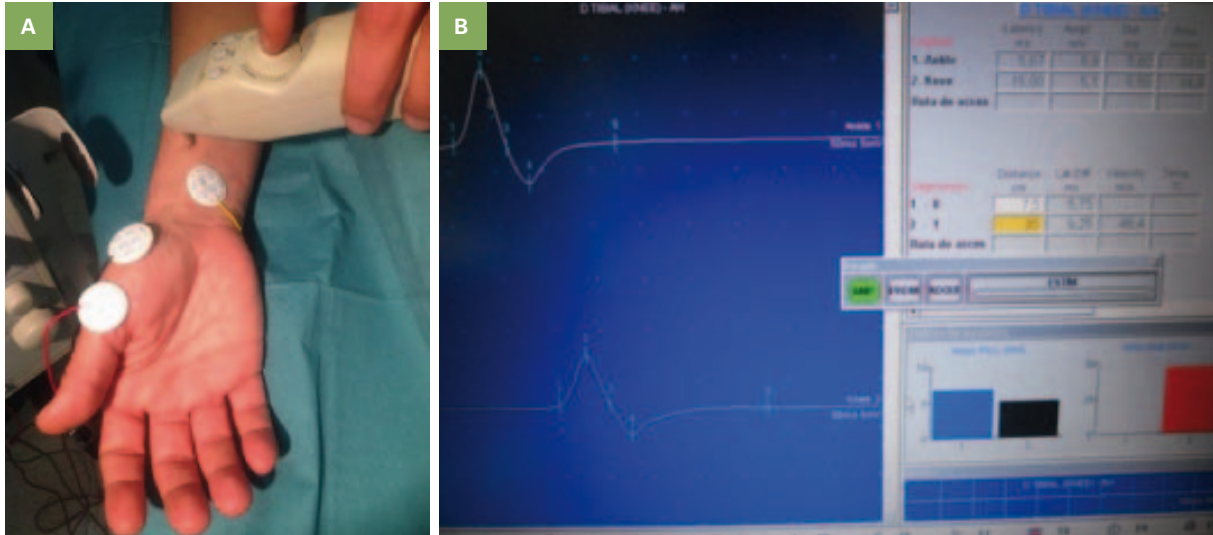


FIGURA 17: Fotografías de a) la realización de neurografía motora mediante estímulo eléctrico del nervio mediano y b) potencial de acción motor compuesto (PAMC).

musculares en aquellos pacientes que los hubieran recibido.

4.1.5. Si no se obtenían respuestas motoras en la electroneurografía se procedió a un estímulo directo del músculo (EMD) con una aguja monopolar y registro con una aguja coaxial, con el fin de saber si había o no inexcitabilidad de la membrana de la célula muscular.

4.2. Exploración clínica dirigida

Con cada examen electromiográfico, de manera simultánea, realizamos una exploración clínica del paciente registrando los hallazgos en:

- reflejos musculares profundos (RMP) bicipital y rotuliano.
- balance muscular y nivel de fuerza mediante la escala *Medical Research Council* (MRC)¹⁰⁴ de cada uno de los grupos musculares explorados con EMG,

siempre y cuando el paciente estuviera consciente y colaborador. Ver apartado de Criterios y Definiciones.

- valoración de las escalas de gravedad SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) y MPM II (Mortality Probability Model II)¹⁰⁵. Comentado más adelante.

- signos de sepsis: la temperatura máxima del paciente y la presencia o ausencia de estado de sepsis y shock séptico según el criterio de la Surviving Sepsis Campaign. Definiciones en el siguiente apartado.

4.3. Estudio bioquímico en sangre

Mediante analíticas diarias de rutina en la UCI se recogieron al ingreso y de forma secuencial en cada exploración los siguientes parámetros: glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, bilirrubina, proteína total, proteína C reactiva (PCR), creatin-quinasa (CK), lactato, gasometría arterial (pH, pO₂ y bicarbonato) y hemograma (leucocitos, hematocrito, plaquetas).

Se controlaron con especial énfasis los niveles en sangre de glucosa y creatin kinasa de los pacientes en las primeras 24h y cada 3-7 días. Se registró el nivel máximo y el día en el que se detectó. Se calculó el promedio de dichos parámetros.

4.4. Registro de la ventilación mecánica

Anotamos el día de inicio de la ventilación mecánica, el día de extubación definitiva, el número de días que necesitó cada paciente para el destete de la ventilación mecánica y el número total de días que estuvo sometido a esta técnica.

Para valorar el intervalo de tiempo que el paciente necesita para respirar de forma autónoma (días de destete de ventilación mecánica, o días de *weaning*, en inglés), se anotó el momento en que el médico responsable decidió iniciar la liberación de la ventilación mecánica, independientemente del éxito o del fracaso, hasta que fue desconectado definitivamente del respirador. Las diversas modalidades usadas en cada paciente dependieron de la decisión individual del médico responsable.

Para iniciar el destete de la ventilación mecánica es necesario que esté resuelta la condición patológica por la que requirió ventilación mecánica y mejoría de los parámetros gasométricos y biomecánicos de la función respiratoria (ausencia de autoPEEP, normalización de la complianza, estabilidad hemodinámica, reflejos de tos y deglutorios...).

4.5. Estudio anatomopatológico

En el momento en que se detectó una alteración en el EMG se practicó una biopsia en el músculo cuádriceps mediante una aguja de Bergström y bajo anestesia local con bupivacaína al 2,5%, como se muestra en la figura 18. Las muestras se procesaron con las técnicas estándar para histoquímica convencional. Para el estudio con microscopía electrónica (JEOL 1010), las



FIGURA 18: Fotografía de la secuencia en la realización de biopsia muscular de cuádriceps.

muestras se fijaron en glutaraldehído y después con tetróxido de osmio e incrustadas en Epon. Los cortes finos fueron teñidos con acetato de uranilo y citrato de plomo.

La biopsia se llevó a cabo en todos estos pacientes, excepto en aquellos casos en que presentaban alteración de la coagulación o plaquetopenia, por riesgo importante de complicaciones durante el procedimiento. También se realizaron 12 biopsias a pacientes que no presentaban alteraciones en el electromiograma (grupo control).

Para cada muestra se evaluó si tenía o no pérdida de filamentos gruesos y desorganización de los miofilamentos (*Z streaming*) con el microscopio electrónico y atrofia de fibras tipo II, presencia de fibras anguladas o fibras necróticas en la histoquímica convencional (microscopía óptica).

4.6. Estudio demográfico

- En el momento de ingreso, recogimos los siguientes datos: sexo, edad, índice de masa corporal, motivo fundamental del ingreso, calculamos los índices de gravedad habituales (escalas SOFA, APACHE II y MPM II) en las primeras 24h de evolución, información del consumo de alcohol importante previo, el peor resultado analítico en las primeras 24h de los niveles en sangre de glucosa, creatinina, urea, proteínas, proteína C reactiva, lactato, pH, bicarbonato y creatin-kinasa.

- Al final del ingreso se completó la recogida de datos con los problemas y fallos que habían presentado durante el ingreso (fallos respiratorio, hemodinámico, renal, hepático, hematológico y del sistema nervioso central), así como el diagnóstico de sepsis, shock y shock séptico durante la evolución de la enfermedad.

- Se recogió el día de ingreso en el hospital, día de ingreso en UCI, día de alta de UCI o fallecimiento y día de alta de hospital. El tiempo de estancia en UCI

fue registrado para así poder calcular el impacto de esta enfermedad sobre el incremento de los costes económicos que se derivan del aumento en la estancia en UCI.

4.7. Estudio de factores de riesgo

Mediante la revisión sistemática de la hoja de enfermería, que anotó toda la medicación administrada al paciente y las constantes vitales, tras el alta de la unidad se recogieron datos sobre la administración de corticoides y bloqueantes neuromusculares.

- Se monitorizó el tipo de fármaco recibido: hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, succinilcolina, atracurio y vecuronio.

- Se contabilizó la dosis total recibida de estos fármacos durante el ingreso. Dado que los pacientes recibieron distintos tipos de corticoides y relajantes musculares, con el fin de uniformar los datos utilizamos la Dosis Eficaz 95 (DE95) para el cálculo de la dosis unificada de los bloqueantes neuromusculares¹⁰⁶. La DE95 es la dosis de bloqueante neuromuscular (en mg/Kg peso paciente) necesaria para bloquear el 95% de las respuestas motoras del abductor del pulgar ante un estímulo eléctrico estandarizado en el nervio cubital, valoradas mediante la técnica normalizada Tren de Cuatro (*TOF, train of four*). Ejemplo: en un paciente de 75 Kg, una dosis de 10mg de vecuronio es equivalente a DE95 de 2,67.

Fórmula de cálculo de la DOSIS EFICAZ 95:

$$\begin{aligned} & mg \text{ atracurio}/(\text{peso} \times 0,2) \\ & + mg \text{ succinilcolina}/(\text{peso} \times 0,2) \\ & + mg \text{ vecuronio}/(\text{peso} \times 0,05) \\ & + mg \text{ rocuronio}/(\text{peso} \times 0,3) \end{aligned}$$

Para uniformizar y hacer comparables las dosis de corticoides administradas, calculamos la cantidad equivalente en miligramos de hidrocortisona utilizando la siguiente tabla de equivalencias¹⁰⁷:

Corticoide	Hidrocortisona	Prednisona	Metilprednisolona	Dexametasona
Dosis equivalente	20 mg	5 mg	4 mg	0.75 mg

TABLA 2: Tabla de dosis equivalentes de corticoides, en miligramos.

- Se recogió además la dosis de fármaco recibida diariamente. Denominamos «**dosis previa**» a la dosis total de relajante muscular o corticoide administrada antes de la aparición de actividad patológica espontánea en el EMG o antes del día 11 de evolución en aquellos pacientes cuyo EMG fue normal.

- Se anotó el día de inicio del tratamiento y qué día de evolución de la enfermedad representaba.

- Por último, el número de días que se mantuvo el tratamiento.

4.8. Seguimiento de los pacientes

Mediante encuesta telefónica a los supervivientes se valoró el grado de dependencia para las actividades de la vida diaria a través del cálculo del Índice de Barthel (ver el apartado de Criterios y Definiciones). Esta encuesta se pasó al mes, tres meses y seis meses del alta de UCI en todos los casos posibles.

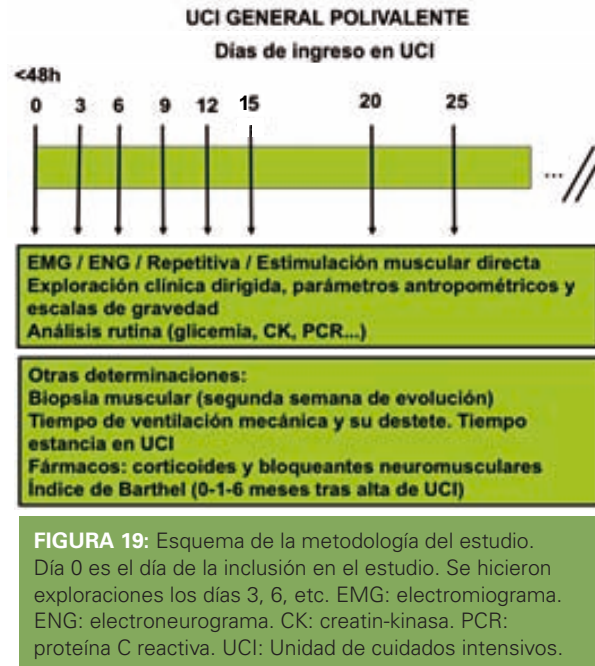
En la figura 19 se resume la metodología seguida en el estudio, con la que fuimos alimentando la base de datos Access específicamente creada.

5. RECOGIDA DE DATOS

Los datos se almacenaron en una base de datos Access (Microsoft Office Access 2007®) creada específicamente para este estudio y fueron exportados a Excel (Microsoft Office Excel 2007®).

6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

El estudio estadístico se ha efectuado mediante el programa SAS (*Statistical Analysis System*) para Linux, versión 9.2 y Graph Pad Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).



ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Se utilizaron los efectivos o los porcentajes de cada categoría para las variables categóricas. Para las variables numéricas, se utilizó la media +/- el error estándar o la mediana y los percentiles 25 y 75.

ANÁLISIS UNIVARIANTE:

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) o el Test exacto de Fisher cuando los efectivos esperados eran menores de 5 en un mínimo de un 25% de celdas.

Para la comparación de las medianas de valores independientes se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La visualización de las diferencias se realizó mediante diagramas de box-plot.

Las odds-ratio (OR) y su valor de p para la asociación de las variables dependientes cualitativas e independientes cualitativas o cuantitativas se estimaron mediante regresiones logísticas univariadas.

Para evaluar la concordancia o grado de correlación entre la presencia de pérdidas de cabezas de miosina en la biopsia muscular y el hallazgo de PSA en el EMG, se utilizó el índice de Kappa. La significación del mismo se estimó mediante el método de Fleiss, Cohen y Everitt¹⁰⁸. Se valoró como concordancia significativa un índice de $kappa$ superior o igual a 0,8.

PUNTO DE CORTE DE AMPLITUD Y DURACIÓN DEL PAMC:

Se estimó el punto de corte para las amplitudes y duraciones motoras para el diagnóstico de la miopatía –definida como presencia de PSA en el EMG– utilizando dos criterios: primero el de minimizar la distancia entre la curva ROC y el punto (0, 1), es decir, el punto en donde tanto la sensibilidad como la especificidad toman el valor 1; el segundo fue estimar el índice de Youden, es decir, aquel valor en que la distancia entre la curva ROC y la línea de igualdad es máxima. Este último criterio incrementa la especificidad de la prueba.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

Para evitar factores de confusión, en las variables relevantes estudiadas se ha aplicado un análisis multivariante mediante el estudio de regresión lineal múltiple.

La valoración de la supervivencia se hizo con curva de Kaplan-Meier y regresión de COX para las variables tiempo-dependientes.

7. CRITERIOS Y DEFINICIONES

La cumplimentación de todos los datos recogidos se llevo a cabo con arreglo a una serie de criterios y definiciones que se exponen a continuación.

7.1. Criterios clínicos de enfermedad

Están basados en la conferencia de consenso publicada en 1992 por los miembros del *American College of Chest Physicians* y de la *Society of Critical Care Medicine*¹⁰⁹:

Infección: Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por dichos microorganismos.

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en sangre. La definición se puede aplicar también a fungemia, viremia, parasitemia, etc.

SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica): Respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 lpm.
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o $\text{paCO}_2 <32$ mmHg.
- Leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$, o $>10\%$ cayados.

Sepsis: Respuesta sistémica a la infección con los mismos criterios que el SIRS. Es un SIRS de etiología infecciosa.

Sepsis grave: es un estado séptico asociado a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión inducida por la sepsis. Su traducción clínica es: hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ mmHg), oliguria aguda (volumen urinario < 0.5 ml /Kg/h), incremento de la creatinina > 0.5 mg/dl, anormalidades de la coagulación: $\text{INR}>1.5$ o $\text{TTPa} > 60$ segundos, íleo, trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$), hiperbilirrubinemia >4 mg/dl, acidosis láctica y alteraciones del estado mental.

VARIABLE	PUNTUACIÓN				
	0	1	2	3	4
Respiratorio: pO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100
Renal: creatinina/diuresis	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó < 500 ml/d	≥ 5 ó < 200 ml/d
Hepático: bilirrubina	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	DA ≤ 5 ó DBT	DA > 5 ó N/A ≤ 0,1	DA > 15 ó N/A > 0,1
Hematológico: plaquetas	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6

pO₂/FiO₂ en mmHg; * las puntuaciones 3 y 4 se aplican sólo si el enfermo recibe soporte ventilatorio; creatinina en mg/dl; bilirrubina en mg/dl; PAM = presión arterial media; fármacos vasoactivos administrados durante más de una hora, dosis en mcg/min; N/A = noradrenalina ó adrenalina; DBT = dobutamina (cualquier dosis); Glasgow = puntuación en la escala de Glasgow para el coma.

TABLA 3: Sistema SOFA de valoración de disfunción de órganos en la sepsis.

Shock séptico: hipotensión inducida por la sepsis que persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos. En valores numéricos se debe objetivar una presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg o una presión arterial media por debajo de 60 mmHg o una reducción de 40 mmHg con respecto al valor basal de la presión sistólica.

Fracaso multiorgánico: fracaso de dos o más órganos.

Síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA): Manifestación clínica debida a un daño severo pulmonar precipitado por lesión pulmonar directa e indirecta. Se caracteriza por un daño alveolar difuso y por el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico, debido al incremento de la permeabilidad microvascular. Además de la realización de la radiografía de

tórax, para su valoración requiere el valor obtenido de la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspiratoria de oxígeno: PaO₂/FiO₂.

7.2. Escala de gravedad SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)¹⁰³

El sistema de valoración de la disfunción de órganos que más amplia aceptación ha logrado en adultos, por su sencillez, es el sistema SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment* o *Sequential Organ Failure Assessment*). Diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. Este score evalúa morbilidad y tiene una finalidad descriptiva que individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa.

EVALUACIÓN FISIOLÓGICA AGUDA Y CRÓNICA II (APACHE II)

VARIABLES	RANGO ELEVADO				NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-39,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Presión arterial media (mm Hg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia cardiaca ventricular (lpm)	>180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria (rpm)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación (Valorar A ó B)									
> A.-Si Fi O ₂ >0,5, D ₅₀ -O ₂	>500	350-499	200-349		<200				
> B.-Si Fi O ₂ <0,5, paO ₂ (mm Hg)					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Kaliemia (mEq/l)	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (/mm ³ x 1000)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GCS (15 - puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO ₃ venoso	>52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

A: APS total = Suma de las doce variables individuales

APACHE II TOTAL = A + B + C.

B.-Puntuación por edad		C.-Puntuación por enfermedad crónica	
Años	Puntos		
≤44	0	Si H ⁺ de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido: a) postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5 b) cirugía electiva: 2.	Respiratorio: restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, politemia 2 ^{da} , HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria Renal: Hemodializados
45-54	2	Definiciones: evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios:	Inmunocomprometidos: que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad, suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...)
55-64	3	Higado: Cirrosis (con biopsia), HTP comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.	
65-74	5	Cardiovascular: Clase IV de la NYHA	
≥75	6		

D₅₀-O₂: diferencia alveolo-arterial de O₂; paO₂: presión parcial arterial de O₂; FRA: fracaso renal agudo; GCS: escala de comas de Glasgow; GSA: gasometría arterial; H⁺: historia; HTP: hipertensión portal; HDA: hemorragia digestiva aguda; NYHA: clasificación funcional de la New York Heart Association.

Knaus WA, Draper EA, et al.: "APACHE-II: a severity of disease classification system". Critical Care Medicine 1985; 13:818-829.

TABLA 4: Escala APACHE II para la evaluación fisiológica aguda y crónica. Fuente: http://www.uninet.edu/criterios/C2/PDF/10-ESCALAS_DE_GRAVEDAD.pdf

Tal y como se detalla en la tabla 3 (página anterior), incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose «disfunción» cuando se asignan 1 o 2 puntos, y «fallo o fracaso» del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 ó 4. Un SOFA total > 15 se asocia a una mortalidad > 90%. Un fracaso de 3 o más órganos (sistemas) confiere una mortalidad del 82,6%.

7.3. Escala de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

Proporciona una evaluación fisiológica de la patología aguda y crónica del paciente, teniendo en cuenta el estado previo de salud, como se detalla en la tabla 4. Se utilizan los peores valores en las primeras 24h de ingreso. La puntuación resultante propone una probabilidad de mortalidad esperada con una precisión

Parámetros	Valor (1 si Sí, 0 si NO)	Beta
Coma (Glasgow 3-5)	1 / 0	0
Diagnóstico en relación con cáncer	1 / 0	0
Admisión de urgencias	1 / 0	0
Estado de shock	1 / 0	0
Diuresis en 8 horas < 150 mL	1 / 0	0
Infección confirmada	1 / 0	0
Tiempo de Quick > N + 3 sec	1 / 0	0
Creatinina >20 mg/L (>177 µmol/L)	1 / 0	0
PaO2 < 60 mmHg (< 7.98 kPa)	1 / 0	0
FIO2 > 0.5	1 / 0	0
Paciente quirúrgico en 24 h	1 / 0	0
Número de líneas invasivas	0	Logit = 0 La fórmula utilizada es: Logit = Suma (valores * beta) + edad * 0.044142 + Horas VM * 0.026336 + Líneas invasivas * 0.15376 - 6.5288
Número de horas de ventilación mecánica	0	
Edad	0	
Mortalidad Hospitalaria Predicha:	0	

TABLA 5: Escala MPM II-24h. Probabilidad de mortalidad hospitalaria (Pr) = $e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$. Fuente: http://www.sfar.org/scores/mpm_24.php

variable (habitualmente menor de la real) según los tratamientos recibidos y otros factores que influyen en la mortalidad. Esta escala es largamente utilizada en las UCI de países desarrollados, están disponibles al público y ha sido perfeccionada para predecir con más exactitud la mortalidad y mejorar la ayuda en la toma de decisiones: escalas APACHE III y IV, que no son objeto de esta tesis.

