

Departament de Cirurgia /Universitat Autònoma de Barcelona.

Autora: Sara Vitoria Rubio.

**Título: Miopatía y Polineuropatía en el paciente crítico. Estudio
PEC: parálisis del enfermo crítico.**

Directores: Dr. J. Coll i Cantí, Dr. H. Pérez Moltó, Dr. B. Oller Sales.

Trabajo de Investigación, Convocatoria de Septiembre de 2010.

ÍNDICE

1. Introducción y revisión bibliográfica
 - Métodos diagnósticos
 - Diagnóstico clínico
 - Diagnóstico anatomopatológico
 - Diagnóstico electrofisiológico
 - Factores predisponentes
2. Hipótesis
3. Objetivos del Trabajo
4. Material y Métodos
 - 4.1 Selección de pacientes
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de exclusión
 - 4.2 Diseño y variables estudiadas
 - 4.3 Recogida de datos
 - 4.4 Evaluación de los resultados
5. Resultados
 - 5.1 Población a estudio: descripción de la muestra
 - 5.2 Electromiografía
 - Miopatía de la UCI
 - Polineuropatía de la UCI
 - 5.3 Anatomía Patológica
 - 5.4 El momento de inicio de la miopatía
 - 5.5 Consecuencias de la miopatía en la evolución de los pacientes
 - Estancia media en UCI
 - Tiempo de ventilación mecánica
 - Ventilación mecánica y mortalidad
 - Destete del respirador
 - Coste sanitario
 - 5.6 Factores que influyen en la mortalidad
 - 5.7 Parámetros bioquímicos
 - 5.8 Factores predisponentes
 - 5.9 Factores predictivos
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BILIOGRÁFICA (ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA)

La parálisis del enfermo crítico (PEC) es una condición que se presenta en los pacientes ingresados en la UCI y que desarrollan una tetraparesia o tetraplejía debido a una miopatía y/o polineuropatía, conocidas como Miopatía del enfermo crítico (CIM, del acrónimo inglés Critical Illness Myopathy) y Polineuropatía del enfermo crítico (CIP, acrónimo de Critical Illness Polyneuropathy). Estos acrónimos son los más aceptados por la comunidad internacional, dentro de los muchos nombres que se han propuesto para esta patología (1, 2).

Hasta la actualidad, la detección de este problema sólo se podía hacer cuando al intentar despertar al paciente, y una vez descartadas otras causas de insuficiencia respiratoria, se observaba una incapacidad para mantener la ventilación de forma autónoma y una debilidad muscular en grado variable, que puede llevar incluso a la tetraplejía. Por el momento no existe un método establecido de detección para la PEC mientras el paciente este bajo sedación y ventilación asistida.

La incidencia de esta entidad es variable según diversos autores, pero la mayoría la sitúan entre el 10 y el 80% de los pacientes críticos ingresados en UCI (3, 4), dependiendo de la gravedad de éstos, de los criterios diagnósticos utilizados y del momento en que se realiza el estudio.

Tampoco se ha establecido con claridad cuál o cuáles son los factores predisponentes para padecer una CIM o CIP. Hay mucha controversia acerca de si los corticoides solos o en asociación a relajantes musculares favorecen la aparición de CIM (5). Sí se ha establecido que los malos controles de glucemia favorecen la aparición de CIP (6, 7).

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) que la afectación muscular (semanas), aunque depende del grado de desarrollo de CIM / CIP (4). Esta condición también se ha relacionado, de manera inconstante, con un aumento de la mortalidad hospitalaria. Una prolongada estancia en UCI, 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 PEC (8).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico clínico:

En la exploración clínica de la PEC, cuando el paciente está despierto, se observa una debilidad muscular de intensidad variable en las cuatro extremidades y en los músculos respiratorios, los reflejos musculares profundos (RMP) suelen estar disminuidos o abolidos, aunque también se pueden encontrar conservados, el reflejo cutáneo-plantar es indiferente o flexor. En cambio, normalmente los músculos faciales no se ven afectados y los pares craneales están respetados.

La valoración de la debilidad muscular en los pacientes ingresados en la UCI tiene la dificultad que éstos se hallan bajo los efectos de la sedación y que para utilizar métodos semicuantitativos de la fuerza (Escala MRC) (9) 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 de detección clínico para la miopatía de la UCI que nos permita identificar en qué momento se inicia el trastorno.

ESCALA MRC

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

Diagnóstico anatomopatológico de miopatía:

El "gold" estándar para el diagnóstico de miopatía es la biopsia muscular y su análisis mediante microscopía óptica y electrónica. Su diagnóstico se establece a partir de un patrón anatomopatológico característico que es la pérdida de filamentos gruesos de miosina que se observa en la microscopía electrónica (10, 11). La Clasificación de Hund divide la afectación muscular en cuatro apartados según el tipo de alteración anatomopatológica, cada uno de grado leve a grave: pérdida de filamentos gruesos (miosina), necrosis muscular, presencia de fibras anguladas y atrofia de los filamentos tipo 2 (12, 13).

Existen únicamente 5 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 (14-18).

La biopsia de nervio periférico muestra una degeneración axonal distal primaria pura, sin desmielinización, de nervios sensitivos y motores (19). 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.

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 para el diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad. En algunos pacientes con CIM se ha encontrado que la Estimulación Muscular Directa no produce potencial de acción muscular, indicando que hay una inexcitabilidad de la membrana celular del músculo en estos pacientes.

FACTORES PREDISPONENTES

Entre las causas que se asocian a una miopatía / polineuropatía, se ha observado claramente que los niveles de glucemia elevados en los enfermos críticos predisponen a la polineuropatía y que el control estricto del nivel de glucosa en sangre, mediante terapia insulínica intensiva, en los pacientes de UCI disminuye la incidencia de CIP (6, 7).

La asociación con otros factores frecuentemente investigados (como la administración de corticoides, relajantes musculares, estados carenciales, etc.) son motivo de controversia entre distintos autores (20).