7.4. Escala de gravedad MPM 24h (*Mortality Probability Models*)^{105, 110-111}

El sistema *Mortality Probability Model* (MPM) viene siendo desarrollado por Lemeshow, Teres et al. y se trata de un modelo generado estadísticamente en su totalidad. Mediante la técnica de regresión logística múltiple sus autores seleccionaron las variables con mayor capacidad predictiva de la mortalidad hospitalaria, determinaron

GRUPOS MUSCULARES	ESCALA
Abducción del brazo	0 = sin contracción muscular
Flexión del antebrazo	1 = indicios levemente detectables de contracción
Extensión de la muñeca	2 = movimiento activo pero no contra gravedad
Flexión de la pierna	3 = movimiento activo contra gravedad
Extensión de la rodilla	4 = movimiento activo contra gravedad y algo de resistencia
Dorsiflexión del pie	5 = movimiento activo contra gravedad y mucha resistencia

TABLA 6: Escala MRC para la valoración de la fuerza muscular.

los coeficientes de ponderación asociados a cada una de las variables seleccionadas, y también efectuaron el posterior refinamiento del peso aritmético de estos coeficientes.

Para el cálculo de la probabilidad individual de mortalidad en cualquier modelo MPM, cada una de las variables X_i queda expresada como valor absoluto (por ejemplo edad), o como términos de una condición dicotómica (valor 1, presencia; 0, ausencia). Este valor es corregido al multiplicarlo por un coeficiente de ponderación beta, obtenido mediante regresión logística múltiple a partir de la cohorte de inicio del estudio original. El valor de la suma de este polinomio o *logit* se sustituye en la fórmula general del cálculo de probabilidad de un modelo logístico $Pr = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$, donde e es la constante matemática 2,7182818 que representa la base de los logaritmos neperianos y el resultado Pr es la probabilidad de muerte para este grupo de pacientes.

El Modelo de Predicción de Mortalidad 24h, detallado en la tabla 5 (página anterior), se calcula a partir de 14 variables y se basa en los resultados de estudios multicéntricos sobre 19.124 pacientes críticos de 137 hospitales de doce países de Europa y Norteamérica. Nosotros hemos utilizado la escala ampliada a las 24h de evolución.

7.5. Escala MCR (*Medical Research Council*)³⁵

La tabla 6 explica cómo se valora la fuerza del paciente mediante una escala de 0 a 5 puntos en cada grupo muscular, en función de la fuerza que realiza.

El Score MRC es la suma de la valoración de cada uno de estos seis grupos musculares en ambos hemisferios, que da un total 60 puntos. Es la más utilizada en estudios de debilidad del paciente crítico.

7.6. Índice de Barthel

El índice de Barthel fue elaborado en 1965 para medir la evolución de los sujetos con procesos neuromusculares y musculo-esqueléticos. El contenido fundamental descansa en tareas dependientes de extremidades inferiores, pero se acerca más al proceso de discapacidad al incluir la movilidad, como se puede ver a continuación en la figura 20.

Consta de 10 ítems, cada uno de los cuales mide la dependencia o independencia, así como la continencia de esfínteres. La puntuación total de máxima independencia y de dependencia es de 100 y 0.

El índice de Barthel monitoriza cambios en la evolución del paciente en parcelas de actividades básicas de la vida diaria. Las diferentes puntuaciones se interpretan de la siguiente forma:

COMER

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- 5 NECESITA AYUDA para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo
- 0 DEPENDIENTE. Necesita ser alimentado por otra persona

VESTIRSE

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda
- 5 NECESITA AYUDA. Realiza sólo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
- 0 DEPENDIENTE.

ARREGLARSE

- 5 INDEPENDIENTE. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- 0 DEPENDIENTE. Necesita alguna ayuda

DEPOSICIÓN

- 10 CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia.
- 5 ACCIDENTE OCASIONAL. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios
- 0 INCONTINENTE.

MICCIÓN (Valorar la situación en la semana anterior)

- 10 CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí sólo.
- 5 ACCIDENTE OCASIONAL. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas u otros dispositivos.
- 0 INCONTINENTE.

IR AL RETRETE

- 10 INDEPENDIENTE. Entra y sale sólo y no necesita ayuda de otra persona
- 5 NECESITA AYUDA. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse sólo.
- 0 DEPENDIENTE. Incapaz de manejarse sin una ayuda mayor.

TRASLADO SILLÓN – CAMA (Transferencias)

- 15 INDEPENDIENTE. No precisa ayuda
- 10 MÍNIMA AYUDA. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
- 5 GRAN AYUDA. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- 0 DEPENDIENTE. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACIÓN

- 15 INDEPENDIENTE. Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela sólo.
- 10 NECESITA AYUDA. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador.
- 5 INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
- 0 DEPENDIENTE

SUBIR Y BAJAR ESCALERAS

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
- 5 NECESITA AYUDA
- 0 DEPENDIENTE. Incapaz de salvar escalones.

<20: dependencia total; 20-40: dependencia grave; 45-55: moderada; 60 o más: leve

FIGURA 20: Índice de Barthel. Fuente: <http://www.medynet.com/elmedico/aula2002/tema9/vgeriatricaa2.htm>

- 100 = independiente.
- >60 = dependencia leve.
- 40-55 = dependencia moderada.
- 20-35 = dependencia severa o grave.
- <20 = dependencia total.

A pesar de ser una escala numérica, el peso de cada uno de los ítems es muy diferente, por lo que variaciones de la misma magnitud en diferentes tramos de la escala no tienen el mismo significado. Así, una variación de 10 puntos no supone lo mismo entre 50-60 años que entre 80-90 años. Es relativamente sensible al cambio y es recomendada por la *British Geriatrics Society* y el *Royal College of Physicians*.

Por su validez, sensibilidad y fiabilidad, esta escala es útil para describir el estado funcional y sus cambios en el tiempo. Se correlaciona con el juicio clínico y predice la ubicación más adecuada al alta hospitalaria.

8. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: PARÁLISIS DEL PACIENTE INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Por favor, lea atentamente el documento informativo:

Los pacientes muy graves que desarrollan una parálisis constituyen un grupo cada vez mayor. Dicha parálisis retrasa su curación. Recientemente se está considerando la importancia de diversas causas en este grupo de pacientes ingresados en UCI.

Nuestro equipo quiere estudiar diferentes parámetros de seguimiento médico y en sangre (proteínas, aminoácidos, azúcar, etc.) durante su ingreso hospitalario y al marchar del hospital.

Por ello, si decide aceptar, se le realizarán electromiografías, neurografías y análisis de sangre durante su estancia, así como la posibilidad de una biopsia (toma de muestra pequeña de tejido con aguja de pequeño calibre similar a la utilizada en una inyección muscular) y estudio genético de la misma. Actualmente se realizan de manera rutinaria extracciones de sangre durante toda la estancia hospitalaria. Este estudio no supone ningún tratamiento ni práctica médica que no se esté realizando en la actualidad. El objetivo consiste únicamente en analizar las pruebas que se comentan anteriormente, no supone la administración de ningún fármaco.

Todos los datos serán tratados con confidencialidad ya que no se le identificará a usted de un modo personalizado. Estos datos serán tratados sólo por el grupo de investigadores, incluido el estudio genético y las muestras de la biopsia guardadas en el banco de tejidos.

El equipo médico se encuentra a su disposición para explicarle y resolverle todas las cuestiones que puedan ocurrírseles, tanto ahora como después si deciden participar en el estudio. Aceptando participar en este estudio consienten en la utilización de dichas muestras para su almacenamiento y posterior estudio bioquímico y genético.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y podrá retirarse del mismo cuando lo desee, sin por ello tener que dar explicaciones ni verse afectada su asistencia posterior en nuestra consulta.

Dr/Dra. _____

Paciente _____ o Sr/Sra. _____

DNI: _____ como _____ del paciente

Fecha: _____

IX

RESULTADOS

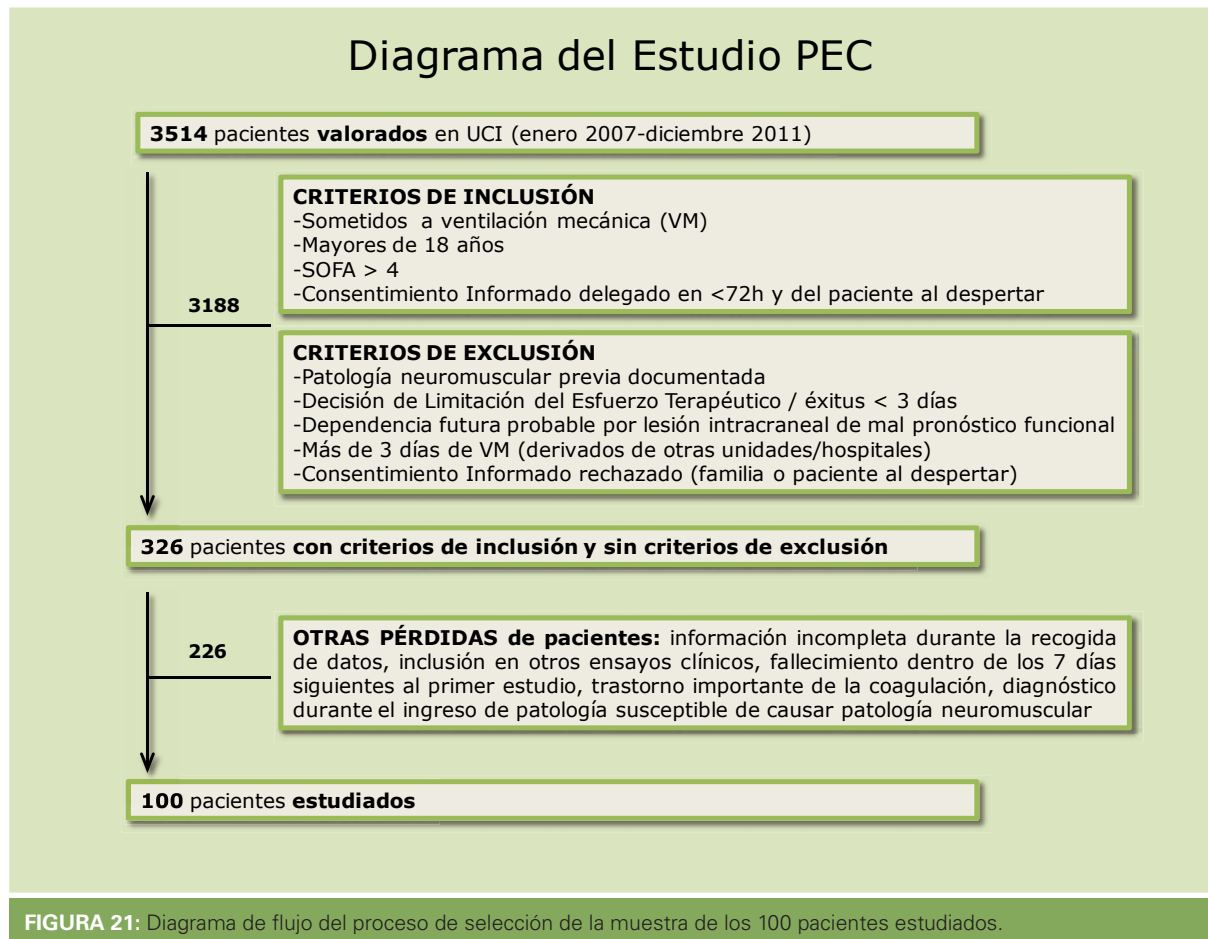


1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA POBLACIONAL

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011 se han valorado 3.514 personas ingresadas en la UCI: 3.188 pacientes no cumplían todos los criterios de inclusión y/o tenían criterios de exclusión; 226 se perdieron por: falta de recogida de datos, realización de un solo estudio electrofisiológico,

problemas de discrasia sanguínea, inclusión en otros estudios, diagnóstico durante el ingreso de enfermedad susceptible de causar patología neuromuscular (LES). En total, la muestra estudiada se basa en una n de 100 pacientes.

a) Datos demográficos: Hemos analizado un total de 37 mujeres y 63 hombres con un promedio de edad de 60 años (mínima 18 y máxima 84).



Motivo de ingreso	n
1. Insuficiencia respiratoria	35
2. Sepsis abdominal	22
3. Otras infecciones	15
4. Otros	28

TABLA 7: Motivos de ingreso en UCI agrupados por origen de la patología.

Diagnósticos	Si (n)	No (n)
Enolismo	20	80
Fallo Respiratorio	78	22
Fallo Hemodinámico	69	31
Fallo hepático	13	87
FRA	48	52
SNC	23	77
Coma	21	79
Fallo Hematológico	29	71

TABLA 9: Detalle de los diagnósticos al alta de los pacientes de la muestra. FRA: fracaso renal agudo. SNC: sistema nervioso central.

Glucosa en sangre	Media (mín - máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Al ingreso	150 (36-330)	144 (117-171)
Máxima durante la estancia en UCI	172 (90-381)	157 (134-195)
Promedio	134 (90-312)	130 (112-150)

TABLA 11: Valores de glucosa en sangre (en mg/dL) en la población: analizados en el momento del ingreso, valor máximo registrado y valor promedio de glucosa durante el ingreso.

b) El motivo de ingreso en UCI se ha agrupado en cuatro categorías que se resumen en la tabla 7:

1.- Insuficiencia respiratoria: neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, broncoaspiración, hemorragia alveolar, insuficiencia respiratoria crónica reagudizada –enfermedad pulmonar obstructiva crónica– y asma.

2.- Sepsis de origen abdominal: pancreatitis aguda grave, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis secundaria por dehiscencia de sutura y colecistitis.

Índices de gravedad	Media (mín - máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
MPM II	54 (2-98)	54 (35-76)
SOFA	9,5 (4-20)	9 (6-12)
APACHE II	20 (3-50)	19 (14-26)

TABLA 8: Análisis descriptivo de los índices de gravedad al ingreso en los 100 pacientes de la serie.

Bioquímica al ingreso	Media (mín - máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Creatinina, mg/dL	1,94 (0,16-10,5)	1,30 (0,73-2,25)
Urea, mg/dL	87 (4-345)	66 (39-117)
Lactato, mmol/L	1,9 (0,5-15)	1,5 (1-2,1)
pH	7,38 (7,09-7,63)	7,4 (7,32-7,46)
HCO ₃ , mmol/L	23,5 (3,4-42)	22,9 (20-27,7)
PCR, mg/dL	185 (4-648)	151 (68-292)
Proteínas, g/L	49 (32-72)	48 (43-55)

TABLA 10: Valores analíticos de rutina en sangre al ingreso en la UCI. En caso de varias determinaciones seriadas, se ha recogido el peor valor. HCO₃: bicarbonato. PCR: Proteína C reactiva.

Creatin kinasa (CK)	Media (mín - máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Al ingreso	595 (8-32.023)	95 (39-322)
Al ingreso sin un outlier	268 (8-3000)	
Máxima	677 (12-32.023)	142 (57-413)
Máxima sin un outlier	357 (12-3261)	
Día evolución	5 (1-27)	3 (2-7)
CK máxima		

TABLA 12: Valores de CK (creatin kinasa) en sangre (en U/L) según el momento de la determinación: al ingreso, valor máximo durante la estancia y día en que se registró el valor máximo.

3.- Infecciones de otros orígenes: meningitis, endocarditis, pielonefritis, gangrena de Fournier y prótesis infectada.

4.- Otros: inmunodeprimidos, traumatismo craneoencefálico, politraumáticos, accidente vascular cerebral y shock cardiogénico.

c) Los índices de gravedad calculados en las primeras 24 horas de ingreso muestran una elevada gravedad, como se resume en la tabla 8.

d) La mortalidad esperada era del 54% según el MPMII

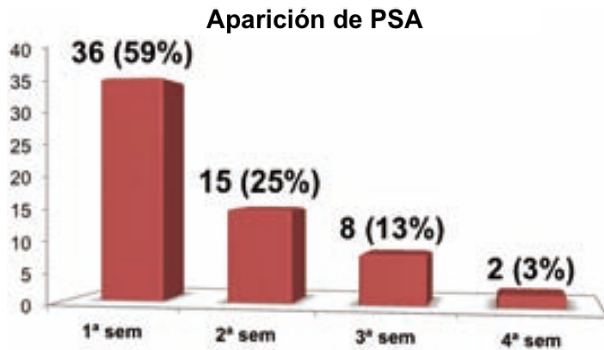


FIGURA 22: Diagrama de columnas que representa el periodo de detección de PSA en el EMG. El eje de ordenadas corresponde al número absoluto de pacientes (en el gráfico, junto al número absoluto, se detalla entre paréntesis el porcentaje que representa) y el eje de abscisas corresponde al momento en que se detecta PSA, agrupado por semanas.

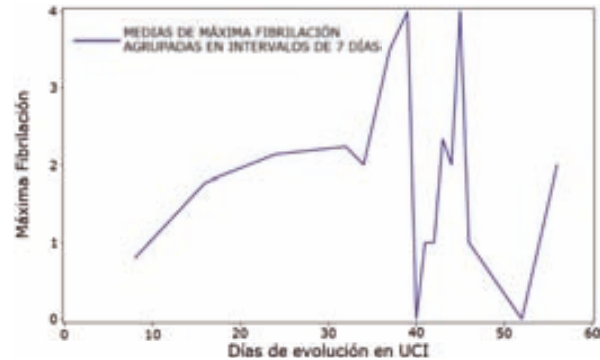


FIGURA 23: Gráfica que muestra la evolución a lo largo del tiempo del parámetro «máxima fibrilación». Agrupación de las medias de este parámetro en intervalos de siete días consecutivos. Cuantos más días de evolución en UCI, menos pacientes y valores están disponibles para el análisis, sobre todo después del día 35.

y del 32,2% según el APACHE II. La mortalidad real de nuestra serie fue del 27%.

e) Durante el ingreso se **diagnosticaron** los problemas detallados en la tabla 9.

Teniendo en cuenta las definiciones internacionales de sepsis publicadas en 2003¹¹², en el grupo de pacientes estudiado se han identificado 87 pacientes con **sepsis**, 56 con **shock séptico** y 67 con **shock** de otro origen.

f) Los resultados bioquímicos en sangre al ingreso se muestran en la tabla 10.

Dado que es considerado factor de riesgo para el desarrollo de polineuropatía de UCI, cabe destacar que los niveles de **glucemia** al ingreso, máximos y promedio de cada paciente no difieren sustancialmente y se han mantenido en valores correctamente controlados según las guías actuales mediante dosis de insulina rápida –que no han sido contabilizadas– (tabla 11).

En la tabla 12 pueden verse los niveles en sangre de **creatin kinasas (CK)** total analizados.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS ELECTROMIOGRÁFICOS

La primera alteración destacable en el estudio electromiográfico fue la aparición de actividad patológica espontánea (PSA) en uno o varios de los cuatro músculos examinados, que se detectó en 61 pacientes (61%) de nuestra población.

a) Momento de detección de PSA

En la figura 22 se muestra en qué momento de la evolución se presentaron por primera vez dichas alteraciones. El 59% de los pacientes presentó PSA durante los primeros 7 días de evolución, siendo el rango intercuartílico del tercero al decimoprimer día. Es destacable que la mayoría de la PSA se detectó durante la primera semana de ingreso en la UCI, algunos pacientes incluso dentro de las primeras 48 horas de ingreso (n=15, 24,6%).

b) Evolución de la detección de PSA

Los hallazgos electromiográficos varían según el momento de la exploración del paciente. Las alteraciones

Músculo y número de EMG	PSA presente n (%)	PSA ausente n (%)	TOTAL pacientes n	Músculo y número de EMG	PSA presente n (%)	PSA ausente n (%)	TOTAL pacientes n
Del 1	15	85	100	Del 4	19	30	49
Ta 1	20	80	100	Ta 4	23	26	49
Gem 1	18	82	100	Gem 4	19	30	49
Qua 1	12	88	100	Qua 4	15	34	49
Pacientes1	34 (34)	66 (66)	100	Pacientes4	31 (63)	18 (37)	49
Del 2	31	67	98	Del 5	13	23	36
Ta 2	33	65	98	Ta 5	21	15	36
Gem 2	32	66	98	Gem 5	16	20	36
Qua 2	26	72	98	Qua 5	13	23	36
Pacientes2	45 (46)	53 (54)	98	Pacientes5	25 (70)	11 (30)	36
Del 3	21	50	71	Del 6	13	16	29
Ta 3	32	39	71	Ta 6	17	12	29
Gem 3	24	46	70	Gem 6	15	14	29
Qua 3	24	46	70	Qua 6	12	17	29
Pacientes3	43 (61)	28 (39)	71	Pacientes6	21 (72)	8 (28)	29

TABLA 13: Análisis descriptivo de los hallazgos con el electromiograma de aguja en los 6 primeros EMG consecutivos y el número n de exploraciones analizadas: cómputo de los músculos explorados que presentan PSA y los que no en cada exploración. Del: deltoides. Ta: Tibial anterior. Gem: gemelo. Qua: cuádriceps. Pacientes: número de pacientes con o sin PSA en cada EMG consecutivo. Los números del 1 al 6 junto a la variable corresponden al orden de EMG realizado, del primero al sexto, durante el ingreso.

VARIABLE	PSA presente n = 61	PSA ausente n = 39	OR (IC 95%)	p
AMPLITUD (mV)	3,3 (2,1-5)	5,1 (3,6-6,5)	0,74 (0,67-0,82)	< 0,001
DURACIÓN (ms)	6,2 (5,5-7,00)	5,6 (5,1-6,3)	1,49 (1,23-1,79)	< 0,001

TABLA 14: Análisis comparativo de la amplitud y duración motoras del nervio mediano entre el grupo con PSA y el grupo control. Variables cuantitativas expresadas en medianas y rangos intercuartílicos. Amplitud expresada en milivoltios (mV) y duración expresada en milisegundos (ms).

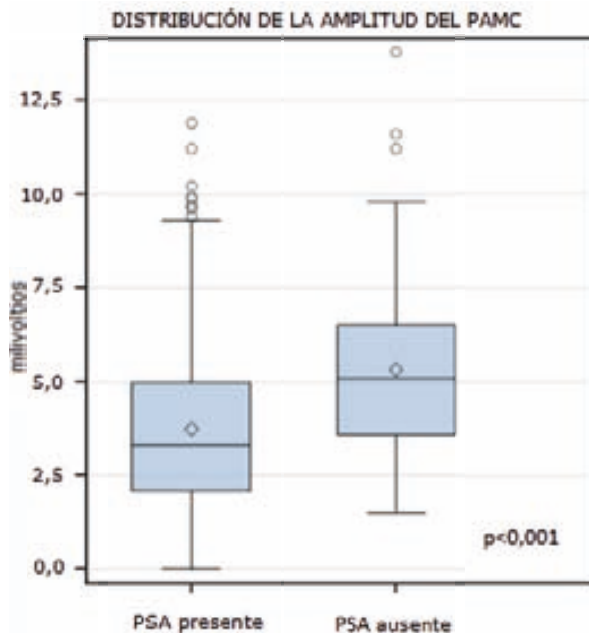


FIGURA 24: Diagrama box-plot que muestra la distribución de la amplitud del PAMC en los dos grupos de pacientes.

iniciales son de menor magnitud y se encuentran más aisladas. Sin embargo, con los días, se hacen más evidentes y extensas, hay más músculos afectados, como se ve en la figura 23 (página 95): distribución del parámetro «máxima fibrilación» (cuántos de los cuatro músculos examinados presentaban PSA) durante el tiempo de ingreso en UCI, correspondientes a los 61 pacientes que la presentaron. Hay que tener en cuenta el número de EMG examinados: primera semana: 87; segunda semana: 76; tercera semana: 44; cuarta semana: 32; quinta semana: 21; más allá de la quinta semana: 33. Total 293 EMG con presencia de PSA.

c) Detalle de los músculos más afectados

Los músculos que más frecuentemente fibrilan en nuestra serie son el tibial anterior y el gemelo. En la tabla 13 se detallan estos hallazgos.

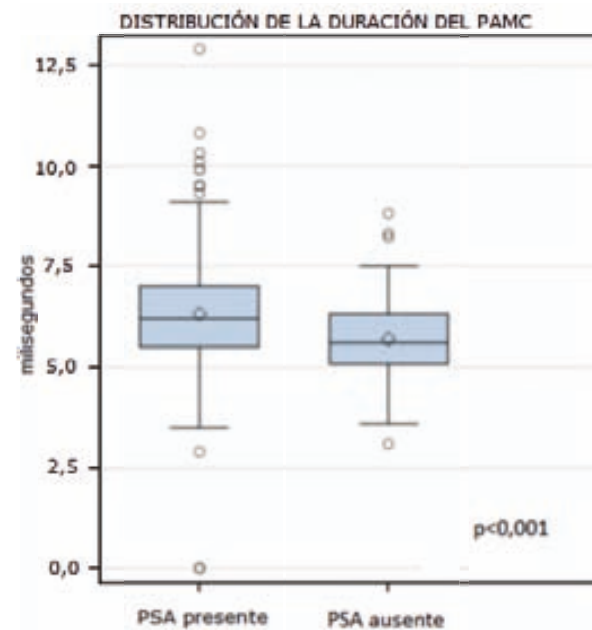


FIGURA 25: Diagrama box-plot que muestra la distribución de la duración del PAMC en los dos grupos de pacientes.

3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS ELECTRONEUROGRÁFICOS

El análisis estadístico realizado se basa en el estudio de conducción motora del nervio mediano (PAMC del N. Mediano) y del estudio de conducción sensitiva del nervio radial (PES Radial).

3.1. Amplitud y duración de los potenciales de acción motor compuesto

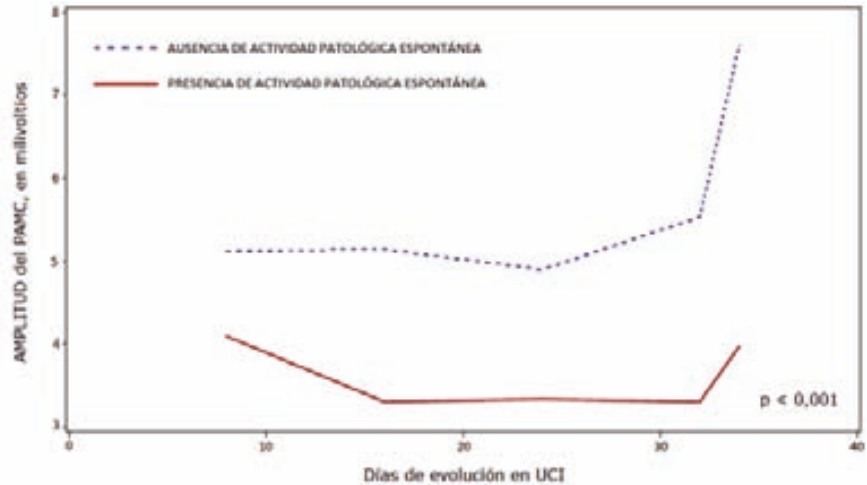
Al comparar los parámetros del potencial de acción motor compuesto (PAMC) entre el grupo que presenta PSA y el grupo control, encontramos que las **amplitudes** del PAMC de los pacientes con PSA resultan menores que aquellos con EMG normal. La diferencia resulta estadísticamente significativa, con OR 0,74.

FIGURA 26: Amplitud del potencial de acción motor compuesto (PAMC). Representación gráfica de las medias de las amplitudes en intervalos de siete días consecutivos.

Además, las **duraciones** del PAMC de los pacientes con alteraciones electromiográficas son significativamente mayores que los que no las presentan, con OR 1,49. En la tabla 14 (página 96) vemos el análisis estadístico realizado mediante la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medianas. La OR se estimó mediante un modelo de regresión logística univariada.

En las figuras 24 y 25 (página 97) se muestra el diagrama box-plot de la distribución de estos parámetros.

En los gráficos de esta página se muestra la evolución temporal de estos parámetros durante el ingreso. Es una representación de la media de los valores para



cada grupo en intervalos de 7 en 7 días. Hay que tener en cuenta el menor número de EMG disponibles conforme avanza el tiempo desde el ingreso.

3. 2. Latencia y velocidad de conducción de los potenciales de acción motor compuesto

La **latencia** del PAMC (medida a 10 cm del electrodo de registro) del grupo control es de 3,7 mseg de mediana (percentil 25 de 3,2 mseg y percentil 75 de 4,1 mseg) y la del grupo que tiene PSA en el EMG es de 3,8 mseg (percentil 25 de 3,4 mseg y percentil 75 de 4,4 mseg). Las medianas de ambos grupos son normales según los estándar

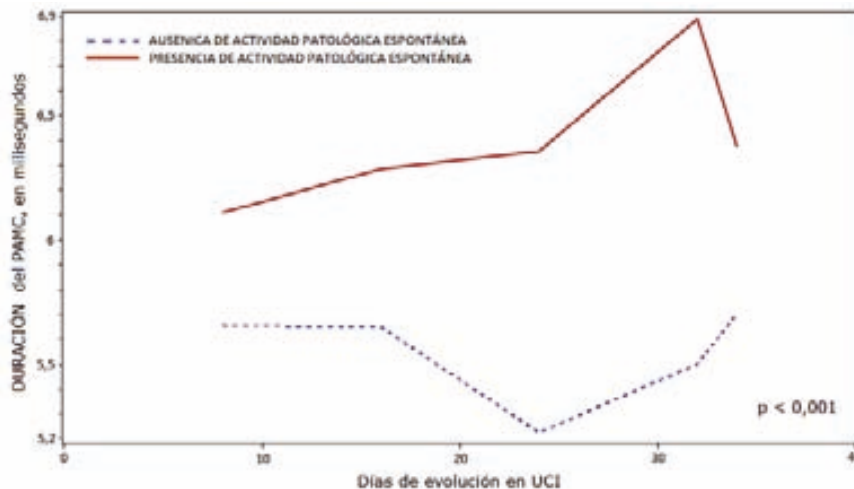


FIGURA 27: Duración del PAMC. Representación gráfica de las medias de las duraciones en intervalos de siete días consecutivos.

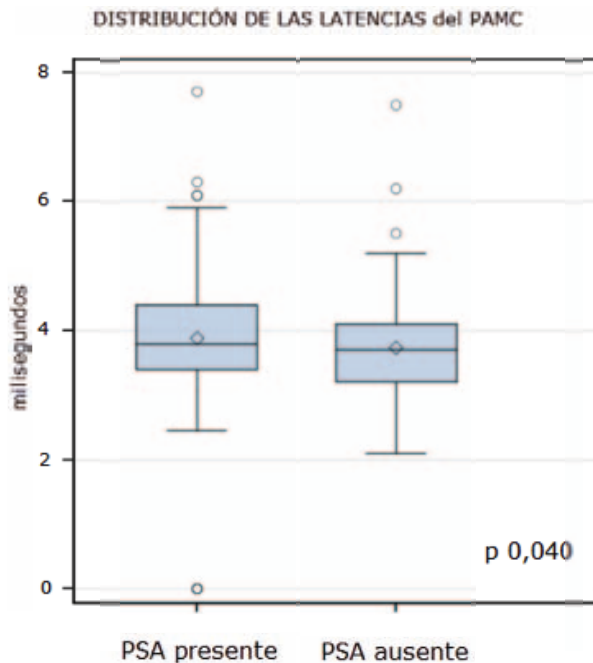


FIGURA 28: Box-plot de la distribución de la latencia del PAMC por grupos de pacientes: con y sin PSA en el EMG.

res de nuestro laboratorio de electrofisiología. En la figura 28 vemos representado el box-plot de estos parámetros.

De manera similar, se observa que las medianas de **velocidad** en ambos grupos son similares y que estos valores son admitidos como normales según los manuales de electrofisiología. En el grupo de pacientes con PSA la velocidad de conducción del PAMC mediana es de 55,3 m/seg (rango intercuartílico de 50,7 a 60 m/seg) y en el grupo control es de 56,7 m/seg (rango intercuartílico de 52,8 a 61,8 m/seg). En la siguiente figura vemos representado el box-plot de estos parámetros.

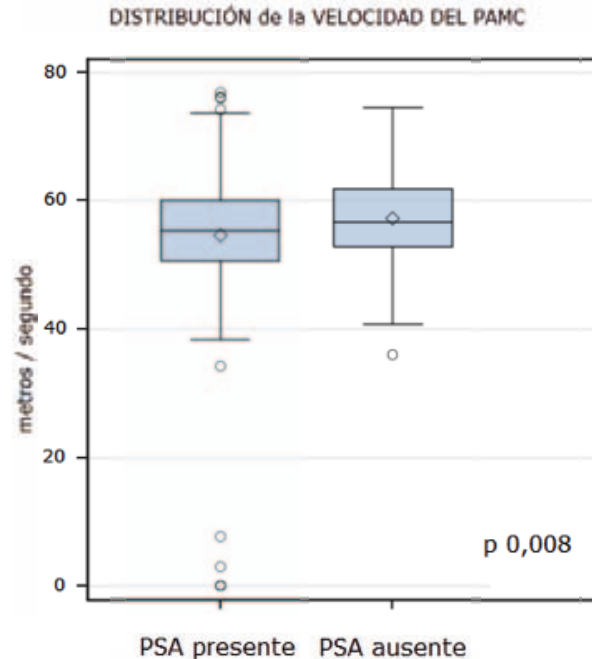


FIGURA 29: Box-plot de la distribución de la velocidad del PAMC por grupos de pacientes: con y sin PSA en el EMG.

3.3. Potenciales evocados sensitivos (PES)

En el estudio de conducción nerviosa sensitiva realizada en el nervio radial, vemos que las **amplitudes** registradas en ambos grupos de pacientes rondan valores considerados normales en los manuales de referencia para la realización de electroneurogramas. En los pacientes con alteraciones en el EMG, la amplitud del PES radial es, de mediana, de 11,2 mV (rango intercuartílico entre 8,2 y 15,8 mV) vs. 13,5 mV en el grupo con EMG normal (rango intercuartílico entre 9,1 y 18,8 mV). En la figura 30 vemos cómo se mantienen similares las amplitudes del PES registradas a lo largo de la evolución en UCI en ambas poblaciones.

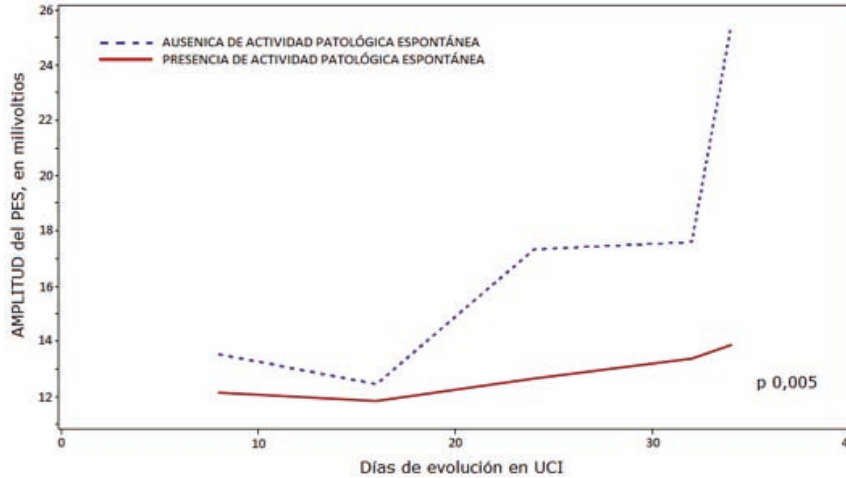


FIGURA 30: Amplitud de potencial evocado sensitivo (PES). Representación de las medias de las amplitudes en intervalos de siete días consecutivos.

sia durante la segunda semana de evolución.

De los 61 pacientes analizados, 51 (un 84%) tenían pérdida de filamentos gruesos de miosina (cabezas de miosina) como hallazgo característico de miopatía de UCI, mientras que no se detectó en 10 de ellos (un

Las medianas de **velocidad** de conducción del PES en ambos grupos no difieren entre ellas y sus valores son considerados normales: 51,7 m/seg en el grupo con PSA vs 52,2 m/seg en el grupo control (p 0,562).

4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

4.1. Descripción de los hallazgos en la biopsia muscular

Hemos realizado un total de 69 biopsias musculares en el músculo cuádriceps a 61 pacientes mediante aguja de Bergstrom, alrededor del día 11 de evolución (rango 8-15). En los pacientes que presentaban PSA en el EMG, se hizo biopsia dentro de la semana posterior al hallazgo electromiográfico: mediana 5 días, rango intercuartílico 1 a 8 días. En los que tuvieron EMG normal, se hizo la biop-

16%). Los detalles de los hallazgos anatomopatológicos se muestran en la figura 31.

En 8 pacientes se practicó una segunda biopsia hacia el día 20 de evolución que confirmó o diagnosticó en ese momento (2 pacientes) la ausencia de cabezas de miosina.

En la figura 32 se presenta una fotografía al microscopio electrónico característica de miopatía de la UCI: pérdida selectiva de miosina o desaparición de bandas A. Además se observa falta de alineamiento de las bandas Z.

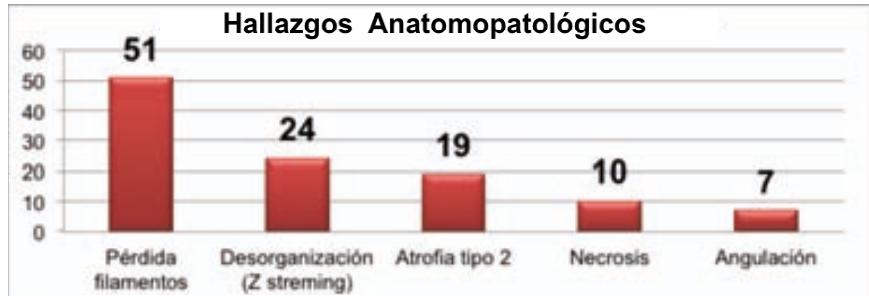


FIGURA 31: Diagrama de columnas que ilustra los hallazgos descritos en las biopsias musculares y número de pacientes que los presentaban.

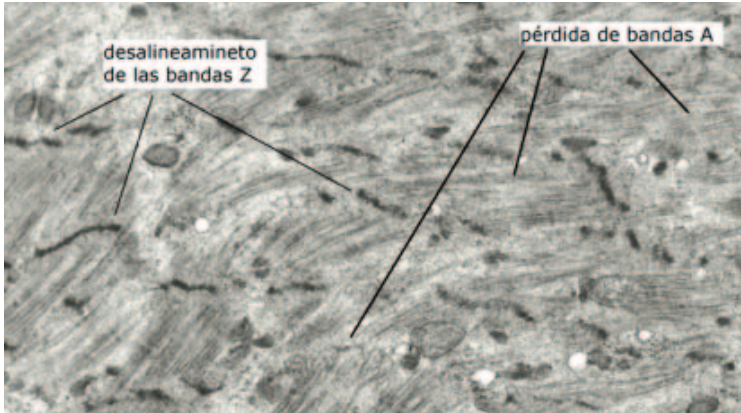


FIGURA 32: Imagen al microscopio electrónico de un músculo con pérdida de filamentos gruesos y desorganización de la estructura normal.

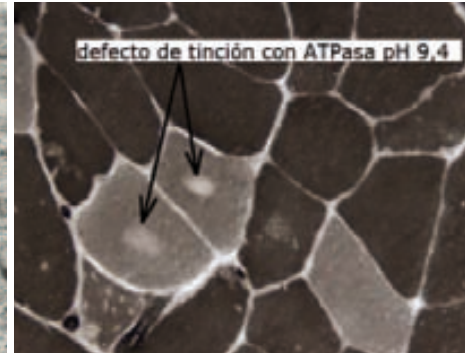


FIGURA 33: Vista al microscopio óptico de un músculo que presenta pérdida de actividad de ATPasa con tinción a pH 9,4 (flechas).

En la figura 33 se presenta una fotografía al microscopio óptico que muestra angulación de las fibras tipo II. Además, con la tinción ATPasa alcalina se observa déficit de captación (zona blanca central) que indica falta de actividad ATPasa de la miosina, es decir, pérdida de cabezas de miosina.

En la imagen de la figura 34 vemos un ejemplo de necrosis de fibras musculares de uno de los pacientes de nuestra serie.

4.2. Actividad patológica espontánea (PSA) en el EMG de aguja y hallazgos en la biopsia. Validación de los resultados

Como se detalla en la tabla 15 (página 102), la única diferencia estadística entre los dos grupos fue la mayor aparición de pérdida de cabezas de miosina en el grupo que presentó PSA. El resto de las alteraciones anatomopatológicas se describieron en ambos grupos sin diferencias significativas.