Existe sin embargo, un modelo experimental de miopatía de la UCI en ratones (21, 22) a los que se administran corticoides a dosis elevadas en el contexto de un músculo denervado mediante el uso de relajantes musculares que demuestra la aparición de miopatía.

Lo que sí se sabe es que aquellos pacientes con SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), fallo multiorgánico (FMO), sepsis y estancias largas en la UCI son factores que claramente influyen en el desarrollo de la miopatía de la UCI (23).

2. HIPÓTESIS

La parálisis del enfermo crítico es una patología que tiene una incidencia alta en los pacientes ingresados en la UCI con fallo multiorgánico.

Probablemente la miopatía se desarrolle en las fases iniciales de la estancia en la UCI y, para su detección, la programación de estudios electromiográficos seriados sería un método de detección precoz de la miopatía, que se confirmaría a través de la biopsia muscular.

El desarrollo de miopatía y/o neuropatía del paciente crítico tiene repercusiones importantes: un aumento de la estancia media en la UCI, un aumento del tiempo de ventilación mecánica y, por tanto, un incremento significativo de los costes sanitarios en dichos pacientes.

3. OBJETIVOS DEL TRABAJO

- I. Hallar un método clínico de detección precoz de la miopatía del paciente crítico a través del EMG.
- II. Determinar mediante estudio prospectivo cuál es la incidencia de PEC en pacientes con fallo multiorgánico (Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA, ≥ 6).
- III. Determinar en qué momento se inicia la afectación muscular (miopatía) o del nervio periférico (neuropatía) en un paciente crítico.
- IV. Determinar las consecuencias de que un paciente desarrolle una PEC: Tiempo de destete de ventilación mecánica, estancia media en UCI, influencia en la mortalidad y en los costes sanitarios.
- V. Identificar posibles factores asociados al desarrollo de miopatía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Selección de pacientes:

a) Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Índice de gravedad SOFA ≥ 6 (Sepsis-related Organ Failure Assessment)
- Intubados y sometidos a ventilación mecánica.

b) Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que previamente al ingreso en la UCI estuvieran inmóviles o tuvieran cualquier patología neuromuscular documentada (Guillain Barre, lesión medular, miopatía, miastenia etc.)
- Pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico
- Aquellos con lesión intracraneal de mal pronóstico funcional (de cara a un seguimiento de la recuperación funcional y valorar las repercusiones a largo plazo).

Los pacientes serán identificados en la sesión diaria de UCI donde se explican los ingresos del día previo. Una vez seleccionados, se solicita consentimiento informado delegado para la inclusión en el estudio. El estudio está aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro. Este proyecto está financiado por la Beca PI-61510 de la Fundació-Marató-TV3 para el Estudio PEC. PI: Dr. Jaume Coll i Cantí.

4.2 Diseño y Variables estudiadas:

a) Estudio electrofisiológico mediante electromiografía (aparato portátil de EMG MEDELEC Synergy de dos canales) que incluye:

- Estudio con aguja coaxial de los músculos deltoides, biceps, cuádriceps, tibial anterior y gemelo con el fin de detectar patrones patológicos en reposo.
- Estudio neurográfico sensitivo de los nervios sural y radial
- Estudio neurográfico motor de los nervios ciático poplíteo interno (CPI), ciático poplíteo externo (CPE), mediano y cubital.
- Estimulación repetitiva para descartar y/o identificar actividad residual de relajantes musculares en aquellos pacientes que hayan recibido éste tratamiento.

- Si no se obtenían respuestas motoras en la electroneurografía se procedió a un estímulo directo del músculo 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.

Dichos estudios se realizan durante la primera semana de ingreso (tiempo 0) y posteriormente con una periodicidad regular (cada 7-10 días) desde el día de ingreso y hasta el momento del alta o éxitus.

Se valoró la aparición de cualquier señal patológica en el estudio con aguja coaxial. En concreto se buscó la existencia de actividad espontánea patológica en forma de fibrilación, ondas positivas o descargas de alta frecuencia. También se valoró si existía o no inexcitabilidad muscular.

Se identificó al paciente con polineuropatía cuando desaparecieron todos los potenciales evocados sensitivos y motores en las respectivas neurografías.

b) Exploración clínica dirigida: RMP, balance muscular y nivel de fuerza mediante la escala MRC, determinación del nivel de trigger (flujo de aire en ml/min) que es capaz de movilizar el paciente gracias al software incorporado en el respirador, etc... Además se valoran las escalas de gravedad SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) y APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) de manera secuencial.

c) Analíticas diarias de rutina en la UCI (con especial énfasis en PCR, CK, GPT, función renal, glicemia, proteínas, iones y gasometrías).

Las CK (creatin kinasa) es una enzima expresada por varios tejidos celulares. Se analiza en sangre la CK-3 (MM), con ambas subunidades procedentes del músculo estriado esquelético. Esta enzima cataliza la conversión de creatinina para crear ADP (adenosin difosfato) y fosfocreatinina, como fuente energética celular. 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.

d) Ventilación mecánica: registramos el estado y modalidad ventilatorias, día de inicio del destete de ventilación mecánica y día de extubación definitiva.

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

El tiempo de estancia en UCI fue igualmente registrado para así poder objetivar el impacto de esta enfermedad sobre el incremento de los costes económicos que lógicamente se derivan.

e) Estudio anatomopatológico: En el momento en que una alteración del EMG fue detectada, se practicaron biopsias musculares del cuádriceps mediante aguja de Bergström para su posterior estudio anatomopatológico (histología convencional y microscopía electrónica). 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.

En las biopsias se valoró si había o no pérdida de filamentos de miosina mediante microscopía electrónica. En la microscopía óptica se valoró la presencia de fibras anguladas, atrofia de fibras y presencia de fibras necróticas.

f) Estudio demográfico: análisis del sexo del paciente, motivo de ingreso, complicaciones durante el ingreso, infecciones, tratamientos, etc... para identificar posibles factores predisponentes.

4.3 Recogida de datos:

Los datos se almacenaron en una base de datos Excel que posteriormente fueron analizados con el programa SPSS.

El análisis univariante de las variables y su relación con las complicaciones fueron realizadas mediante los test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test de t de Student para variables cuantitativas. La valoración de la supervivencia se hizo con curva de Kaplan-Meier. Para evitar factores de confusión, en determinadas variables estudiadas se ha aplicado un análisis multivariante mediante el estudio de regresión lineal múltiple.

4.4 Evaluación de los resultados:

Al terminar el estudio se analizaron los resultados por el método de regresión logística múltiple y análisis de comparación de medias de los valores a los tiempos de estudio (día 0, 7, 14...) mediante métodos no paramétricos (U-Mann Withney).

5. RESULTADOS

5.1 POBLACIÓN A ESTUDIO: DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante un periodo de dos años se han estudiado datos de 85 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. 26 de ellos fueron excluidos por fallecimiento o alta dentro de la primera semana de ingreso y 6 pacientes más por haber rechazado en un segundo tiempo el consentimiento informado una vez iniciado el estudio. Finalmente se han podido reclutar 59 pacientes que lo han completado.

En la siguiente tabla se exponen los datos descriptivos de la muestra:

43 hombres y 16 mujeres. De los cuales murieron 21 (36%). El cálculo teórico de mortalidad según la fórmula $[Logit = -3,517 + (Apache II) * 0,146 + Diagnostic category weigh Predicted Death Rate = eLogit / (1 + eLogit)]$, basada en la puntuación del índice de gravedad APACHE II, es de 40.8 %. Por tanto, en nuestra serie es ligeramente inferior, 4 puntos por debajo de la mortalidad esperada.

Estadística descriptiva

<i>Parámetro</i>	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Desv. típ.</i>
Edad	59	19	84	60,12	16,6
Índice masa corporal (IMC)	59	20,86	56,01	28,25	5,8
SOFA	59	6	20	11,00	3,7
APACHE II	59	6	50	21,56	8,9
Días estancia en UCI	59	8	97	31,24	20,8
Días Ventilación Mecánica	59	7	92	18,5	9,5
Tiempo weaning	38	1	30	8,08	8,2
Exitus	21				

Estadística Resumen Resultados

<i>Parámetro</i>	<i>Miopatía (37)</i>	<i>Neuropatía (4)</i>	<i>Normal (22)</i>	<i>Signif.</i>
Sexo (hombre/mujer)	26/11	3/1	17/5	n.s.
Traumatológicos	5	1	1	n.s.
Cirugía abdominal	15	2	7	n.s.
Neoplasia	5	2	6	n.s.
Shock séptico	21	3	14	n.s.
Días ventilación mecánica	11-92	9-34	7-30	p<0,01
Tiempo medio de weaning	13	0	3	p<0,01
Días estancia en UCI	19,7 ± 10	12-41	37,8 ± 22	p<0,01
APACHE II	6-50	21-38	10-38	n.s.
SOFA	6-20	15-20	6-20	n.s.
CK	12-596	51-372	5-170	n.s.

5.2 ELECTROMIOGRAFÍA

En total se han llevado a cabo más de 1300 procedimientos electromiográficos.

Miopatía de la UCI

A lo largo de todos los estudios electromiográficos realizados de manera seriada, la primera alteración que pudimos detectar fue la aparición de potenciales de actividad espontánea en forma de fibrilación u ondas positivas.

Los demás patrones patológicos encontrados (irritabilidad, fasciculación y ondas de alta frecuencia) no son constantes, frecuentes o significativos.

La incidencia de potenciales de actividad espontánea en nuestra serie fue de un 63% (37 /59). En 30 de éstos pacientes se pudo practicar una biopsia muscular.

Polineuropatía de la UCI

El diagnóstico de polineuropatía, según los criterios descritos en material y métodos, se constató en 5 pacientes. Uno de ellos probablemente ya presentaba polineuropatía de base, debido a que era un enólico con hepatopatía conocida; el resto la desarrolló durante su estancia en la UCI.

En nuestra serie, la incidencia de polineuropatía fue del 7% (4/59, excluido el paciente que de entrada ya no tenía potenciales motores ni sensitivos). Todos estos pacientes además tenían una miopatía de acuerdo con los resultados del EMG y de la biopsia muscular.

Se realizó una Estimulación Muscular Directa (EMD) en los casos en los que no existía potencial motor evocado y el paciente había recibido relajantes musculares o existía duda de la acción residual de éstos. En ningún paciente detectamos falta de excitabilidad muscular por estímulo eléctrico muscular directo.

Por otra parte, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) fueron inferiores al 6% (normalidad entre 5 y 7,2%, según los valores de referencia del laboratorio de nuestro hospital), debido al control estricto de la glicemia que se lleva a cabo en la UCI mediante tratamiento con insulina subcutánea o endovenosa.

Cabe destacar que el 100% los pacientes diagnosticados de polineuropatía de la UCI (CIP) fallecieron durante su evolución en UCI.

EMG	resultados
Fibrilación (CIM)	37 / 59 (63%)
Polineuropatía (CIP)	4 / 59 (7%)
Normal	22 / 59 (37%)
Inexcitabilidad muscular en EMS	0 / 10 (0%)
Exitus en CIM	14 / 37 (38%)
Exitus en CIP	4 / 4 (100%)
Exitus en No CIM / No CIP	7 / 22 (32%)

5.3 ANATOMIA PATOLÓGICA

En total se han realizado 38 biopsias musculares. En 7 pacientes no se pudo realizar biopsia muscular a causa de alteraciones de la coagulación o plaquetopenia.