El objetivo principal del estudio es demostrar que la presencia de actividad patológica espontánea en el EMG se asocia de forma estadísticamente signifi-

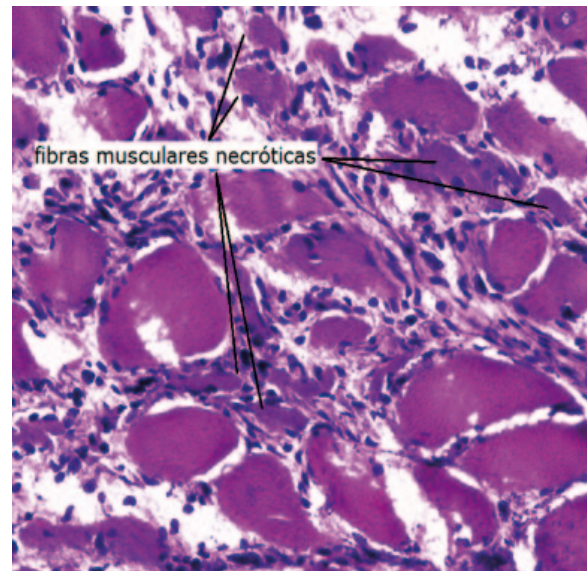


FIGURA 34: Fotografía al microscopio óptico de un corte de músculo esquelético, teñido con hematoxilina-eosina, que muestra necrosis de algunas fibras musculares (señaladas con línea negra).

Características AP *	PSA presente (n=49)	PSA ausente (n = 12)	p
- Pérdida filamentos gruesos*	47 (95,9%)	2 (16,7%)	<0,001
- Necrosis	10 (20,4%)	0 (0%)	NS
- Atrofia fibras tipo 2	16 (32,7%)	3 (25%)	NS
- Anguladas	6 (12,2%)	1 (8,3%)	NS
- Z streaming	22 (44,9%)	2 (16,7%)	NS

TABLA 15: Análisis descriptivo univariante de la distribución de los hallazgos anatomopatológicos en ambos grupos, con y sin PSA en el EMG. La estadística utilizada es la prueba de Chi-cuadrado (o la de Fisher cuando los efectivos esperados eran insuficientes). NS: no significativo. Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje del total que representan. *Datos correspondientes a la primera biopsia practicada: dos pacientes inicialmente no tenían pérdida de filamentos gruesos de miosina pero sí en una segunda biopsia.

Comparación de los hallazgos anatomopatológicos con la actividad patológica espontánea			
Biopsia con pérdida de cabezas de miosina	PSA en el EMG		
	si	no	total
si	49	2	51
no	0	10	10
total	49	12	61

TABLA 16: Análisis comparativo de la presencia de actividad patológica espontánea (PSA en el EMG) y la presencia o no de pérdida de filamentos de miosina en la anatomía patológica de la primera biopsia. Probabilidad según el Fisher Exact Test: $p < 0,001$.

cativa, y por tanto diagnóstica, a la miopatía de UCL de forma precoz, verificada mediante la histología muscular característica: la pérdida de filamentos gruesos en el músculo estriado. Ésta asociación se pone de manifiesto mediante el Test Exacto de Fisher, con una probabilidad $p < 0,001$, como se ve en la tabla 16.

La presencia de PSA en el estudio electromiográfico con aguja coaxial convencional tiene una especificidad del 100% para identificar la pérdida de filamentos gruesos de miosina, con una sensibilidad del 96%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 83%.

Variable	valor
Kappa	0,889
ASE	0,076
IC 95% límite inferior	0,739
IC95% límite superior	1,000

TABLA 17: Análisis estadístico del índice de concordancia Kappa.

En base a la tabla 16, calculamos el índice de concordancia de Kappa de Cohen κ como medida de correlación de los datos, que es de 0,889, lo que se interpreta como un acuerdo casi perfecto entre los datos (tabla 17).

5. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE ALTERACIONES ELECTROMIOGRÁFICAS

5.1. Análisis univariante de la población a estudio

En el análisis univariante descriptivo de la población a estudio, siendo la variable dependiente la presencia de PSA en el EMG, hemos encontrado las relaciones que muestra la tabla 18.

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	P
Edad – años	67 (51-73)	61 (46-74)	1,01 (0,99-1,04)	NS
Hombres	38 (62,3)	25 (64,2)	0,93 (0,40-2,13)	NS
IMC – Kg/m2	26,6 (23,8-31,2)	26,2 (23,1-30,1)	1,03 (0,96-1,10)	NS
Paciente Médico	49 (80,3)	30 (76,9)	1,23 (0,46-3,25)	NS
Paciente Quirúrgico	21 (34,4)	11 (28,2)	1,34 (0,56-3,21)	NS
Paciente Traumático	5 (8,2)	1 (2,6)	3,39 (0,38-30,20)	NS

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	P
Motivo Ingreso				
1. Insuficiencia Respiratoria	23 (37,7)	12 (30,8)	1,36 (0,58-3,20)	NS
2. Sepsis Abdominal	14 (23,0)	8 (20,5)	1,15 (0,43-3,08)	NS
3. Sepsis otros orígenes	7 (11,5)	8 (20,5)	0,50 (0,17-1,52)	NS
4. Otros	17 (27,9)	11 (28,2)	0,98 (0,40-2,41)	NS
Diagnósticos al alta:				
Sepsis	55 (90,2)	32 (84,2)	1,72 (0,51-5,78)	NS
Otros shock	47 (77,1)	20 (51,3)	3,19 (1,34-7,58)	0,008
Shock séptico	40 (65,6)	16 (41,0)	2,74 (1,20-6,27)	0,016
Enolismo	15 (24,6)	5 (12,8)	2,22 (0,73-6,69)	NS
Fallo Respiratorio	52 (85,3)	26 (66,7)	2,89 (1,09-7,63)	0,029
Fallo Hemodinámico	48 (78,7)	21 (53,9)	3,16 (1,31-7,62)	0,009
Fallo hepático	8 (13,1)	5 (12,8)	1,03 (0,31-3,40)	NS
Fracaso Renal Agudo	30 (49,2)	18 (46,2)	1,13 (0,51-2,53)	NS
Fallo SNC	12 (19,7)	11 (28,2)	0,63 (0,24-1,60)	NS
Coma	10 (16,4)	11 (28,2)	0,50 (0,19-1,32)	NS
Fallo Hematológico	19 (31,2)	10 (25,6)	1,31 (0,53-3,23)	NS

TABLA 18: Análisis descriptivo univariante de las características demográficas y el motivo global de ingreso. Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje del total; variables cuantitativas expresadas en medianas y percentil 25/75 (rango intercuartílico). IMC: índice de masa corporal. La estadística utilizada es la prueba de Chi-cuadrado (o la de Fisher cuando los efectivos esperados eran insuficientes). NS: no significativo.

TABLA 19: Análisis descriptivo univariante mediante la prueba de Chi-cuadrado (o la de Fisher cuando los efectivos esperados eran insuficientes) de la asociación entre la presencia de PSA y motivos de ingreso en UCI y desarrollo de complicaciones durante el ingreso. Variables expresadas en número y porcentaje del total. NS: no significativo. SNC: sistema nervioso central.

5.2. Análisis univariante de factores epidemiológicos, índices de gravedad, motivos de ingreso y resultados bioquímicos

a) Asociación de la aparición de PSA con **motivos de ingreso** en UCI y **diagnósticos relevantes** realizados en el momento de alta de UCI –problemas aparecidos durante su evolución en la unidad– (tabla 19).

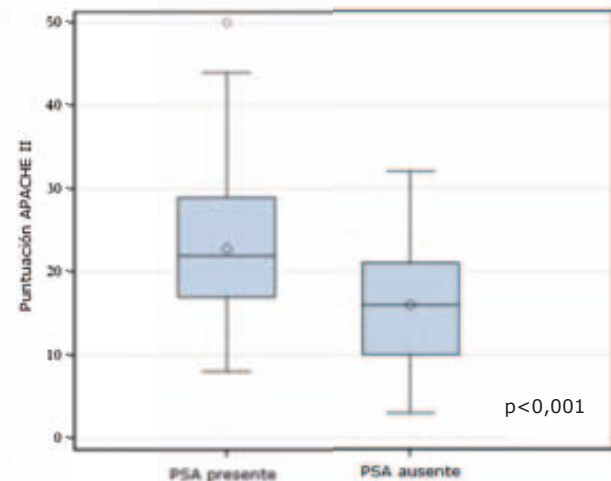
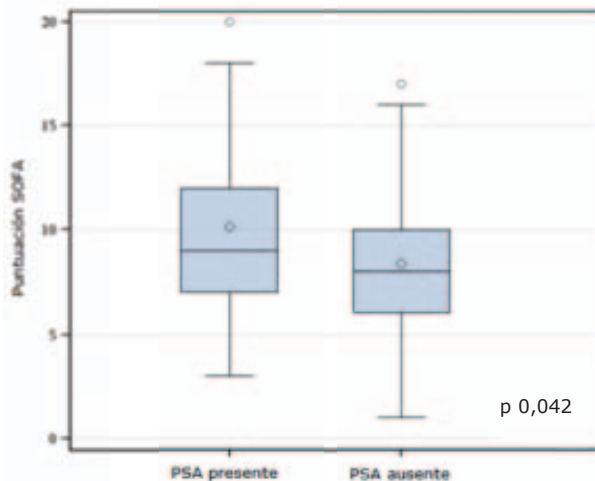
Además, observamos que el día de evolución en que aparece actividad patológica espontánea no se ve influido, en nuestra serie, por el motivo de ingreso en UCI ni por el desarrollo de sepsis, shock séptico o shock de otras causas a lo largo de la evolución de su enfermedad, como muestra la tabla 20 (página 104).

VARIABLE	SI	NO	p
SEPSIS	7 (3-12)	6 (2-11)	NS
SHOCK SÉPTICO	6,5 (2-11)	8 (4-13)	NS
Otros SHOCK	7 (3-11)	6 (2-13)	NS
1. Insuficiencia respiratoria	6 (2-11)	7 (3-12)	NS
2. Sepsis abdominal	7,5 (2-10)	6 (3-12)	NS
3. Otras Infecciones	5 (4-11)	7 (2-12)	NS
4. Otros	11 (3-18)	6 (2,5-10,5)	NS

TABLA 20: Análisis univariante mediante Chi-cuadrado del día en que aparece la miopatía según la presencia o ausencia de estos diagnósticos. Valores expresados en medianas y rangos intercuartílicos. NS: no significativo.

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	p
MPM II 24h	54 (33-76)	52,5 (41-76)	1,00 (0,99-1,02)	NS
SOFA	9 (7-12)	8 (6-10)	1,13 (1,01-1,27)	0,042
APACHE II	22 (17-29)	16 (10-21)	1,13 (1,06-1,20)	<0,001

TABLA 21: Análisis descriptivo univariante de las escalas de gravedad en función de la presencia o no de PSA en el EMG. Variables cuantitativas expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). NS: no significativo. MPM II 24h: Mortality Probability Model calculado a las 24h de ingreso en UCI. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. Estadística utilizada: Chi-cuadrado o regresión logística.



FIGURAS 35 Y 36: Diagramas de box-plot que muestran la distribución de los índices de gravedad SOFA y APACHE II según la presencia o ausencia de alteraciones en el EMG.

b) Asociación de presencia de PSA con la **gravedad del paciente**.

Cuanta más alta es la puntuación en las escalas de gravedad SOFA y APACHE II, más riesgo hay de presentar alteraciones electromiográficas en forma de actividad patológica espontánea, como se detalla en la tabla 21 y en las figuras de la página anterior.

Además, las alteraciones en el EMG se detectan de forma más precoz en aquellos pacientes que están

en estado más crítico al ingreso, según los índices de gravedad SOFA y APACHE II. En la tabla 22 se detalla el cálculo del riesgo de presentar PSA de forma precoz.

ÍNDICE de GRAVEDAD	RR	IC 95%	p
MPM II	1,01	(0,99-1,02)	NS
SOFA	1,09	(1,02-1,17)	0,007
APACHE II	1,06	(1,03-1,08)	<0,001

TABLA 22: Análisis univariante del riesgo relativo (RR) que supone la puntuación en las escalas de gravedad MPMII 24h, SOFA y APACHE II sobre el momento de aparición de PSA. Cálculo del riesgo relativo (RR) mediante una regresión de Cox. NS: no significativo.

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	p
Bioquímica ingreso:				
- Creatinina – mg/dL	1,39 (0,7-2,3)	1,21 (0,8-2,2)	1,03 (0,83-1,28)	NS
- Urea – mg/dL	68 (41-125)	61 (38-106)	1,00 (0,99-1,01)	NS
- CK – U/L	85 (25-289)	142 (42-392)	1,00 (1,00-1,00)	NS
- Lactato – mmol/L	1,45 (1,00-2,20)	1,50 (0,90-1,90)	1,13 (0,87-1,46)	NS
- pH	7,38 (7,31-7,44)	7,41 (7,33-7,48)	0,08 (0,00-4,45)	NS
- HCO ₃ – mmol/L	22,5 (19,3-28,0)	23,5 (20,0-27,0)	0,99 (0,93-1,05)	NS
- PCR – mg/L	134 (73-277)	188 (60-292)	1,00 (1,00-1,00)	NS
- Proteínas – g/L	48 (43-55)	49 (43-55)	0,99 (0,95-1,04)	NS
- Glucemia – mg/dL	144 (119-169)	140 (115-175)	1,00 (0,99-1,01)	NS
Glucemia máxima – mg/dL	157 (137-191)	161 (133-198)	1,00 (0,99-1,01)	NS
Glucemia promedio – mg/dL	126 (111-141)	137 (116-160)	0,99 (0,98-1,01)	NS
CK máxima – U/L	116 (55-319)	171 (57-447)	1,00 (1,00-1,00)	NS
Día evolución CK máxima	4 (2-8)	3 (2-6)	1,68 (0,97-1,17)	NS

TABLA 23: Análisis descriptivo univariante de los parámetros bioquímicos en sangre. Variables expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). NS: no significativo. CK: creatin-kinasa, en unidades /litro. HCO₃: bicarbonato. PCR: proteína C reactiva. Glucemia máxima: nivel de glucosa en sangre más alto detectado durante el ingreso en UCI. Glucemia promedio: media aritmética de todas las determinaciones de glucosa en sangre. CK máxima: nivel más alto de CK en sangre detectado durante el ingreso en UCI. Día evolución CK máxima: día de evolución en UCI en que se detectó el máximo valor de CK.

c) Análisis de los resultados bioquímicos.

La tabla 23 (página 105) detalla los resultados estadísticos obtenidos mediante la prueba Kruskal-Wallis. En cuanto a los parámetros bioquímicos en sangre examinados, siendo la presencia o ausencia de PSA en el EMG la variable dependiente. Ninguno de ellos ha resultado tener diferencias significativas entre ambas poblaciones.

5.3. Análisis multivariante de factores epidemiológicos, índices de gravedad y motivos de ingreso

Mediante un modelo de regresión de Cox se han analizado varios parámetros recogidos en el estudio que son considerados factor de riesgo asociados al desarrollo de miopatía de UCI, calculando el riesgo relativo. Como muestra la tabla 24, en nuestra serie sólo el índice de gravedad APACHE II es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PSA en el EMG (tabla 24).

No se han analizado la situación de sepsis, shock y shock séptico, así como los diferentes fallos de órganos y estado de fallo multiorgánico, porque la recogida de datos no permite saber si estas variables ocurrieron previamente a la presencia de alteraciones electromiográficas o fueron posteriores, ya que están recogidas como diagnósticos al alta de UCI.

Variable	Riesgo Relativo	IC 95%	p
Edad – años	1,000	0,982-1,019	NS
IMC	0,992	0,951-1,034	NS
Insuf. Resp. Aguda	2,004	0,968-4,149	NS
Sepsis Abdominal	1,656	0,703-3,903	NS
Infec. otro origen	1,138	0,423-3,059	NS
SOFA	1,012	0,920-1,112	NS
APACHE II	1,064	1,025-1,105	0,001

TABLA 24: Análisis multivariante mediante regresión de Cox. NS: no significativo.

Variable	Sí (n)	No (n)
GC terapia	57	43
Hidrocortisona*	41	59
Metilprednisolona	21	79
Dexametasona	8	92

TABLA 25: Detalle del uso de corticoides en la cohorte estudiada.

GC terapia: glucocorticoterapia.

*Tratamiento con hidrocortisona según recomendación de la Surviving Sepsis Campaign113 para la insuficiencia suprarrenal en la sepsis.

5.4. Análisis del tratamiento corticoideo

a) Análisis descriptivo global de la utilización de corticoides

En lo que respecta a tratamientos recibidos durante el ingreso en UCI, se utilizaron corticoides (GC) en un 57% de los pacientes, con la distribución que se detalla en la tabla 25. Por lo general, el tratamiento se inició alrededor del día 1 de evolución (rango entre el 1º y el 3er día) y se prolongó durante una media de 7 días.

De los 57 pacientes que han recibido corticoides durante su estancia en UCI, 49 la recibieron antes de la aparición de alteraciones electromiográficas ó antes del día 11 de evolución en aquellos con EMG normal (punto de corte escogido por ser el percentil 75 del día en que detectamos PSA). Las dosis expresadas como GC PREVIOS se refieren a este último grupo de pacientes.

Variable	Media (mín-máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	
mg GC PREVIOS (n=49)	1336 (100-10745)	760 (250-1600)	TABLA 26: Distribución de las dosis de glucocorticoides (GC) recogidas en la población a estudio.
mg GC TOTAL (n=57)	2022 (100-10745)	1325 (400-2583)	

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	p
mg GC TOTAL	100 (0-1410)	200 (0-1450)	1,00 (1,00-1,00)	NS

TABLA 27: Análisis descriptivo univariante de las dosis totales de corticoides (GC TOTAL) administradas a ambos grupos. Variables expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). Estadístico: Kruskal-Wallis. NS: no significativo.

VARIABLE	PSA presente (n = 24)	PSA ausente (n = 25)	OR (IC 95%)	p
mg GC PREVIOS	550 (250-1132)	900 (260-2880)	1,00 (1,00-1,00)	NS

TABLA 28: Análisis descriptivo univariante de las dosis de corticoides previas a la aparición de PSA o al día 11 de ingreso en aquellos con EMG normal (GC PREVIOS) administradas a cada grupo. Variables expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). Se realizó mediante comparación de medianas mediante la prueba de Kruskal-Wallis. NS: no significativo.

En todas las tablas, la dosis de corticoides administrada (mg GC) se expresa, tras calcular equivalencias, en miligramos de hidrocortisona. La tabla 26 detalla la cantidad de corticoides administrada a los pacientes de nuestra muestra.

b) Análisis univariante del tratamiento con corticoides en función de la ausencia o presencia de PSA en el EMG

De los 57 pacientes que recibieron corticoides, 32 presentaron PSA en el EMG (un 56,1%), mientras que 25 (un 43,9%) tuvieron siempre EMG normal (diferencia que no es estadísticamente significativa).

En ambos grupos, el tratamiento se inició de forma precoz: de mediana el día 1 de evolución. Hemos observado que en el grupo con presencia de PSA se ha mantenido el tratamiento durante 8-9 días, mientras que en el grupo control se retiró al cabo de 2-4 días.

En la tabla 27 se comparan las dosis totales recibidas durante el ingreso para todos los pacientes de ambos grupos.

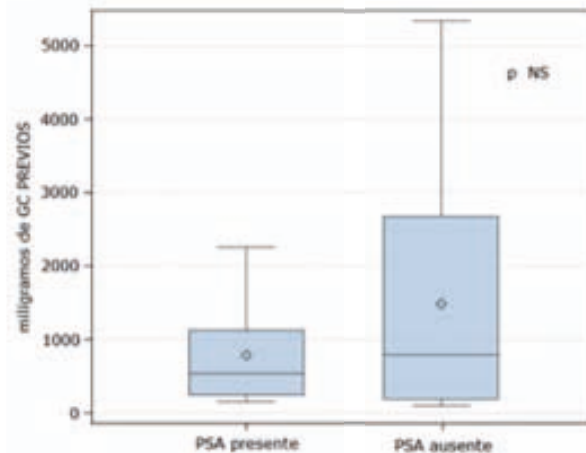


FIGURA 37: Representación box-plot de las dosis previas (GC PREVIOS) de corticoides administradas.

Arriba se muestra (tabla 28 y gráfico 37) la distribución de las dosis previas sólo en los pacientes que los recibieron (n=49), que es el análisis que describe la relación *causa-efecto* del tratamiento con corticoides como factor de riesgo del desarrollo de alteración electromiográfica.