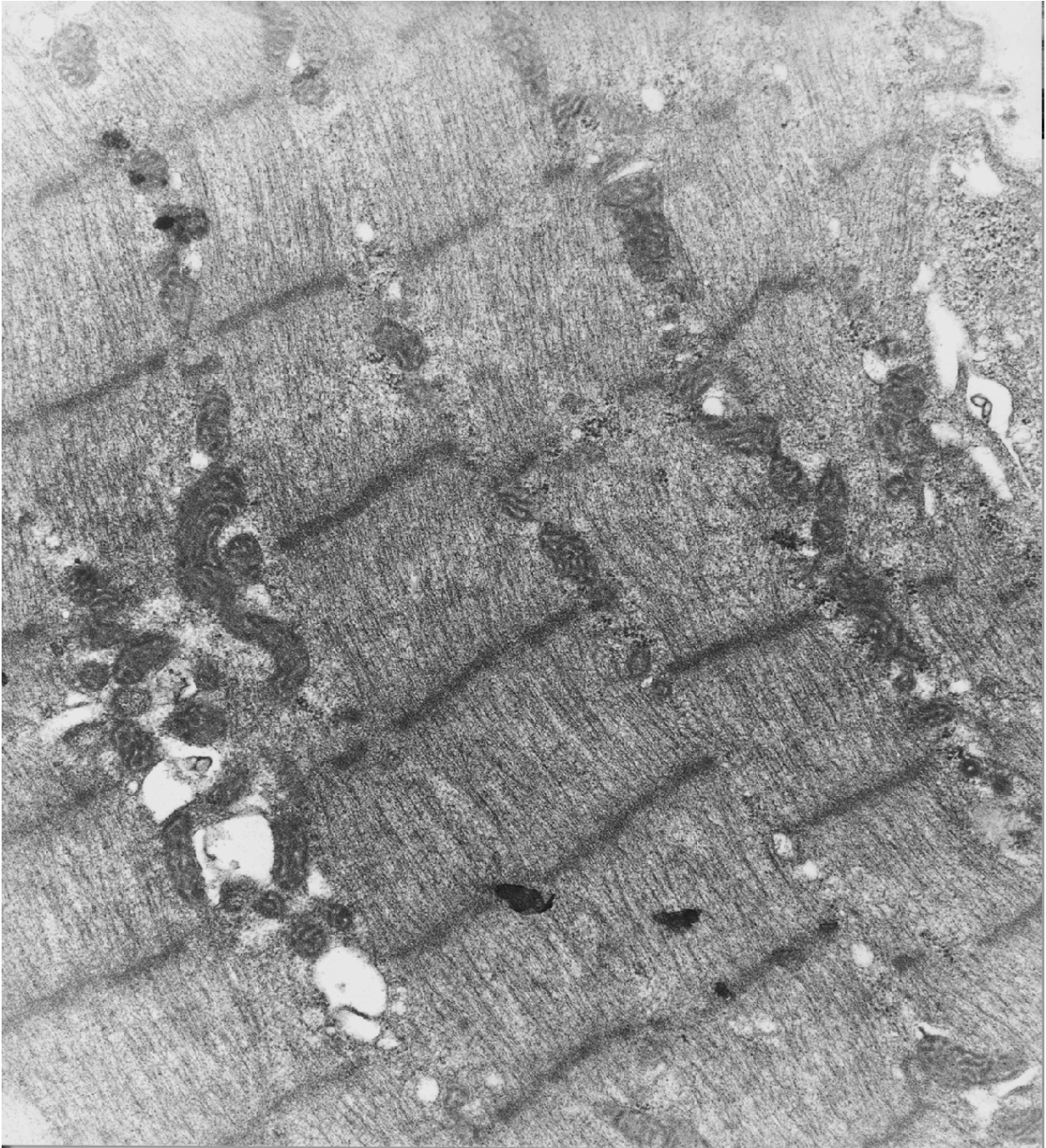
Biopsia muscular:

De los 37 pacientes en los que en el estudio EMG se detectó la presencia de actividad espontánea patológica, en 30 se pudo practicar una biopsia muscular. En todos ellos, mediante el estudio con microscopía electrónica se halló una pérdida de filamentos gruesos de miosina.

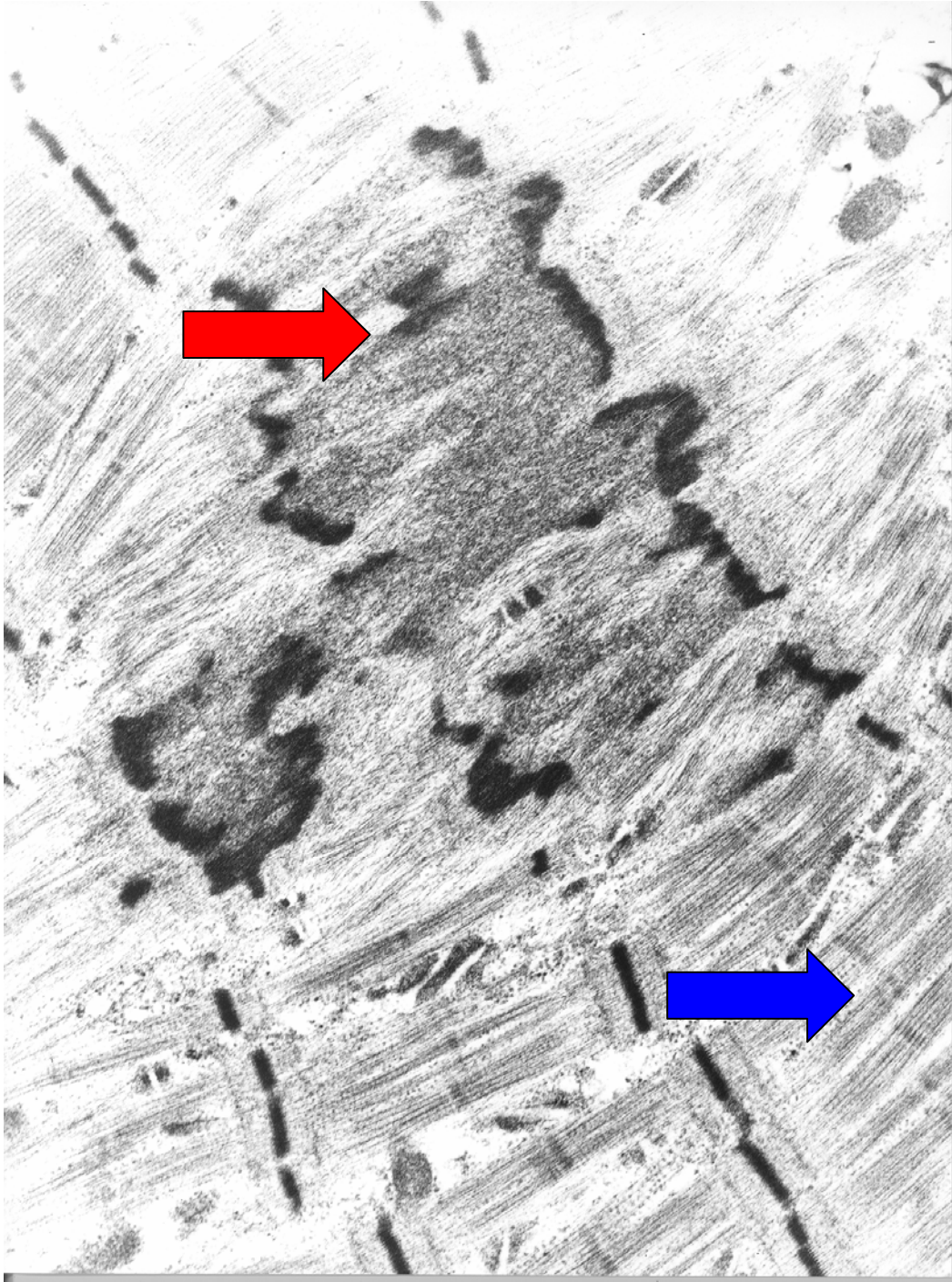
En pacientes con patología quirúrgica se pudo practicar más de una biopsia muscular: la primera aprovechando el acto quirúrgico y otra posterior cuando las alteraciones electromiográficas eran muy intensas.