Variable	Media (mín-máx)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
DE95 PREVIA (n=57)	11,07 (0,56 - 150,68)	6,71 (3,26-11,75)
DE95 TOTAL (n=70)	22,43 (0,06 - 875,59)	10,88 (4,14-20,85)

TABLA 29: Distribución de las dosis de bloqueantes neuromusculares. En el cálculo de la DE95 (total y previa) no se han tenido en cuenta los valores extremos de un solo paciente.

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	p
DE95 TOTAL, mg/Kg	10,9 (2,7-20,9)	1,8 (0,0-5,1)	1,06 (1,01-1,11)	<0,001
VARIABLE	PSA presente (n = 48)	PSA ausente (n = 21)	OR (IC 95%)	p
DE95 TOTAL. Sólo pacientes con BNM. Sin 1 outlier.	11,75 (4,89-20,85)	4,93 (3,00-9,84)	1,04 (0,92-1,10)	0,022

TABLA 30: Análisis descriptivo univariante de las dosis totales de BNM (DE95 TOTAL, en mg/Kg) administradas a ambos grupos. En la segunda fila se muestra el resultado descriptivo tras obviar pacientes que no han recibido BNM y un paciente que recibió una dosis muy superior al resto del grupo. Variables expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico).

5.5. Análisis del tratamiento con bloqueantes neuromusculares

a) Análisis descriptivo global de su utilización

Un 70% de los pacientes de toda la serie recibieron bloqueantes neuromusculares (BNM) alrededor del día 2 de evolución (rango intercuartílico: 1er - 6º día; mínimo 1er día, máximo día 24).

Un 57% de la población recibió BNM antes de la aparición de PSA o del día 11 de evolución en aquellos sin PSA. Ésta dosis se denomina DE95 PREVIA. Se resumen en la tabla 29.

b) Análisis univariante del tratamiento con BNM en función de la ausencia o presencia de PSA en el EMG

De los 70 pacientes que recibieron relajantes musculares, 49 presentaron PSA en el EMG (un 70%), mientras que 21 (un 30%) tuvieron siempre EMG normal.

El tratamiento se inició de forma precoz en ambos grupos: de mediana el día 3 de evolución (rango: días 1 a 8) en el grupo con EMG alterado vs. día 1 (rango días 1-3) en el grupo control.

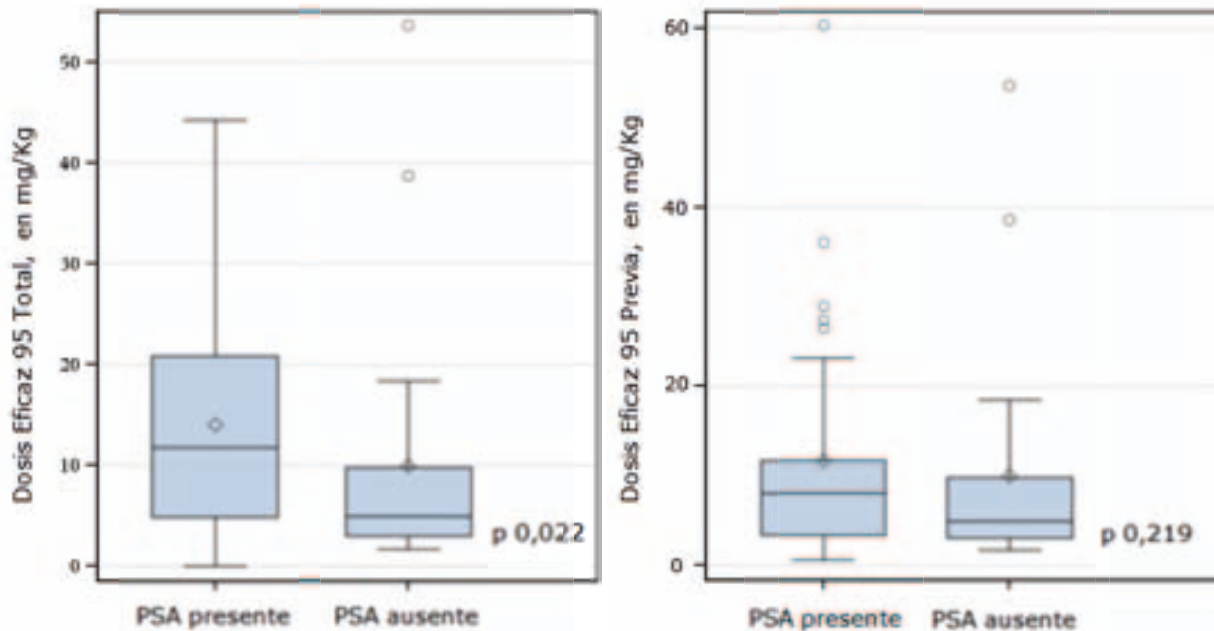
En la tabla 30 se comparan, mediante el test de Kruskal-Wallis, las DE95 totales recibidas durante el ingreso para ambos grupos de pacientes.

En nuestra serie, estudiando las dosis totales, el punto de corte de la DE95TOTAL a partir del cual hay riesgo de desarrollar miopatía de UCI es de 5,96 mg/Kg, con una sensibilidad 47,3% y una especificidad 84,6%.

Sin embargo, como se muestra a continuación (tabla 31 y gráficos 38 y 39), la distribución de las dosis previas (DE95 PREVIA) es similar en ambos grupos y es el análisis que describe la relación *causa-efecto* del tratamiento con BNM como factor de riesgo del desarrollo de alteración electromiográfica.

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	OR (IC 95%)	p
DE95 PREVIA – mg/Kg	2,70 (0,0-9,02)	1,78 (0,0-5,10)	1,02 (0,98-1,05)	NS
VARIABLE	PSA presente (n = 35)	PSA ausente (n = 21)	OR (IC 95%)	p
DE95 PREVIA. Sólo pacientes con BNM. Sin 1 outlier.	8,09 (3,37-11,75)	4,93 (3,00-9,84)	1,01 (0,97-1,06)	NS

TABLA 31: Análisis descriptivo univariante de las dosis previas de BNM (DE95 PREVIA) administradas a ambos grupos. En la segunda fila se muestra el resultado descriptivo tras obviar pacientes que no han recibido BNM y un paciente que recibió una dosis muy superior al resto del grupo. Variables expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). Estadístico: Kruskal-Wallis. NS: no significativo.



FIGURAS 38 Y 39: Diagramas de box-plot de la influencia de los relajantes musculares sobre la aparición de la miopatía de UCI. Se han eliminado de la gráfica los valores muy extremos para su mejor representación. La dosis de bloqueantes neuromusculares previa a la aparición de miopatía no es significativamente diferente entre los dos grupos, pero sí lo es la dosis total administrada al paciente.

Efecto Interacción	Odds Ratio estimadas			
	Punto estimado	IC95%		p
		inferior	superior	
DE95 PREVIA	1,042	0,989	1,098	NS
mg GC PREVIOS	0,999	0,998	1,000	0,008

TABLA 32: Análisis mediante regresión logística de la influencia de asociación de corticoides y relajantes previas sobre la aparición de alteraciones electromiográficas.

5.6. Análisis multivariante. Influencia de la administración conjunta de corticoides y relajantes neuromusculares (dosis previas) en un mismo paciente sobre el desarrollo de PSA en el EMG. Influencia de los BNM ajustados por dosis de corticoides recibidas

Análisis del efecto de la asociación de ambos tratamientos en un mismo paciente o, lo que es lo mismo, la influencia de un fármaco ajustado por la dosis del otro. Cabe señalar que en esta situación se encuentran 43 pacientes: 28 con PSA en el EMG y 15 sin este hallazgo. Encontramos lo siguiente:

1. Para una dosis dada de corticoides, el aumento de 1 unidad de DE95 PREVIA AUMENTA del riesgo de miopatía en un 4,2%, pero no alcanza la significación estadística; y para una dosis determinada de DE95 previa, el aumento de 1 unidad de GC PREVIO REDUCE el riesgo de miopatía en un 1% de manera significativa, aunque el IC95% incluye el 1. Las siguientes tablas y la figura 40 muestran la estadística realizada.

2. Al analizar la **interacción** de ambos fármacos vemos que no se aumenta el riesgo de desarrollar miopatía de la UCI de manera estadísticamente significativa: el efecto de los relajantes neuromusculares

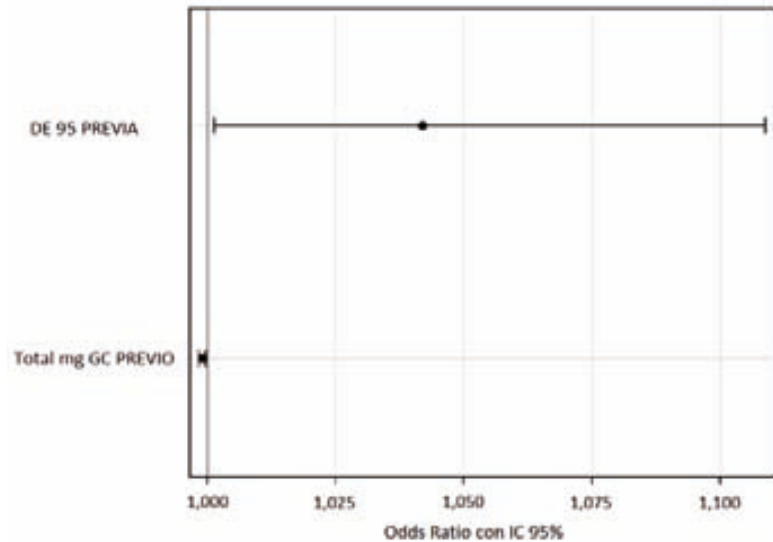


FIGURA 40: Gráfico que muestra las OR estimadas y el intervalo de confianza 95% de la influencia de la administración conjunta de corticoides y relajantes musculares sobre la aparición de alteraciones electromiográficas. NS: no significativo.

no está modificado por el efecto de los corticoides y viceversa, ya que la *probabilidad de la interacción* no es estadísticamente significativa: p 0,528.

5.7. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar miopatía cuando hay asociación de BNM y corticoides, ajustados por gravedad del paciente (escalas de gravedad). Análisis en 43 pacientes

Como se representa en las tablas y gráficos de este apartado en la siguiente página:

TABLA 33: Análisis mediante regresión logística de la interacción de fármacos y escalas de gravedad. Ajuste por dosis y estado clínico del paciente.

Efecto Interacción	Odds Ratio estimadas			
	Punto estimado	IC95%		p
		inferior	superior	
DE95 PREVIA	1,051	1,002	1,102	0,04
mg GC PREVIOS	0,999	0,998	1,000	0,008
APACHE II	1,184	1,080	1,298	0,001
SOFA	0,913	0,777	1,073	NS

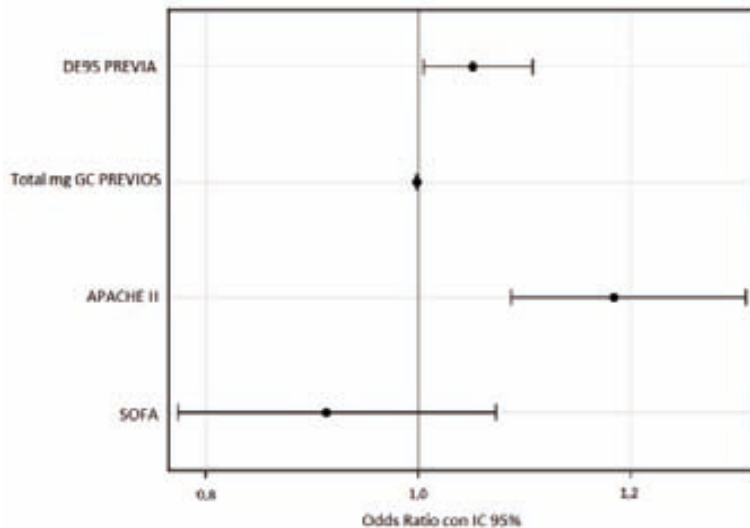


FIGURA 41: Gráfico que muestra las OR estimadas y el intervalo de confianza 95% del análisis de la influencia de la administración conjunta de BNM y GC ajustados por gravedad del paciente.

- Cuando se ajusta por gravedad del paciente (un determinado SOFA y APACHEII) y para una determinada dosis de corticoide recibida, el aumento en una unidad de DE95 PREVIA a la aparición de fibrilación, aumenta el riesgo de miopatía en 5,1% de manera significativa (p 0,040).

- Del mismo modo, para una determinada gravedad y DE95 previa, la administración de una unidad de

corticoide reduce la probabilidad de desarrollar miopatía en 1,1% de manera significativa (p 0,008).

- Además, para un determinado SOFA y dosis fijas de corticoides y BNM, el aumento del APACHE II (empeoramiento clínico), aumenta la probabilidad de desarrollar miopatía un 18,4% de manera significativa (p < 0,001).

6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CONSECUENCIAS DE PRESENTAR AFECTACIÓN MUSCULAR EN EL EMG

6.1. Dependencia de la ventilación mecánica y estancia en UCI

Los pacientes de nuestra serie han permanecido **ingresados** una media de 27,1 días (mínimo 4 y máximo 118), con mediana de 19 días (rango de 13 a 35,5). Han permanecido **ventilados** de forma asistida durante 16 días (rango 9 a 31) y han requerido 5 días de **weaning** (rango 2 a 12).

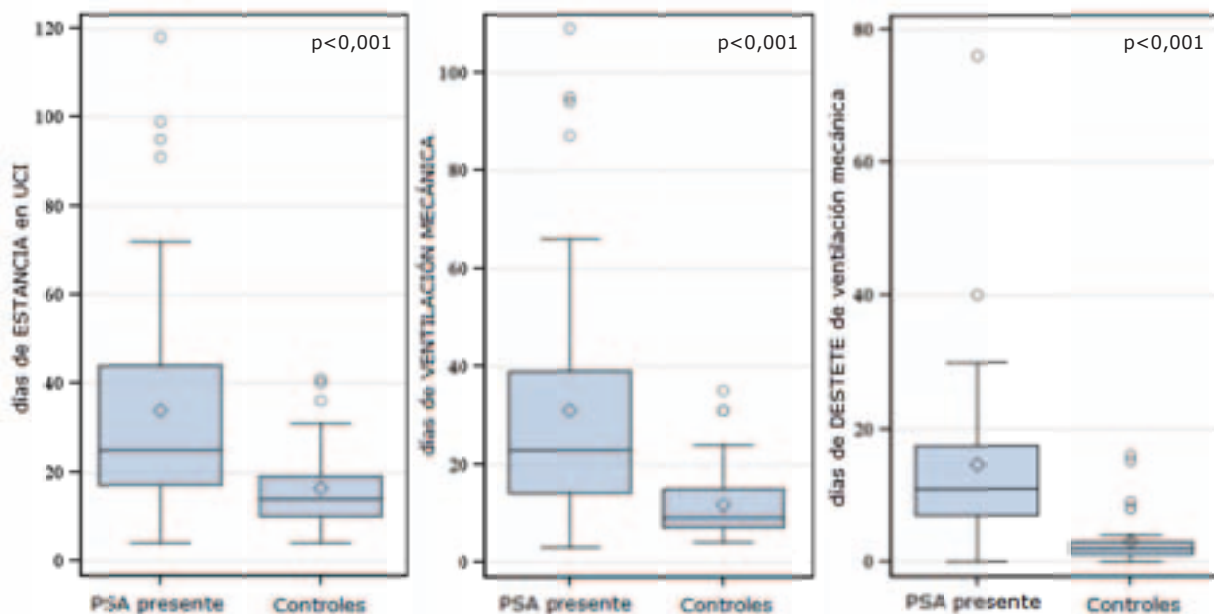
En la tabla 34 (página 112) se muestra la diferencia de días que hay entre los dos grupos analizados en cuanto a estos tres parámetros. Las siguientes gráficas muestran la distribución de estos mismos parámetros.

La presencia de fibrilación en el EMG predice la **estancia en UCI** > 35,5 días (percentil 75) con una

VARIABLE	PSA presente (n = 61)	PSA ausente (n = 39)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Ventilación mecánica, días	23 (14-39)	9 (7-15)	< 0,001	1,14 (1,07-1,21)
Estancia en UCI, días	25 (17-44)	14 (10-19)	< 0,001	1,09 (1,04-1,14)

VARIABLE	PSA presente (n = 40)	PSA ausente (n = 33)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Destete de VM, días	11 (7-17,5)	2 (1-3)	< 0,001	1,36 (1,17-1,58)

TABLA 34: Análisis descriptivo univariante de los días de ventilación mecánica (VM), días de ingreso en UCI (estancia) y días de destete de la VM en función de la presencia o no de PSA en el EMG. Variables cuantitativas expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico). El destete de la ventilación mecánica se contabilizó sólo en los supervivientes, por eso n = 73 pacientes analizados.



FIGURAS 42, 43 Y 44: Diagramas de box-plot que muestran las diferencias entre ambos grupos, respectivamente, en los días de estancia en UCI, en la duración de ventilación mecánica y en los días de destete de la ventilación mecánica (weaning).

VARIABLE	PSA presente (n = 18)	PSA ausente (n = 10)	p	OR (IC 95%)
Día de fuerza MRC 5/5	32 (15-90)	2,5 (1-3)	< 0,001	4,14 (0,68-25,1)

TABLA 35: Análisis descriptivo univariante del día en que alcanzan fuerza normal según la escala MRC entre los grupos control y con alteración del EMG. Variables cuantitativas expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico).

sensibilidad del 88% y especificidad del 48%. El valor predictivo positivo es del 36% y el VP negativo del 92%.

La presencia de fibrilación en el EMG predice una necesidad de **ventilación mecánica** > 31,5 días (percentil 75) con una sensibilidad del 96% y especificidad del 51%. El valor predictivo positivo es del 39% y el VP negativo del 97%.

Además, la presencia de fibrilación en el EMG predice un periodo de **destete de ventilación mecánica** mayor de 12 días (percentil 75) con una sensibilidad del 90% y especificidad del 57%. El valor predictivo positivo es del 43% y el VP negativo del 94%.

Según el cálculo de **costes** en la contabilidad analítica del Hospital Germans Trias i Pujol en el año 2013, el precio de cada día de estancia en UCI es de 1.242 euros. Los pacientes que presentan alteraciones PSA en el EMG permanecen ingresados en UCI, de mediana, 11 días más que los que no las presentan. Este incremento en la estancia en UCI supone un gasto económico de 13.662 euros por paciente. En nuestra serie, 61 pacientes tuvieron EMG patológico, lo que supone un coste de 833.382 euros.

6.2. Consecuencias a largo plazo: recuperación de la fuerza muscular

a) Escala MRC

De los 73 supervivientes, en 28 (38%) se ha podido evaluar la fuerza muscular mediante la escala *Medical Research Council*. La puntuación máxima de 5 sobre 5 en cada grupo muscular se ha alcanzado como media

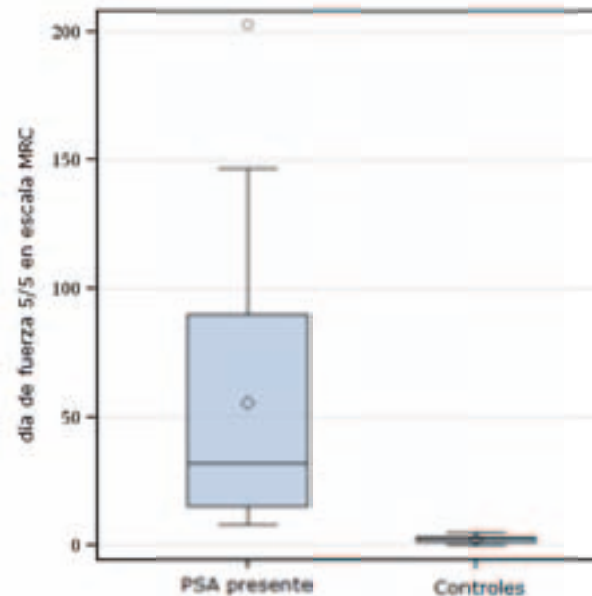


FIGURA 45: Diagrama de box-plot que muestra las diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo requerido para recuperar una fuerza normal 5/5 en la escala MRC.

a los 36 días después del alta de UCI, pero por lo general a los 14 días, con un rango del 3er al 46º día de evolución fuera de UCI.

Si comparamos los grupos, vemos que hay diferencia importante entre ellos a la hora de recuperar la fuerza muscular, como muestran la tabla 35 y la figura 45.