- En la biopsia inicial se detectó la desaparición de los filamentos de miosina, pero sin desorganización estructural del sarcómero (IMAGEN A).

- Cuando las alteraciones en el EMG eran muy intensas (muy abundante fibrilación y ondas positivas) se observó que, además de la pérdida de filamentos gruesos de miosina, el sarcómero aparecía totalmente desorganizado (IMAGEN B Y C)



En esta IMAGEN A mostramos un corte longitudinal de músculo esquelético humano observado al microscopio electrónico. Se observa la pérdida de filamentos de miosina gruesos en todos los Sarcómeros pero sin desalineamiento ni ruptura de de las bandas Z .



IMÁGEN B: se muestra una de las biopsias obtenidas de un paciente que presentaba fibrilación en los primeros días de ingreso. Se trata de un corte longitudinal de músculo esquelético visto al microscopio electrónico (x 20.000). Obsérvese la pérdida de filamentos gruesos de miosina con desalineamiento de las líneas Z (Flecha roja). En otra parte de la biopsia se observa como aún se conserva parte de de los filamentos gruesos (Flecha azul).

En otros casos la pérdida de filamentos gruesos es más sutil, como se puede ver en la siguiente *IMAGEN C*, con zonas del músculo que conservan los filamentos con otras en que no, pero sin ruptura de las bandas Z; la flecha azul muestra zona con conservación filamentos gruesos y la flecha roja, zona en donde han desaparecido.