VARIABLE	PSA presente (n = 20)	PSA ausente (n = 19)	p	OR (IC 95%)
Día Barthel 100	60 (30-148,5)	30 (30-90)	0,250	1,00 (0,99-1,01)

TABLA 36: Análisis descriptivo univariante del día en que alcanzan una puntuación de 100 en la escala Barthel entre los grupos control y con alteración del EMG. Variables cuantitativas expresadas en medianas y percentil 25-75 (rango intercuartílico).

b) Escala Barthel

A 39 de los supervivientes (53%) se les ha podido llevar a cabo un seguimiento telefónico en domicilio, tras el alta de UCI, de la funcionalidad y la autonomía del paciente mediante la **Escala de Barthel**. La mitad de los pacientes han alcanzado una puntuación máxima de 100 (o puntuación igual al estado basal previo a UCI) tras 50 días del alta de UCI (rango 30 al 112 días), siendo el promedio de 77 días (mín 1, máx 281 días). Si comparamos los grupos a estudio, obtenemos los resultados que muestra la tabla 36.

En la figura 46 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de los días que tardan en recuperar una puntuación de Barthel igual que la basal, comparando los grupos con y sin PSA en el EMG. La prueba de log-rank de comparación de las dos curvas muestra una p de 0,249.

7. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

En el global de la serie han fallecido un 27% de los pacientes durante su ingreso en la UCI. Al comparar ambos grupos principales mediante un análisis univariante, vemos que la mortalidad ha sido de un 34,4% en aquellos con PSA en el EMG y de un 15,4% en los pacientes control (p 0,036, OR 2,89, IC 95% 1,04-7,99).

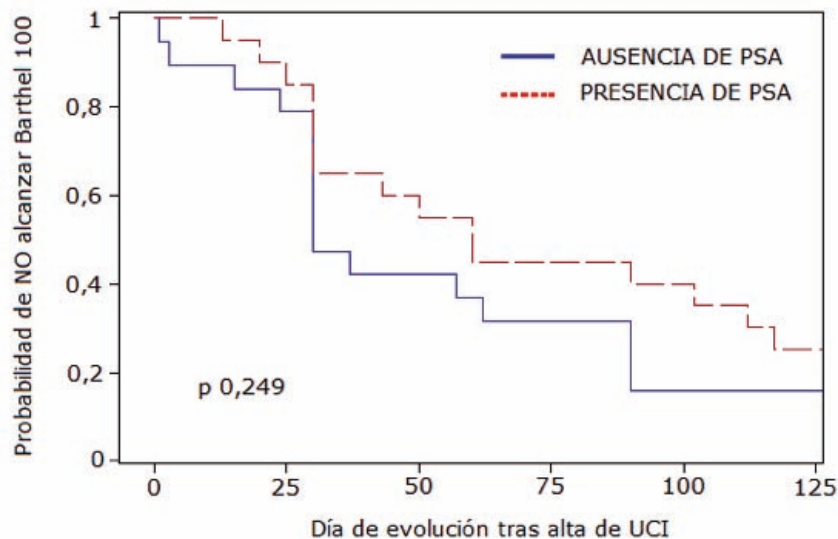


FIGURA 46: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta recuperar Barthel de 100 según la presencia o ausencia de PSA en el electromiograma.

Al realizar un análisis univariante de los pacientes fallecidos y los que no (éxito como variable dependiente) podemos seleccionar aquellas variables que pueden tener relevancia en un análisis multivariante posterior, que son: sexo masculino, enoismo previo, puntuación más elevada en las tres escalas de gravedad al ingreso (MPM II, SOFA y APACHE II), ciertos diagnósticos durante el ingreso (shock, otros tipos de shock, fallo hemodinámico, hepático, renal y hematológico) y niveles elevados de lactato al ingreso.

VARIABLE	RR	IC 95%	p
Edad	1,03	0,98 – 1,07	NS
Hombre	0,59	0,19 – 1,87	NS
Enolismo	0,21	0,08 – 0,60	0,003
Lactato – mmol/L	1,09	0,96 – 1,24	NS
PSA presente	1,96	0,61 – 6,29	NS
MPM II ≤54	0,47	0,18 – 1,23	NS

TABLA 37: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala MPM II al ingreso, dicotomizada en su mediana. RR: riesgo relativo.

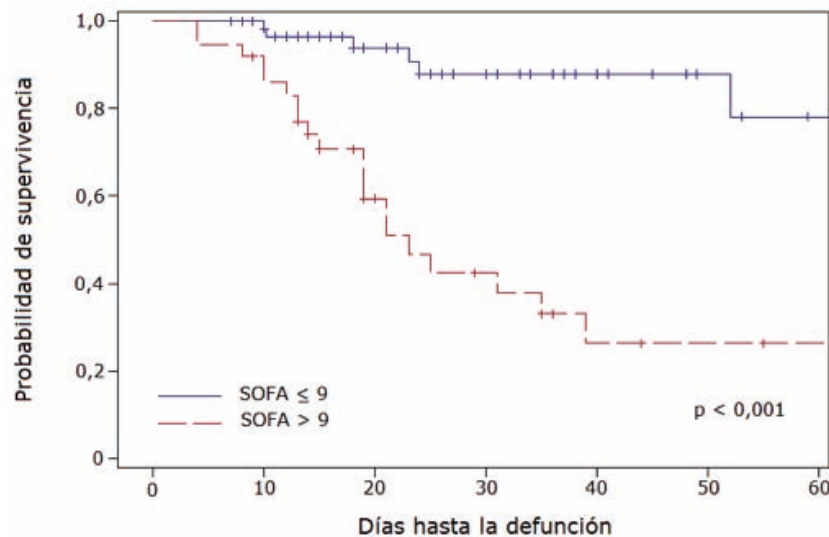
VARIABLE	RR	IC 95%	p
Edad	1,02	0,99 – 1,06	NS
Hombre	0,42	0,14 – 1,32	NS
Enolismo	0,34	0,12 – 0,92	0,033
Lactato – mmol/L	1,02	0,90 – 1,15	NS
PSA presente	2,07	0,63 – 6,77	NS
SOFA ≤ 9	0,15	0,05 – 0,39	< 0,001

TABLA 38: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala SOFA al ingreso, dicotomizada en su mediana. RR: riesgo relativo.

Las siguientes variables no han alcanzado significación estadística: la edad, ninguno de los cuatro grupos de motivo de ingreso, fallos respiratorio y del sistema nervioso central y la administración de corticoides.

Finalmente, para el análisis multivariante mediante la regresión de Cox, hemos recogido: edad, sexo masculino, enolismo previo, lactato al ingreso y PSA en el EMG. El resto de variables o bien no eran significativas en el univariante o bien no están recogidas al inicio del periodo (al ingreso en UCI) y podrían ser factor de confusión y sesgo en el multivariante.

FIGURA 47: Curvas de Kaplan-Meier que describen la supervivencia de los pacientes en función del índice de gravedad SOFA.



VARIABLE	RR	IC 95%	p
Edad	1,02	0,98 – 1,06	NS
Hombre	0,45	0,15 – 1,40	NS
Enolismo	0,34	0,12 – 0,91	0,033
Lactato – mmol/L	1,09	0,97 – 1,22	NS
PSA presente	2,26	0,70 – 7,33	NS
APACHE II ≤ 19	0,29	0,10 – 0,84	0,022

TABLA 39: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala APACHE II al ingreso, dicotomizada en su mediana. RR: riesgo relativo.

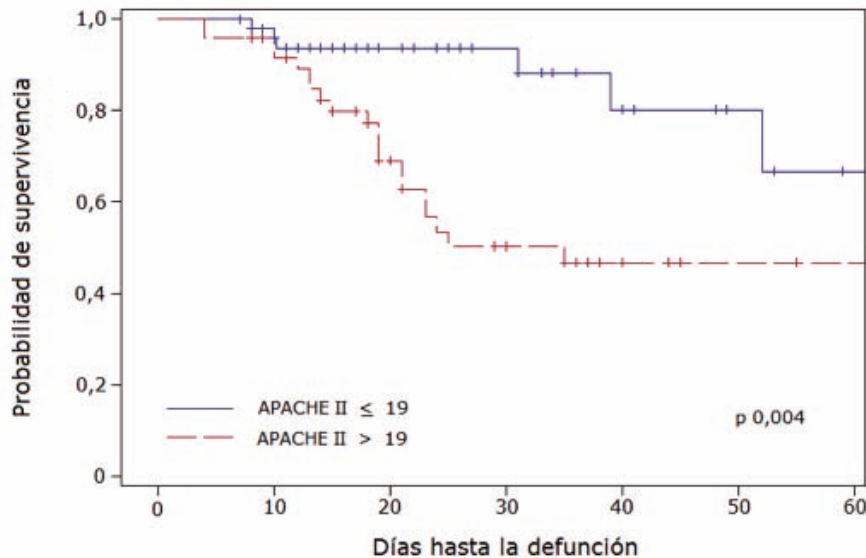


FIGURA 48: Curvas de Kaplan-Meier que describen la supervivencia de los pacientes en función del índice de gravedad APACHE II.

Como muestran las tablas 37, 38 y 39, se han realizado tres análisis multivariantes con cada una de las tres escalas de gravedad utilizadas en el estudio, convertidas en variables dicotómicas usando su mediana, lo cual aumenta el poder estadístico.

Las únicas variables que muestran relación estadísticamente significativa con una menor mortalidad o mayor supervivencia son las puntuaciones en escores de gravedad SOFA ≤ 9 (RR 0,15, IC95% 0,05-0,39) y APACHE II ≤ 19 (RR 0,29, IC95% 0,10-0,84) y ausencia de enolismo previo.

X

DISCUSIÓN



1. LA PRESENCIA DE ACTIVIDAD PATOLÓGICA ESPONTÁNEA EN EL EMG DE AGUJA Y SU RELACIÓN CON CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE MIOPATÍA DE UCI. FUNDAMENTO

La prueba de referencia para el diagnóstico de miopatía de la UCI es **la biopsia muscular**, ya que la pérdida de cabezas o filamentos gruesos de miosina, parcheados y generalizados, es el hallazgo patognomónico^{9, 114}. En el presente estudio se objetiva que todos los pacientes en quienes hallamos fibrilación u ondas positivas a través del EMG presentan pérdida de filamentos gruesos de miosina en la anatomía patológica del músculo y, además, aquellos que no presentan fibrilación no tienen esta característica en la biopsia.

El índice de Concordancia Kappa es un método estadístico que investiga la concordancia entre dos distribuciones de valores categóricos, excluye la coincidencia en las mediciones debida exclusivamente al azar, investigando la fiabilidad de los valores medidos, su variabilidad. En nuestro caso el hallazgo de actividad eléctrica espontánea en el EMG (método diagnóstico objeto del estudio) y la pérdida de miosina en la biopsia (diagnóstico de referencia) tiene una concordancia Kappa de 0,9, que muestra un acuerdo casi perfecto entre los datos según las escalas de referencia¹¹⁵.

Ambos hallazgos se relacionan en el tiempo: las biopsias fueron practicadas alrededor del día 11 de evolución (rango 9-16), durante la segunda semana, cuando los pacientes con miopatía presentan cambios anatomopatológicos, y la PSA fue detectada de mediana alrededor del día 7 de evolución (rango del 3° al 11° día). La realización sistemática de biopsias musculares al ingreso no era viable por los costes económicos y por ser un procedimiento cruento innecesario en un músculo que se presupone normal.

Cabe señalar que en la estadística presentada aparecen dos pacientes diagnosticados de miopatía por EMG cuya primera biopsia es normal y en ese momento no presentaban PSA. Sin embargo presentaron PSA más adelante y en ese momento una segunda biopsia mostró pérdida de filamentos gruesos de miosina.

En nuestra serie sólo hubo dos casos en que el EMG resultó en todo momento normal pero sí que existió pérdida de cabezas de miosina en la biopsia. Se trataba de dos mujeres de 41 y 49 años, ambas ingresadas por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y con escasa gravedad (APACHE II de 8) al ingreso, la primera con shock séptico (ésta recibió hidrocortisona mientras que la segunda no). Ambas recibieron bloqueantes neuromusculares en bolos puntuales. Permanecieron intubadas 21 y 10 días respectivamente, con una duración del periodo de desconexión de la ventilación mecánica de 4 y 2 días. Se realizó biopsia el

10º día de evolución. La primera tuvo pérdida focal de filamentos gruesos en algunas fibras, sin otras alteraciones. La segunda tuvo una marcada desorganización de los filamentos (*Z streaming*) con ausencia focal de bandas A (cabezas de miosina). Este hallazgo supone una disminución al 96% de la sensibilidad del EMG como prueba para cribar la miopatía de la UCI, pero con una especificidad del 100%. El valor predictivo positivo es del 100% y negativo del 83%.

Excepto en estos dos casos mencionados, los pacientes cuyo EMG fue normal tuvieron solamente atrofia de fibras tipo 2, con angulación y leve desorganización de bandas Z, sin necrosis y sin patrón de pérdida de cabezas de miosina. Estos hallazgos pueden deberse a la atrofia por desuso consecuencia del reposo prolongado en cama^{81, 86}. Bierbrauer y col. han descrito la existencia de atrofia precoz y predominante de fibras tipo IIb en músculos no excitables (CMAP mediante EMD < 3 mV) y describen también que la pérdida selectiva de cabezas de miosina aparecería en fases más tardías de la enfermedad. Sin embargo, nosotros coincidimos con el criterio de Shefold et al.⁶⁰, grupo alemán que defiende la existencia de dos entidades diferentes: atrofia muscular por desuso –que provoca pérdida de masa muscular– y la miopatía de UCI (CIM) –responsable de una grave disfunción neuromuscular–. Así la atrofia muscular sería un hallazgo común a todos los pacientes encamados de forma prolongada. Ello no implica necesariamente disfunción de la contractilidad, ya que la fuerza muscular global depende de la masa muscular total y de la capacidad de generar fuerza por parte de las proteínas contráctiles (fuerza por área transversal muscular).

Un aspecto interesante en nuestro estudio es el hecho de que las biopsias musculares ciegas con aguja de Bergström siempre fueron realizadas en la zona distal del vasto externo del cuádriceps (sólo en una ocasión se obtuvo muestra en el músculo recto

anterior del abdomen). De las 61 biopsias realizadas, 51 mostraron pérdida de cabezas de miosina. En dos pacientes nunca hallamos PSA y en los 49 restantes sí. El cuádriceps no fibrilaba en 29 casos en el momento de la biopsia aunque sí fibriló alguno de los otros tres músculos explorados en distintas direcciones. La distribución parcheada y generalizada de la miopatía en todos los músculos esqueléticos puede explicar esta aparente paradoja. Por eso realizamos múltiples inserciones de aguja en al menos 4 músculos, aumentando así la sensibilidad del EMG como prueba de cribado.

2. ESTUDIOS DE MEMBRANA MUSCULAR: UNA CANALOPATÍA EXPLICARÍA LA DESPOLARIZACIÓN EN REPOSO

Con el EMG de aguja coaxial investigamos al menos cuatro músculos diferentes en reposo, con al menos tres inserciones de aguja en direcciones diferentes, buscando la presencia de fibrilación u ondas positivas. Es un método fácil, viable y mínimamente invasivo.

Con todo, nuestros resultados confirman que la presencia de PSA en el EMG de aguja coaxial en pacientes sedados, no colaboradores e incapaces de realizar fuerza muscular de forma voluntaria, es útil en el diagnóstico precoz de miopatía de la UCI como única prueba complementaria. Esto contrasta con aquellos autores^{9, 40, 114, 116} que defienden que la evaluación de los potenciales de unidad motora (PUM) durante la contracción voluntaria del músculo es necesaria para el diagnóstico definitivo; o aquellos⁸⁷ que la ven inútil porque no predice debilidad al despertar porque la clínica del paciente es desigual. La indicación de realizar un EMG únicamente antes del alta de UCI cuando el paciente colabora, como publican algunos autores, puede ayudar al diagnóstico definitivo y a discriminar entre CIM y CIP, aunque de forma tardía^{29, 60, 117}. Pero no resulta útil ni desde el punto de vista del manejo en la práctica clínica ni desde el

de la investigación. Además, el concepto más novedoso en la actualidad defiende que la causa principal de la debilidad del paciente crítico es la patología muscular, más frecuente y precoz que la patología axonal, como veremos más adelante^{6, 29-30, 117}.

Son ya numerosos los estudios que demuestran una disfunción de la membrana muscular en la miopatía de UCI^{29-30, 32, 72, 86, 89, 117}: se considera que existe inexcitabilidad muscular cuando una fibra no es capaz de generar un potencial de acción motor (PAM) mayor de 3 mV mediante estimulación muscular directa (EMD). Éste es un dato cuantitativo y no cualitativo, como la ratio de potencial de acción muscular tras estimulación de nervio y músculo que sugerían Rich et al¹¹⁸⁻¹¹⁹. Esta técnica requiere una gran experiencia para que los hallazgos sean fiables, material específico y tiempo considerable para su realización en una UCI donde además hay grandes interferencias y otras dificultades, por lo que su uso rutinario no está recomendado. Muchos de estos estudios hablan de este hallazgo asociado a la presencia de actividad patológica espontánea, que por el contrario es un método complementario sencillo y rápido que nosotros proponemos como diagnóstico de miopatía de UCI y prueba de *screening*.

Los trabajos de Rich et al.⁷²⁻⁷⁴ sugieren que la debilidad del paciente crítico se debe a una incapacidad de las fibras musculares para generar potenciales de acción (inexcitabilidad), independientemente de la disfunción nerviosa, debido a un impedimento en la inactivación rápida de los canales de sodio. Esto provoca un aumento del sodio intracelular, del potasio extracelular y que el potencial transmembrana de la célula en reposo esté reducido en aproximadamente 23mV (-66.3 ± 9.0 mV vs -89 ± 3.8 mV)¹²⁰. Esto es, que existe una despolarización de la membrana en reposo que explica la presencia de potenciales de fibrilación y ondas positivas en el EMG.

Lefaucheur et col.³⁰ publicaron en 2006 un estudio prospectivo en 30 pacientes de UCI y propusieron un algoritmo diagnóstico mediante el estudio de fibra muscular aislada (EMD) y estudios nerviosos (PAMC motor y PES sensitivo) que sugerían una alteración de la excitabilidad de membrana muscular como el principal hallazgo patológico, sin encontrar ninguna axonopatía motora primaria como única alteración en las exploraciones. Obtuvieron un 83% de procesos miopáticos predominantes como origen de la debilidad de UCI. El hecho especialmente relevante de este estudio es la posibilidad de diferenciar entre CIM y CIP en el paciente sedado, sin actividad muscular voluntaria. Sin embargo, una de sus principales limitaciones radica en la ausencia de biopsias musculares que confirmen el diagnóstico de miopatía de UCI. Encontraron PSA en el EMG en un 53% de los pacientes: un 50% de pacientes con patrón miopático en la EMD (13 de 26 músculos) vs un 34% en los patrones neuropáticos y normales (11 de 34 músculos), pero no especifican cómo realizaron los estudios de aguja coaxial. Además, se trata de un estudio tan laborioso y técnico que no resulta útil en el día a día de las exploraciones complementarias de UCI, por el elevado tiempo que requiere su realización y la complejidad del mismo. Sí puede servir para estudiar en profundidad la fisiopatología de esta entidad de cara a nuevas investigaciones, aunque los estudios no se hayan hecho, en todos los casos, desde los primeros días de ingreso.

Llama la atención que los diferentes estudios de fibra muscular realizados mediante estimulación muscular directa en pacientes de UCI demuestran una mayor implicación de procesos miopáticos respecto a los neuropáticos como causa de la debilidad del paciente de UCI^{29-30, 32, 34, 117}.

Es cierto que la PSA no está presente en todos los casos de miopatía de UCI. Por ejemplo cuando hay presencia de necrosis muscular, cuando se explora el

músculo tardíamente –tras unas semanas de la evolución en UCI– en que desaparece la PSA presente previamente (véase fig. 2 de Resultados), cuando existe un 100% de inexcitabilidad de la fibra muscular (velocidad de conducción de fibra muscular de 0 m/seg, no hay génesis ni conducción del potencial de acción) o simplemente porque la sensibilidad de la prueba no es del 100%.

Según algunos autores⁶¹ la presencia de fibrilación u ondas positivas no sirve para diferenciar neuropatía de miopatía. Probablemente no descarte la neuropatía, pero siempre confirma la presencia de miopatía, al menos en nuestra serie de pacientes. Otros⁹ proponen que la PSA se correlaciona con una denervación reciente del músculo, aunque probablemente no es la única explicación de éste hallazgo, ya que la alteración primaria del músculo también lo explica: Weber-Carstens¹¹⁷ argumenta que el trastorno de la excitabilidad de la membrana muscular de manera precoz (5º-11º día de ingreso) predice la PEC (ICUAW) y denota alteración primaria del músculo. Además, la etiopatogenia propuesta apunta a la existencia de un factor humoral que afecte tanto a nervios como a músculos de manera concomitante¹²¹. Probablemente los síndromes motores puros descritos clásicamente corresponden a una infravaloración de la afección muscular, con lo que deberían ser revisados los criterios diagnósticos propuestos y clasificación de la polineuropatía del paciente crítico.

3. ANÁLISIS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN MOTOR COMPUESTO (PAMC) DEL N. MEDIANO

El análisis de las curvas del potencial de acción motor compuesto en la PEC muestra una disminución de la amplitud y un aumento de la duración, con morfología de contornos suaves, sin signos de desincronización, con velocidades y latencias normales. Estos hallazgos descartan un trastorno de la mielina y con frecuencia

se han asociado a una degeneración axonal (número total de axones está reducido), si bien pudiera tratarse de una disfunción muscular.

En nuestra serie estos hallazgos se confirman: las amplitudes del PAMC son significativamente menores en aquellos pacientes que presentan PSA (3,3 mV) –inferior al límite de normalidad establecida de 4 mV– vs. controles, que presentan amplitudes de 5,1 mV (OR 0,74, $p < 0,001$). En ningún caso hemos podido constatar la ausencia completa de potenciales motores.

Latronico y los investigadores del grupo CRYMINE publicaron en 2007⁵⁸ que la disminución de la amplitud del PAMC del nervio peroneal por debajo de 2 desviaciones estándar (<2SD) del valor normal, llevada a cabo de forma seriada en los primeros días de ingreso, identifica a pacientes con PEC con 100% de sensibilidad y 67% de especificidad, con alto valor predictivo negativo, lo cual sirve de chequeo/*screening*. Sin embargo, nosotros rechazamos este método porque los pacientes ingresados en la UCI necesitan múltiples vías, líneas invasivas que pueden dificultar el acceso al lugar de estímulo o colocación de los electrodos de registro, tienen edemas en las extremidades y existen numerosas interferencias que dificultan el registro neurográfico y limitan la interpretación de los resultados.

La disminución de la amplitud del PAMC se explica tanto por la disfunción distal de axones (y en grado extremo la pérdida de fibras nerviosas) como por la alteración funcional de la membrana muscular.

En nuestra serie, los pacientes con miopatía también presentan un PAMC prolongado de manera significativa con respecto a los pacientes sin miopatía: duración de 6,2 mseg vs 5,6 mseg de mediana ($p < 0,001$), siendo la máxima duración hasta 12,9 mseg. Además es llamativa la evolución temporal: de la normalidad inicial, el PAMC se alarga pero tiende a normalizarse hacia el final del ingreso. Este patrón temporal ha sido publicado con anterioridad^{29, 91}. La duración del

CMAP está incrementada por una prolongación de la fase negativa del PAMC. Las primeras reseñas que asociaban este hallazgo a miopatía se publicaron en 1997⁹¹. En 2004, Park et al.⁹⁰, constataron diferencias significativas en la duración del PAMC (hasta un 300% del valor normal) y sugirieron este parámetro como característico de CIM y diferencial con respecto a la CIP. Sin embargo otros trabajos y razonamientos no han podido confirmar esta teoría⁸⁹, aunque reconocen que la miopatía es mucho más frecuente que la neuropatía en el paciente crítico³⁴ al igual que nosotros y que la razón puede deberse a mecanismos que afecten la excitabilidad de la membrana: enlentecimiento de la velocidad de conducción de membrana muscular por dificultad o bloqueo de ciertos canales iónicos regulados por voltaje. Allen y col.²⁹ han demostrado que durante la fase aguda de CIM hay disminución de la velocidad de conducción de la membrana muscular e incluso bloqueos de la conducción, que se correlaciona con aumento de la duración del PAMC, con un grado severo de PEC y con la evolución de la clínica.

No hemos podido establecer un punto de corte, ni en la amplitud ni en la duración del PAMC, que nos sirviese de referencia para aproximarnos al diagnóstico de miopatía de UCI, ya que el tamaño de la muestra de nuestra serie no es lo suficientemente grande y el área bajo la curva ROC es pequeña.

Según se expone en los resultados, las latencias y velocidades de los PAMC demuestran que no hay una afectación de la mielina. Entre los dos grupos hay una mínima diferencia significativa en las latencias pero ambas se mueven en valores normales: 3,8 para pacientes con CIM y 3,7 en los controles. Estadísticamente también hay diferencias ($p < 0,01$) en las velocidades de conducción del PAMC: 55,3 m/seg en pacientes vs 56,7 m/seg en controles. Sin embargo, los números absolutos son muy similares y están dentro del rango de normalidad de las guías de referencia.

4. ANÁLISIS DEL POTENCIAL EVOCADO O POTENCIAL DE ACCIÓN SENSITIVO (PES) RADIAL

De manera similar a los que ocurre con las velocidades del PAMC, nuestros pacientes presentan una amplitud del potencial sensitivo significativamente menor que los controles: 11,2 mV vs 13,5 mV respectivamente ($p < 0,005$). Sin embargo, los valores absolutos son considerados como normales en las guías internacionales. Hemos investigado tanto nervio sural como radial, pero es éste último el que hemos analizado por ser más accesible y fiable a la hora de interpretar resultados.

Los estudios de conducción sensitiva son la clave en el diagnóstico diferencial entre neuropatía, miopatía y polineuropatía en muchas publicaciones^{3,9}: Se asume que el descenso en la amplitud o incluso desaparición del PES tiene como única justificación la alteración axonal, ya que el músculo no tiene influencia. Pero el edema de las extremidades, catéteres, apósitos, monitorización, interferencias del aparataje en UCI, etc. dificultan la interpretación del registro de los PES.

Además, según argumenta Trojaborg en 2006⁸⁹, la ausencia de PES en el registro puede ser causada por disfunción de canales de sodio y no traduce necesariamente una degeneración axonal o polineuropatía del paciente crítico.

5. MOMENTO DE INICIO E INCIDENCIA DE PSA

La mitad de los pacientes que fibrilaron lo hicieron durante la primera semana de ingreso, el 75% de ellos antes del 12º día. Incluso 6 pacientes presentaban PSA al primer día de evolución. En 2 pacientes, el inicio de fibrilación ocurrió más allá de la tercera semana, pero no tenemos registro de si fue debido a un empeoramiento clínico en ese momento o no. Estos resultados concuerdan con publicaciones recientes que sugieren

que la alteración muscular ocurre de manera precoz tras la enfermedad crítica^{29, 117, 122}, relacionado con el estado de inexcitabilidad del músculo previo a la aparición de los cambios estructurales en la biopsia muscular que originan la debilidad.

Cada vez más, las hipótesis que tratan de dar explicación a la fisiopatología de este fenómeno se centran en que el estado pro-inflamatorio inicial de la sepsis desencadena una alteración funcional y posteriormente estructural de nervios y músculo (fallo bioenergético)^{31, 122}. Esto es debido a que las alteraciones en el EMG en pacientes sedados son descritas en fases precoces de la patología crítica. Como se ha manifestado previamente, algunos investigadores apuntan a la existencia de un factor humoral que afecte tanto a nervios como a músculos de manera concomitante¹²¹.

Uno de los estudios que más precozmente reseña la aparición de CIP la sitúa entre el segundo y el quinto día de evolución⁹², otros, en cambio, la sitúan al tercero²⁶. En el estudio italiano multicéntrico CRIMINE, las primeras alteraciones se inician, de media, al sexto día. En todos estos estudios, se diagnostica el inicio de CIP por la disminución patológica de la amplitud del potencial motor, y no mediante la desaparición total los potenciales motores y sensitivos en el EMG, como es nuestro caso.

De momento parece que la secuencia temporal *trastorno funcional > cambio estructural > debilidad muscular* coincide en el tiempo, aunque los mecanismos fisiopatológicos no son del todo conocidos.

Hasta la fecha no existe un consenso internacional en nomenclatura ni en criterios diagnósticos de esta entidad y, al no ser uniformes, la incidencia y la prevalencia publicada por diferentes grupos varía considerablemente. Según una revisión publicada recientemente¹²³, la prevalencia de CIM y/o CIP es del 46% (intervalo de confianza del 95%, 43-49%), tras evaluar 1421 pacientes de 24 estudios diferentes

escogidos con criterios de sepsis, fallo multiorgánico o estancia prolongada en UCI. Sólo 6 de los 24 estudios revisados explicitaban datos para discriminar adecuadamente entre CIM, CIP y asociación de ambas. La mediana de prevalencia de todos ellos fue de 57% (rangos entre 9 y 87%). En nuestra serie de pacientes con SOFA > 6, hemos encontrado una incidencia de CIM aún mayor, del 61%, similar a la publicada en estudios previos.

Deberían establecerse criterios diagnósticos sencillos y universales para poder comparar los diversos estudios y precisar cuándo ambas alteraciones se asocian. Cabe resaltar que la práctica de biopsia muscular no es rutinaria en la mayoría de las publicaciones, con lo que el diagnóstico de CIM puede estar subestimado.

6. FACTORES ASOCIADOS O DE RIESGO

En consonancia con lo descrito previamente, los factores de riesgo que hemos identificado en el análisis univariante son la gravedad misma del paciente, la presencia de shock y shock séptico, la presencia de fallo respiratorio y fallo hemodinámico.

El desarrollo de miopatía se asocia de forma significativa con la gravedad del paciente al ingreso (escalas de SOFA y APACHE II): cuanto más grave está el paciente, antes aparece la fibrilación. Bednarik et col.³⁷ encontraron que tanto el SOFA al ingreso y durante la primera semana como la duración del SIRS en ese periodo predicen el desarrollo de polineuropatía en un 80%. Es decir, un paciente con SIRS que perdura y con fallo severo de varios órganos tiene un elevado riesgo de desarrollar una parálisis del enfermo crítico.

Continúa habiendo controversia acerca de la influencia de los corticoides y los relajantes musculares en el desarrollo de la miopatía de UCI, ya sea en su administración aislada o en asociación. Para ambos tipos de fármaco hemos analizado las dosis totales

recibidas durante el ingreso y las dosis recibidas previamente (dosis previas) a la aparición de miopatía en cada paciente o antes del día 11 de evolución en los controles (corte aleatorio en el percentil 75 de aparición de la miopatía).

Es bien conocida la miopatía corticoidea desencadenada tras administración de altas dosis de metilprednisolona^{20, 124}, frecuente en casos de asma grave que requieren intubación y afortunadamente un fenómeno cada vez más raro en la UCI. Estudios recientes de autores como Steiberg¹²⁵ han reportado que las dosis de corticoides (metilprednisolona) recibidas en el SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto) sí aumentaban el riesgo de desarrollar CIM/CIP, aunque no la desencadenan. De Jonghe et al.³³ en 2002 también encontraron asociación estadística entre la administración de corticoides y el desarrollo de miopatía en una población no seleccionada de una UCI médica, aunque no necesariamente una relación causal ya que las dosis acumuladas eran similares en ambos pacientes. Otros muchos autores no han encontrado asociación causal³¹, incluso sostienen que la acción deletérea es dosis-dependiente¹⁵.

En nuestra serie, un 56% de nuestros pacientes han recibido corticoides, de manera precoz, durante una semana aproximadamente, con una dosis equivalente media de 1.325 mg de hidrocortisona. Las únicas diferencias significativas entre los grupos de nuestra serie han sido:

- a) el total de días que han recibido hidrocortisona, 9 vs 2, lo que se explica porque también hay más pacientes con shock séptico en el grupo de miopatía (la única indicación para recibirla de forma prolongada es la recomendada por la *Surviving Sepsis Campaign* en relación a la relativa insuficiencia suprarrenal de la sepsis¹¹³), y
- b) el uso de metilprednisolona, que ha sido más extendido en el grupo sin miopatía (9 vs 13 pacientes).

Por lo demás, ni las dosis recibidas antes de la aparición de miopatía o del día 11 de evolución (en aquellos que no presentaban fibrilación), ni las dosis totales, ni los días que han recibido metilprednisolona difieren de manera significativa. Por lo tanto, no podemos afirmar que el uso de corticoides sea un factor de riesgo para el desarrollo de miopatía de UCI.

Con respecto a los bloqueantes neuromusculares (BNM) no podemos afirmar con rotundidad que sean factor de riesgo de miopatía de UCI. Han recibido BNM un 70% de los pacientes. Si bien encontramos diferencias significativas en la dosis total recibida, siendo mayor en los pacientes con miopatía, no hay diferencias al analizar la dosis previa (DE95 previa), por tanto no podemos afirmar que haya causalidad. Además, los pacientes sin miopatía han recibido el tratamiento de forma más precoz que los que sí la desarrollan. Esto puede explicarse porque aquellos que están más graves, sobre todo de función respiratoria, están más tiempo ingresados y requieren curarizante en más ocasiones que aquellos que lo necesitan al principio pero se recuperan antes y no llegan a tener fibrilación en el EMG.

Al igual que en nuestra serie, tres estudios prospectivos relevantes que han analizado esta asociación no han podido demostrar causalidad: Bednarik³⁷ en 2005, Weber-Carstens¹⁵ y Papazian¹⁷ en 2010. Este último estudió la infusión continua de *cisatracurio* durante 48h en el SDRA precoz y no encontró más pacientes con debilidad al despertar (sólo se basaron diagnóstico clínico con escala de MRC).

Al analizar la administración conjunta de corticoides y relajantes musculares previos, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, es decir, el efecto de los BNM no está modificado por el efecto de los corticoides y viceversa (probabilidad de la interacción: p 0,53). Obtenemos resultados similares al mirar dosis previas de BNM ajustadas por dosis de

corticoides y escalas de gravedad. Estos resultados contrastan con estudios defienden la tesis de que la administración de corticoides aumenta su efecto deletéreo cuando existe una denervación farmacológica o anatómica, como la degeneración axonal^{33, 88}. Hay que tener en cuenta que de los 43 casos que recibieron ambos fármacos, 28 tuvieron PSA en el EMG y 15 no. Es posible que la muestra sea pequeña para este análisis estadístico.

Esta asociación largamente reportada en la literatura no está exenta de críticas, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos y series de casos y asumen la clínica de debilidad del paciente como único método diagnóstico de neuromiopatía del enfermo crítico y además hay factores de confusión (grado de sepsis y FMO, asociación con corticoides...) que han podido llevar a conclusiones erróneas.

Hacen falta más estudios que ayuden a precisar el papel deletéreo de estos dos tratamientos, ya que tampoco se ha demostrado que la no administración de éstos lleve a un menor diagnóstico de PEC en los pacientes de UCI. Es decir, el potencial beneficio de no usar estos fármacos no está demostrado y, sin embargo, en el momento de su administración sí que resultan de elevada utilidad.

7. CONSECUENCIAS DE DESARROLLAR MIOPATÍA DE UCI

Las consecuencias de desarrollar miopatía de la UCI, obviamente, tienen relación con la falta de fuerza muscular. Así pues, de manera muy significativa, requieren más días de ventilación mecánica (23 vs 9 días) y más días de destete del respirador (11 vs 2). Esto hace que la estancia en UCI casi se duplique en estos pacientes: 25 vs 14 días de ingreso, y por tanto con unos costes económicos significativamente

mayores respecto a los pacientes que no la desarrollan, como se explica en estudios previos^{18, 126}. La estancia en UCI prolongada en 11 días de media representa un coste asociado al desarrollo de miopatía de 13.662 € (1242 €/día ingreso) de promedio para cada paciente. Estos resultados son similares a los publicados en otros estudios prospectivos^{33, 127}.

En aquellos pacientes que sobreviven, la recuperación de la fuerza muscular a 5/5 medida mediante la escala MRC (total 28 pacientes), se produce antes (2,5 vs 32 días tras el alta de UCI) en aquellos pacientes sin miopatía. También recuperan antes la autonomía funcional medida mediante la escala Barthel: 30 vs 60 días tras el alta de UCI, aunque no hay diferencias significativas en los 39 pacientes analizados al mes, 3 meses y 6 meses del alta de UCI, probablemente por el escaso tamaño de la muestra. Aún así, creemos que es importante diferenciar la existencia de neuropatía vs miopatía porque el pronóstico es diferente, como resalta Schefold⁶⁰ en su revisión de 2010. A pesar de eso, otros autores³⁷ no señalan la utilidad de hacer este diagnóstico diferencial porque lo consideran difícil metodológicamente y asocian ambas alteraciones como un continuum, una alteración más de un órgano dentro del fallo multiorgánico en la sepsis.

La mortalidad global de la serie ha sido menor de la predicha por las escalas de gravedad, un 27%. En nuestra serie, el análisis univariante muestra una mayor mortalidad en el grupo con miopatía (34% vs 15%, p 0,04), pero también estaban significativamente más graves según la escala APACHE II (22 vs 16, $p < 0,001$), con lo que no podemos afirmar que la presencia miopatía aumenta o es factor de riesgo para la mortalidad. Sí que se asociaron a mayor mortalidad, en un análisis multivariante posterior, el enolismo previo, SOFA > 9 y APACHE II > 19.

**CONCLUSIONS /
CONCLUSIONES /
CONCLUSIONS**



This Doctoral Thesis work «Electromyographic pattern as an early diagnostic method of ICU myopathy» has been carried out in order to detect an early clinical marker that identifies the beginning and the presence of critical illness myopathy (CIM), to be able to deepen the study of its pathophysiology, risk factors and management in daily clinical practice in patients admitted to ICU.

Based on the results obtained in this prospective, observational study, we present the following conclusions:

- 1.** The presence of pathological spontaneous activity, as of fibrillation potentials and positive sharp waves, in the study with coaxial needle EMG is the earliest and easiest marker to detect critical illness myopathy, a simple additional clinical trial and in high yield.
- 2.** The incidence of CIM in patients under mechanical ventilation and multiple organ failure (SOFA index ≥ 6) is 61%.
- 3.** Such myopathy begins, in 50% of cases, during the first 7 days of admission to the ICU and in 84%, during the first two weeks.
- 4.** Administration of neuromuscular blocking agents, steroids or both at the same time are not significantly associated with the development of CIM.
- 5.** CIM development increases the time of mechanical ventilation in 14 days. Moreover, they require a time of weaning from the respirator 5.5 times greater than those who do not suffer from it (11 days vs. 2). This results in an extension of the length of stay in the ICU, which is increased in 11 days in the group of patients with myopathy, and logically increases economic costs.

El presente trabajo de Tesis Doctoral «Patrón electromiográfico como método diagnóstico precoz de la miopatía de UCI» se ha llevado a cabo con el objetivo de detectar un marcador clínico precoz que identifique el inicio y la presencia de la miopatía de la UCI, para poder profundizar en el estudio de su fisiopatología, factores de riesgo y manejo en la práctica clínica diaria de los pacientes ingresados en UCI.

En base a los resultados obtenidos en este estudio observacional prospectivo, se presentan las siguientes conclusiones:

- 1.** La presencia de actividad espontánea patológica en forma de fibrilación y ondas positivas en el estudio electromiográfico con aguja coaxial es el marcador más precoz y fácil para la detección de la miopatía de la UCI, una prueba clínica complementaria sencilla y con alto rendimiento.
- 2.** La incidencia de miopatía de UCI en pacientes bajo ventilación mecánica y con fallo multiorgánico (índice de SOFA \geq 6) es del 61%.
- 3.** Dicha miopatía se inicia, en el 50% de los casos, durante los primeros 7 días de ingreso en la UCI y, en el 84%, durante las dos primeras semanas.
- 4.** La administración de relajantes musculares, de corticoides o de ambos a la vez, no se asocia de forma estadísticamente significativa al desarrollo de la miopatía de la UCI.
- 5.** El desarrollo de la miopatía de la UCI incrementa el tiempo de ventilación mecánica en 14 días. Por otra parte, requieren un tiempo de destete del respirador 5,5 veces mayor que aquellos que no la padecen (11 días vs. 2 días). Esto supone una prolongación del tiempo de estancia media en la UCI, que se ve incrementado en 11 días en el grupo con miopatía, y lógicamente un aumento de los costes económicos.

El present treball de Tesi Doctoral «Patró electromiogràfic com a mètode diagnòstic precoç de la miopatia d'UCI» s'ha dut a terme amb l'objectiu de detectar un marcador clínic precoç que identifiqui l'inici i la presència de la miopatia de la UCI, per poder aprofundir en l'estudi de la seva fisiopatologia, factors de risc i maneig en la pràctica clínica diària dels pacients ingressats en UCI.