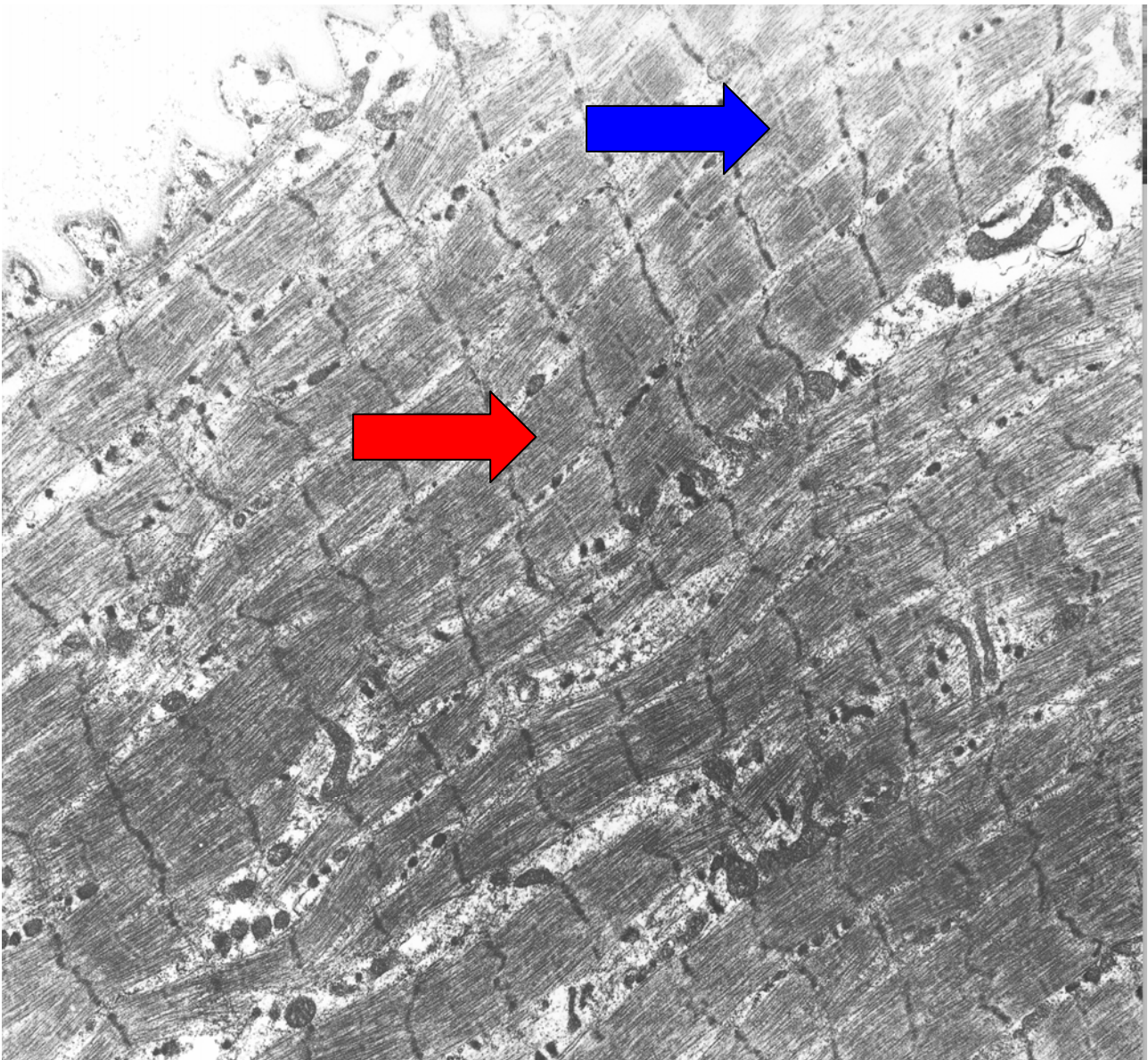


Imagen C

En 22 pacientes no se halló ningún criterio de CIM en el EMG y en 3 de ellos se practicó una biopsia muscular durante la segunda semana de ingreso en la UCI. El estudio de estas muestras no detectó las alteraciones anatomopatológicas típicas de la miopatía de la UCI, sino que la biopsia muscular fue normal.

La diferencia en los resultados obtenidos (presencia de fibrilación sí/no según la biopsia muscular) resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$) mediante el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

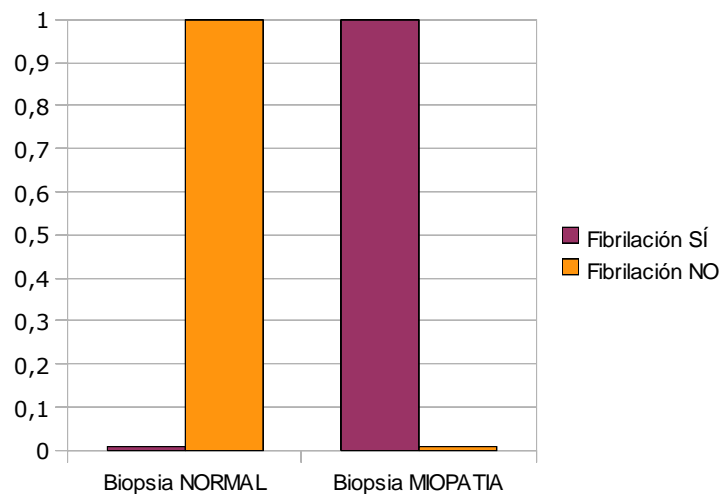


Figura 1: Representación gráfica del % de pacientes que presentan fibrilación y los que no en función de la biopsia muscular normal o diagnóstica de miopatía.

En 6 pacientes, además hallamos presencia de fibras necróticas en la biopsia muscular (ver apartado 5.6: Factores que influyen en la mortalidad)

5.4 EL MOMENTO DE INICIO DE MIOPATÍA

De acuerdo con los criterios diagnósticos descritos en "Material y Métodos", la miopatía de la UCI aparece alrededor del 10º día de evolución del ingreso en la UCI, con mediana a los 9 días. Es decir, en el 50% de los pacientes la miopatía aparece en los primeros 9 días, pero puede aparecer entre el primer día de ingreso (mínimo) y hasta el día 32 (máximo).

En la siguiente figura 1 se puede observar el día de aparición de la miopatía/fibrilación sobre el conjunto de pacientes. En ordenadas 1 significa 100% de los pacientes con miopatía.

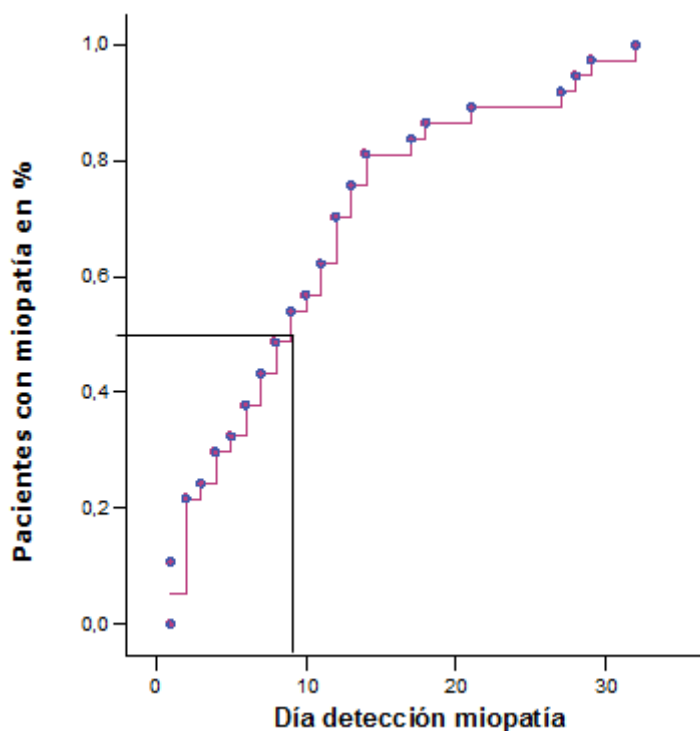


FIGURA 2: Día de aparición de la miopatía sobre el total de pacientes, en base a la aparición de fibrilación en el EMG. En el 50% de los pacientes aparece antes del día 9.

5.5 CONSECUENCIAS DE LA MIOPATÍA EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

Los 4 pacientes con polineuropatía están incluidos en el grupo con miopatía, ya que todos ellos desarrollaron ambas afecciones: neuronal y muscular.

a) Estancia en UCI

El tiempo de estancia media para los pacientes sin miopatía fue de $19,7 \pm 10$ días (mediana 14), mientras que para el grupo con miopatía la estancia fue de $37,8 \pm 22$ días (mediana 35). Así pues los pacientes con miopatía de la UCI tienen una estancia media superior en 21 días (comparación de medianas). Mediante análisis estadístico, dichas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

En el siguiente gráfico se muestra el tiempo de ingreso en la UCI, en días, en función de si el paciente tenía o no una miopatía.