Sobre la base dels resultats obtinguts en aquest estudi observacional prospectiu, es presenten les següents conclusions:

- 1.** La presència d'activitat espontània patològica en forma de fibril·lació i ones positives en l'estudi electromiogràfic amb agulla coaxial és el marcador més precoç i fàcil per a la detecció de la miopatia de la UCI, una prova clínica complementària senzilla i amb alt rendiment.
- 2.** La incidència de miopatia d'UCI en pacients sota ventilació mecànica i amb fallada multiorgànica (índex de SOFA ≥ 6) és del 61%.
- 3.** Aquesta miopatia s'inicia, en el 50% dels casos, durant els primers 7 dies d'ingrés en la UCI i, en el 84%, durant les dues primeres setmanes.
- 4.** L'administració de relaxants musculars, de corticoides o de tots dos alhora, no s'associa de forma estadísticament significativa al desenvolupament de la miopatia de la UCI.
- 5.** El desenvolupament de la miopatia de la UCI incrementa el temps de ventilació mecànica en 14 dies. D'altra banda, requereixen un temps de retirada del respirador 5,5 vegades major que aquells que no la pateixen (11 dies vs. 2 dies). Això suposa una prolongació del temps d'estada mitjana en la UCI, que es veu incrementat en 11 dies en el grup amb miopatia, i lògicament un augment dels costos.

XII

**APLICABILIDAD Y
LÍNEAS DE FUTURO**



El presente trabajo apoya la teoría de otros autores que afirman que la miopatía de UCI es mucho más frecuente que la neuropatía –sobrevalorada hasta la fecha– y que probablemente se trate de un fallo orgánico más dentro del fallo multiorgánico debido a que el músculo es fuente de energía necesaria para órganos más vitales.

Apoya también los trabajos que sugieren que esta alteración se inicia en fases tempranas de la enfermedad crítica, sobre todo sepsis de diferentes orígenes.

Desde esta premisa, se abren nuevas líneas de investigación que profundicen en la fisiopatología y mecanismos desencadenantes y factores de riesgo, para poder lograr en un futuro controlar dichos

factores y evitar el desarrollo de esta alteración o limitar y minimizar su desarrollo.

El diagnóstico precoz es una herramienta útil para el clínico en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, como el protocolo de destete del respirador, la realización de traqueotomía, el inicio de rehabilitación motora y respiratoria precoz, etc. Si el EMG de aguja coaxial se utiliza de forma rutinaria, sería una prueba de cribado que permitirá seleccionar los pacientes (población diana) en quienes estas prácticas resulten más idóneas de cara a minimizar la morbilidad y quizá la mortalidad. Podría incluirse en los protocolos hospitalarios de asistencia al paciente crítico y ser un marcador de calidad, un ítem más de seguridad del paciente crítico.

XIII

**ÍNDICE DE TABLAS
Y FIGURAS**



FIGURAS

Figura 1: Esquema de la organización del músculo	39
Figura 2: Fotografía de una imagen del músculo al microscopio electrónico.....	40
Figura 3: Esquema del filamento grueso y molécula de miosina	40
Figura 4: Esquema del filamento fino	41
Figura 5: Fotografía de la visión al microscopio óptico de una sección transversal de fibras musculares	43
Figura 6: Esquema de la ultra-estructura de la placa motora de la unión neuromuscular	44
Figura 7: Esquema del funcionamiento de la unión neuromuscular	45
Figura 8: Esquema que representa el mecanismo de la contracción muscular.....	46
Figura 9: Esquema de la exploración del nervio mediano motor	50
Figura 10: Registro electromiográfico de la respuesta motora evocada (PAMC).....	51
Figura 11: Registro electromiográfico de la respuesta evocada sensitiva (PES).....	52
Figura 12: Imágenes de actividad patológica espontánea en la exploración muscular con aguja coaxial en el EMG	53
Figura 13: Fotografía del aparato portátil de EMG.....	76
Figura 14: Fotografía de la realización de EMG con aguja coaxial	76
Figura 15: Fotografías de a) potenciales de fibrilación muscular y b) ondas positivas	77
Figura 16: Fotografía del potencial evocado sensitivo (PES) hallado en un paciente	77
Figura 17: Fotografías de a) la realización de neurografía motora mediante estímulo eléctrico del nervio mediano y b) potencial de acción motor compuesto (PAMC)	78
Figura 18: Fotografía de la secuencia en la realización de biopsia muscular de cuádriceps	79
Figura 19: Esquema de la metodología del estudio.....	81
Figura 20: Índice de Barthel	87
Figura 21: Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra de los 100 pacientes estudiados	93
Figura 22: Diagrama de columnas que representa el periodo de detección de PSA en el EMG	95
Figura 23: Gráfica que muestra la evolución a lo largo del tiempo del parámetro «máxima fibrilación»	95
Figura 24: Diagrama box-plot que muestra la distribución de la amplitud del PAMC en los dos grupos de pacientes.....	97

Figura 25: Diagrama box-plot que muestra la distribución de la duración del PAMC en los dos grupos de pacientes.....	97
Figura 26: Amplitud del potencial de acción motor compuesto (PAMC). Representación gráfica de las medias de las amplitudes en intervalos de siete días consecutivos.....	98
Figura 27: Duración del PAMC. Representación gráfica de las medias de las duraciones en intervalos de siete días consecutivos	98
Figura 28: Box-plot de la distribución de la latencia del PAMC por grupos de pacientes: con y sin PSA en el EMG.....	99
Figura 29: Box-plot de la distribución de la velocidad del PAMC por grupos de pacientes: con y sin PSA en el EMG.....	99
Figura 30: Amplitud de potencial evocado sensitivo (PES).....	100
Figura 31: Diagrama de columnas que ilustra los hallazgos descritos en las biopsias musculares y número de pacientes que los presentaban	100
Figura 32: Imagen al microscopio electrónico de un músculo con pérdida de filamentos gruesos y desorganización de la estructura normal	101
Figura 33: Vista al microscopio óptico de un músculo que presenta pérdida de actividad de ATPasa con tinción a pH 9,4.....	101
Figura 34: Fotografía al microscopio óptico de un corte de músculo esquelético, teñido con hematoxilina-eosina, que muestra necrosis de algunas fibras musculares.....	101
Figuras 35 y 36: Diagramas de box-plot que muestran la distribución de los índices de gravedad SOFA y APACHE II según la presencia o ausencia de alteraciones en el EMG	104
Figura 37: Representación box-plot de las dosis previas (GC PREVIOS) de corticoides administradas.....	107
Figuras 38 y 39: Diagramas de box-plot de de la influencia de los relajantes musculares sobre la aparición de la miopatía de UCI.....	109
Figura 40: Gráfico que muestra las OR estimadas y el intervalo de confianza 95% de la influencia de la administración conjunta de corticoides y relajantes musculares sobre la aparición de alteraciones electromiográficas.....	110
Figura 41: Gráfico que muestra las OR estimadas y el intervalo de confianza 95% del análisis de la influencia de la administración conjunta de BNM y GC ajustados por gravedad del paciente.....	111
Figura 42, 43 y 44: Diagramas de box-plot que muestran las diferencias entre ambos grupos, respectivamente, en los días de estancia en UCI, en la duración de ventilación mecánica y en los días de destete de la ventilación mecánica (weaning).....	112
Figura 45: Diagrama de box-plot que muestra las diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo requerido para recuperar una fuerza normal 5/5 en la escala MRC	113

Figura 46: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta recuperar Barthel de 100 según la presencia o ausencia de PSA en el electromiograma.....	114
Figura 47: Curvas de Kaplan-Meier que describen la supervivencia de los pacientes en función del índice de gravedad SOFA	115
Figura 48: Curvas de Kaplan-Meier que describen la supervivencia de los pacientes en función del índice de gravedad APACHE II	116

TABLAS

Tabla 1: Características histoquímica, de tinción, estructura y funciones de las fibras musculares esqueléticas tipo 1 y 2.....	42
Tabla 2: Tabla de dosis equivalentes de corticoides, en miligramos	81
Tabla 3: Sistema SOFA de valoración de disfunción de órganos en la sepsis	83
Tabla 4: Escala APACHE II para la evaluación fisiológica aguda y crónica.....	85
Tabla 5: Escala MPM II-24h.....	85
Tabla 6: Escala MRC para la valoración de la fuerza muscular	86
Tabla 7: Motivos de ingreso en UCI agrupados por origen de la patología	94
Tabla 8: Análisis descriptivo de los índices de gravedad al ingreso en los 100 pacientes de la serie.....	94
Tabla 9: Detalle de los diagnósticos al alta de los pacientes de la muestra	94
Tabla 10: Valores analíticos de rutina en sangre al ingreso en la UCI	94
Tabla 11: Valores de glucosa en sangre (en mg/dL) en la población: analizados en el momento de ingreso, valor máximo registrado y valor promedio de glucosa durante el ingreso	94
Tabla 12: Valores de CK (creatin kinasa) en sangre (en U/L) según el momento de la determinación: al ingreso, valor máximo durante la estancia y día en que se registró el valor máximo.....	94
Tabla 13: Análisis descriptivo de los hallazgos con el electromiograma de aguja en los 6 primeros EMG consecutivos y el número n de exploraciones analizadas	96
Tabla 14: Análisis comparativo de la amplitud y duración motoras del nervio mediano entre el grupo con PSA y el grupo control.	96
Tabla 15: Análisis descriptivo univariante de la distribución de los hallazgos anatomopatológicos en ambos grupos, con y sin PSA en el EMG.....	102
Tabla 16: Análisis comparativo de la presencia de actividad patológica espontánea (PSA en el EMG) y la presencia o no de pérdida de filamentos de miosina en la anatomía patológica de la primera biopsia.....	102
Tabla 17: Análisis estadístico del índice de concordancia Kappa	102
Tabla 18: Análisis descriptivo univariante de las características demográficas y el motivo global de ingreso.....	103
Tabla 19: Análisis descriptivo univariante mediante la prueba de Chi-cuadrado (o la de Fisher cuando los efectivos esperados eran insuficientes) de la asociación entre la presencia de PSA y motivos de ingreso en UCI y desarrollo de complicaciones durante el ingreso.....	103

Tabla 20: Análisis univariante mediante Chi-cuadrado del día en que aparece la miopatía según la presencia o ausencia de estos diagnósticos.....	104
Tabla 21: Análisis descriptivo univariante de las escalas de gravedad en función de la presencia o no de PSA en el EMG	104
Tabla 22: Análisis univariante del riesgo relativo (RR) que supone la puntuación en las escalas de gravedad MPMII 24h, SOFA y APACHE II sobre el momento de aparición de PSA.....	105
Tabla 23: Análisis descriptivo univariante de los parámetros bioquímicos en sangre.....	105
Tabla 24: Análisis multivariante mediante regresión de Cox.....	106
Tabla 25: Detalle del uso de corticoides en la cohorte estudiada	106
Tabla 26: Distribución de las dosis de glucocorticoides (GC) recogidas en la población a estudio	107
Tabla 27: Análisis descriptivo univariante de las dosis totales de corticoides (GCTOTAL) administradas a ambos grupos.....	107
Tabla 28: Análisis descriptivo univariante de las dosis de corticoides previas a la aparición de PSA o al día 11 de ingreso en aquellos con EMG normal (GC PREVIOS) administradas a cada grupo	107
Tabla 29: Distribución de las dosis de bloqueantes neuromusculares	108
Tabla 30: Análisis descriptivo univariante de las dosis totales de BNM (DE95 TOTAL, en mg/Kg) administradas a ambos grupos.....	108
Tabla 31: Análisis descriptivo univariante de las dosis previas de BNM (DE95 PREVIA) administradas a ambos grupos.....	109
Tabla 32: Análisis mediante regresión logística de la influencia de asociación de corticoides y relajantes previas sobre la aparición de alteraciones electromiográficas.....	110
Tabla 33: Análisis mediante regresión logística de la interacción de fármacos y escalas de gravedad. Ajuste por dosis y estado clínico del paciente.....	111
Tabla 34: Análisis descriptivo univariante de los días de ventilación mecánica (VM), días de ingreso en UCI (estancia) y días de destete de la VM en función de la presencia o no de PSA en el EMG	112
Tabla 35: Análisis descriptivo univariante del día en que alcanzan fuerza normal según la escala MRC entre los grupos control y con alteración del EMG	113
Tabla 36: Análisis descriptivo univariante del día en que alcanzan una puntuación de 100 en la escala Barthel entre los grupos control y con alteración del EMG	114
Tabla 37: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala MPM II al ingreso, dicotomizada en su mediana	115
Tabla 38: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala SOFA al ingreso, dicotomizada en su mediana.....	115
Tabla 39: Análisis multivariante de mortalidad mediante regresión de Cox centrada en la escala APACHE II al ingreso, dicotomizada en su mediana	116

XIV

BIBLIOGRAFÍA



1. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977;2:615.
2. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-31.
3. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
4. Puthuchery Z, Harridge S, Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care: wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med* 2010;38:S676-82.
5. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.
6. Koch S, Spuler S, Deja M, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:287-93.
7. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:838-41.
8. Farmer JC HJ, Griffiths RD. ICU-acquired weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium, March 2009. *Critical Care Medicine* 2009;37.
9. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37:S299-308.
10. Hermans G, Schrooten M, Van Damme P, et al. Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: a retrospective study. *Crit Care* 2009;13:R5.
11. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
12. Ross RJ, Rodriguez-Arnan J, Bentham J, Coakley JH. The role of insulin, growth hormone and IGF-I as anabolic agents in the critically ill. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S54-7.
13. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:480-9.
14. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991;14:1131-9.
15. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R119.
16. Pérez-Moltó H, Vitoria-Rubio S, Sarmiento-Martinez X, Coll Canti J, Ojanguren I, Klamburg Pujol J. Muscular relaxants and critical illness myopathy. *Intensive Care Medicine* 2011;37:159.
17. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
18. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998;21:610-7.
19. Hinds CJ, Nagendran K, Honauer M, Coakley JH. Muscle relaxants in intensive care patients. *Crit Care Med* 1993;21:1403-5.

20. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005;31:157-61.
21. Klatt EC, ed. Robbins y Cotran. Atlas de anatomía patológica: Elsevier; 2007.
22. Guth L, Samaha FJ. Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle. *Exp Neurol* 1969;25:138-52.
23. Brooke MH, Kaiser KK. Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *J Histochem Cytochem* 1970;18:670-2.
24. E. Gutiérrez-Rivas MJ, J. Pardo, M. Romero, ed. Manual de electromiografía clínica (2ª ED.): Ergon; 2007.
25. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
26. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006;67:1421-5.
27. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
28. Farmer JC HJ, Griffiths RD. ICU-acquired weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium. *Crit Care Med* 2009;37.
29. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve* 2008;37:14-22.
30. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:500-6.
31. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-82.
32. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003;29:1505-14.
33. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859-67.
34. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1586-93.
35. John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. Medical Research Council. *Int J Rehabil Res* 1984;7:173-81.
36. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:2281-6.
37. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005;252:343-51.
38. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
39. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008;118:175-81.
40. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:126-32.

41. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37:S309-15.
42. Ochala J, Ahlbeck K, Radell PJ, Eriksson LI, Larsson L. Factors underlying the early limb muscle weakness in acute quadriplegic myopathy using an experimental ICU porcine model. *PLoS One* 2011;6:e20876.
43. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
44. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
45. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48.
46. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, Holland P. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987;10:428-38.
47. Massa R, Carpenter S, Holland P, Karpati G. Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve* 1992;15:1290-8.
48. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.
49. Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:403-9.
50. Friedrich O, Fink RH, Hund E. Understanding critical illness myopathy: approaching the pathomechanism. *J Nutr* 2005;135:1813S-7S.
51. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327-35.
52. Ochala J, Renaud G, Llano Diez M, et al. Diaphragm muscle weakness in an experimental porcine intensive care unit model. *PLoS One* 2011;6:e20558.
53. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:626-32.
54. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007;35:139-45.
55. Thomsen GE, Snow GL, Rodriguez L, Hopkins RO. Patients with respiratory failure increase ambulation after transfer to an intensive care unit where early activity is a priority. *Crit Care Med* 2008;36:1119-24.
56. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-43.
57. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
58. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11:R11.
59. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004;364:545-8.

60. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010;1:147-57.
61. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
62. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998;24:801-7.
63. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, et al. Necrotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol* 1991;164:307-14.
64. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 2009;119:1150-8.
65. Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129:2461-70.
66. Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:931-7.
67. Nevieri R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:191-5.
68. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 2009;37:S354-67.
69. Kraner SD, Wang Q, Novak KR, et al. Upregulation of the CaV 1.1-ryanodine receptor complex in a rat model of critical illness myopathy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1384-91.
70. Ochala J, Gustafson AM, Diez ML, et al. Preferential skeletal muscle myosin loss in response to mechanical silencing in a novel rat intensive care unit model: underlying mechanisms. *J Physiol* 2011;589:2007-26.
71. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
72. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003;547:555-66.
73. Rich MM, Pinter MJ. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 2001;50:26-33.
74. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 1998;43:171-9.
75. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Bird SJ. Muscle inexcitability in patients with reversible paralysis following steroids and neuromuscular blockade. *Muscle Nerve* 1998;21:1231-2.
76. Filatov GN, Rich MM. Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2004;559:813-20.
77. Rossignol B, Gueret G, Pennec JP, et al. Effects of chronic sepsis on the voltage-gated sodium channel in isolated rat muscle fibers. *Crit Care Med* 2007;35:351-7.
78. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:165-77, x.

79. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain* 2010;133:2838-44.
80. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979;29:100-6.
81. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, McClelland P, Palmer TE, Bone JM. Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:507-17.
82. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:2544-7.
83. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996;24:1328-33.
84. Fernandez-Lorente J, Esteban A, Salinero E, Traba A, Prieto J, Palencia E. [Critical illness myopathy. Neurophysiological and muscular biopsy assessment in 33 patients]. *Rev Neurol* 2010;50:718-26.
85. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, Hinds CJ. Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med* 1993;19:323-8.
86. Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, et al. Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane. *Crit Care Med* 2012;40:647-50.
87. Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:717-23.
88. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996;40:645-54.
89. Trojaborg W. Electrophysiologic techniques in critical illness-associated weakness. *J Neurol Sci* 2006;242:83-5.
90. Park EJ, Nishida T, Sufit RL, Minieka MM. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy: report of nine cases. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004;5:176-83.
91. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 11-1997. A 51-year-old man with chronic obstructive pulmonary disease and generalized muscle weakness. *N Engl J Med* 1997;336:1079-88.
92. Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997;20:696-701.
93. Lacomis D. Neuromuscular weakness related to critical illness. © 2013 UpToDate, Inc, 2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-weakness-related-to-critical-illness?source=search_result&selectedTitle=1~150#H7.
94. 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* 2009:CD006832.
95. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2009;37:S391-7.

96. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
97. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995;11:428-32.
98. Hall JB, Schweickert W, Kress JP. Role of analgesics, sedatives, neuromuscular blockers, and delirium. *Crit Care Med* 2009;37:S416-21.
99. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
100. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
101. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. *Respir Care* 2011;56:181-9.
102. de Seze M, Petit H, Wiart L, et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000;43:61-9.
103. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
104. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45. : Her Majesty's Stationery Office, London; 1981.
105. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993;270:2478-86.
106. Moore EW, Hunter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth* 2001;87:912-25.
107. Pineiro Corrales G, Olivera Fernandez R, Guindel Jimenez C. [Drug administration in patients with enteral tube nutrition]. *Nutr Hosp* 2006;21 Suppl 4:1-216.
108. Fleiss JL, Cohen, J., and Everitt, B. S. . Large-Sample Standard Errors of Kappa and Weighted Kappa *Psychological Bulletin* 1969;72 323–7.
109. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
110. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med* 1988;16:470-7.
111. SERRANO-HERNÁNDEZ N, GARCÍA DE LORENZO-MATEOS, A., MORA-QUINTERO, M.L., FEDRIANI-GORRÍA, J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), y a las 48 horas (MPM II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI*. *Med intensiva* 2000;24:49-60.
112. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.

113. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
114. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000;23:1785-8.
115. I. López de Ullibarri Galparsoro SPF. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. In: *Cad Aten Primaria*. 24/09/2001 ed: Fundación Atención Primaria de Galicia; 1999:169-71.
116. De Jonghe B, Finfer S. Critical illness neuromyopathy: from risk factors to prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:424-5.
117. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, et al. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med* 2009;37:2632-7.
118. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46:731-6.
119. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997;20:665-73.
120. Cunningham JN, Jr., Carter NW, Rector FC, Jr., Seldin DW. Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients. *J Clin Invest* 1971;50:49-59.
121. Friedrich O, Hund E, Weber C, Hacke W, Fink RH. Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle. *J Neurol* 2004;251:53-65.
122. Latronico N, Shehu I, Guarneri B. Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med* 2009;37:S316-20.
123. 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;33:1876-91.
124. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:517-9.
125. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
126. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:2007-15.
127. Garcia Lizana F, Manzano Alonso JL, Gonzalez Santana B, Fuentes Esteban J, Saavedra Santana P. [Survival and quality of life of patients with multiple organ failure one year after leaving an intensive care unit]. *Med Clin (Barc)* 2000;114 Suppl 3:99-103.