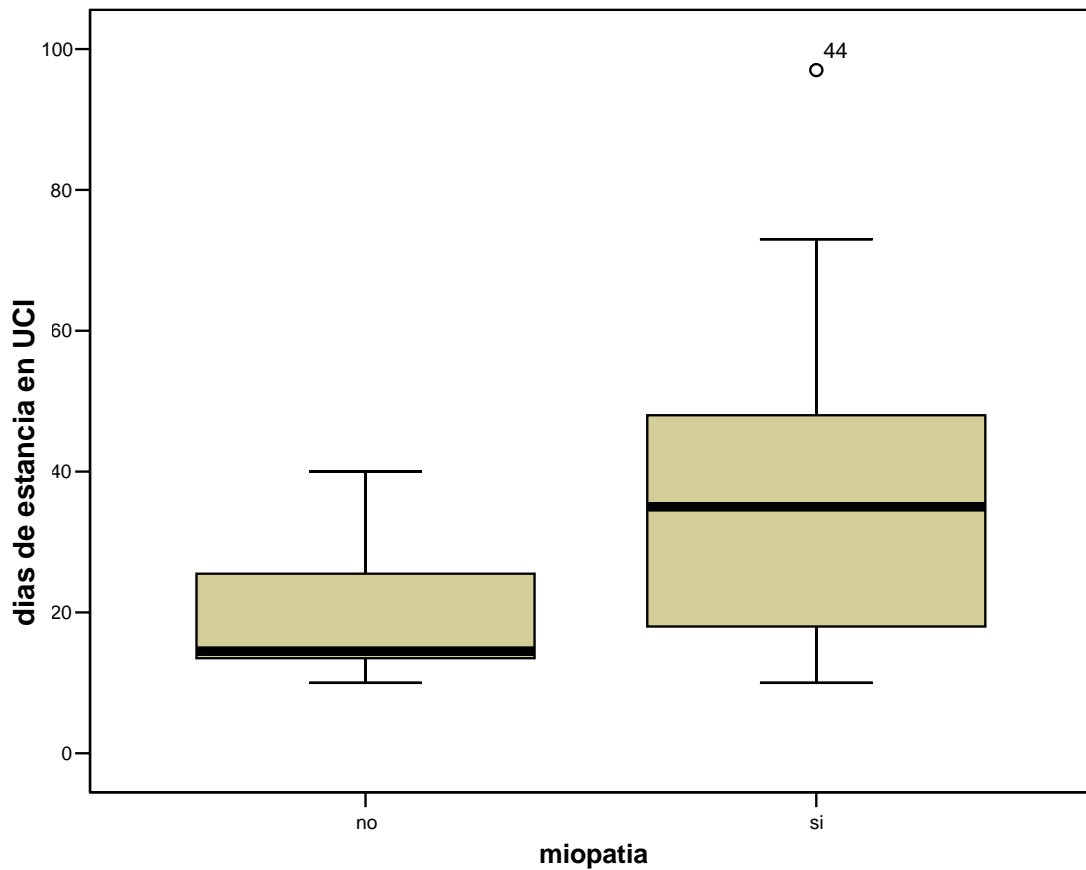


FIGURA 3. Box plot en dónde se expresa la estancia media de ingreso en la UCI según el grupo de pacientes padeciera o no miopatía de la UCI.

b) Tiempo de ventilación mecánica

En la siguiente figura se muestra el tiempo de ventilación mecánica del grupo de pacientes que presentaron miopatía frente a los que no. El tiempo medio de ventilación mecánica para los pacientes que no presentaron miopatía fue de 11,5 (7-30) días frente a los 31,6 días de los pacientes con miopatía (11-92). La mediana fue de 9 días para el primer grupo y de 28 para los pacientes con miopatía ($p < 0.01$).

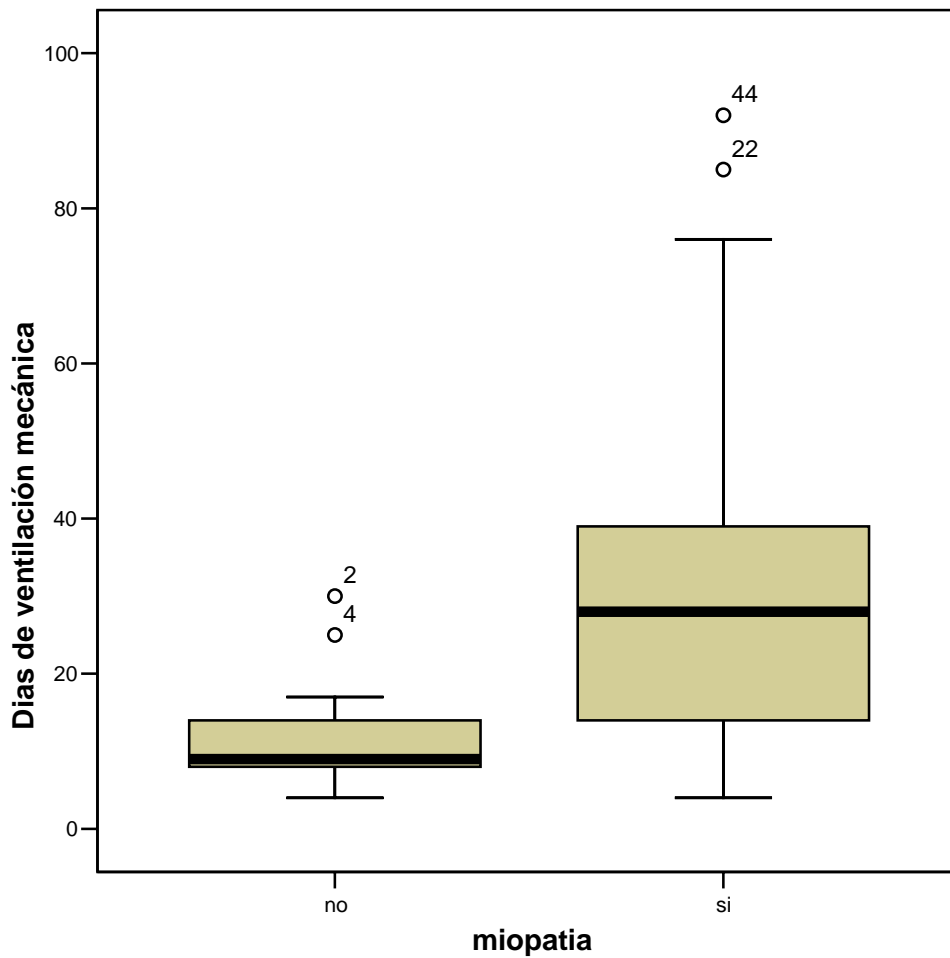


FIGURA 4: Box plot en dónde se representan los días de ventilación mecánica en función de si los pacientes presentaban o no miopatía del enfermo crítico.

En el siguiente gráfico (figura 5) se observa la curva de Kaplan-Meier que describe el momento de finalización de la ventilación mecánica en función de si los pacientes padecían o no una miopatía del enfermo crítico. Todos aquellos que no tenían miopatía (fencidos o no) terminaron la ventilación mecánica en los 30 primeros días. En los pacientes con miopatía el máximo tiempo de ventilación mecánica fue de 92 días. Al observar las pendientes de las curvas, vemos que la pendiente es claramente menor en el grupo con miopatía. Esta diferencia refleja la influencia que el desarrollo de miopatía ejerce sobre la dependencia de la ventilación mecánica y que ambos grupos no son superponibles, que su evolución es diferente.

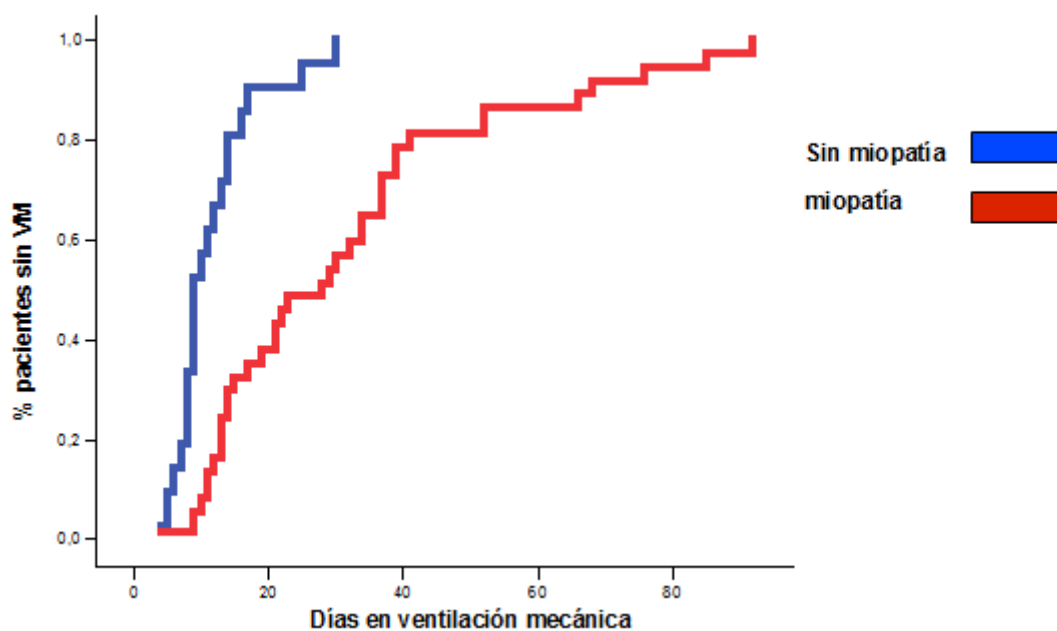


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier que relaciona miopatía sí/no con tiempo de ventilación mecánica.

Cuando se aplican los test estadísticos, el incremento en 19 días de tiempo de ventilación mecánica en los pacientes con miopatía respecto a los que no la padecen (comparación de medias), resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

c) Ventilación mecánica y mortalidad

Para valorar el pronóstico vital de los pacientes, se comparó el tiempo de ventilación mecánica entre el grupo de supervivientes ($n=38$) con el grupo de fallecidos ($n=21$). Observamos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p = 0,39$). Las pendientes de la curva de uno y otro grupo discurren relativamente paralelas, por lo que no se observa una tendencia diferente a aumentar o disminuir el tiempo de ventilación mecánica en función de si el paciente fallece o no.

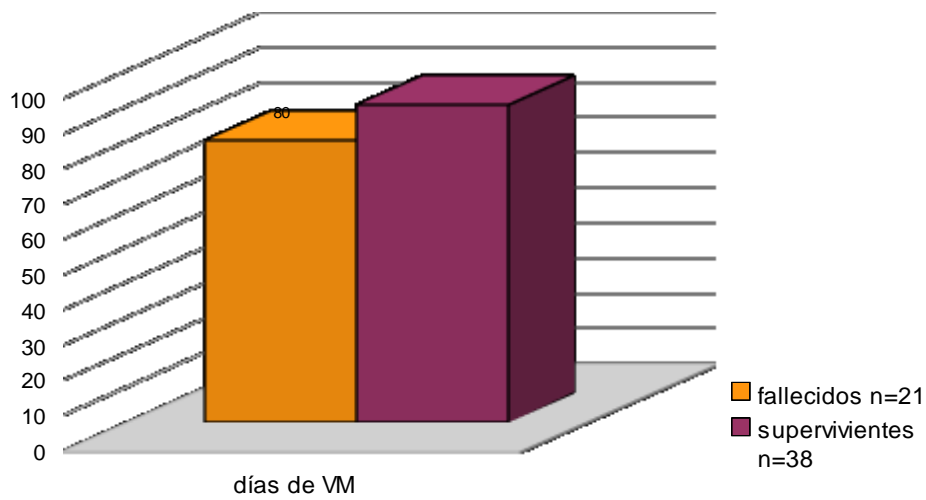


Figura 6: Gráfico de barras que muestra los días de ventilación mecánica en función de la supervivencia o el fallecimiento de los pacientes.

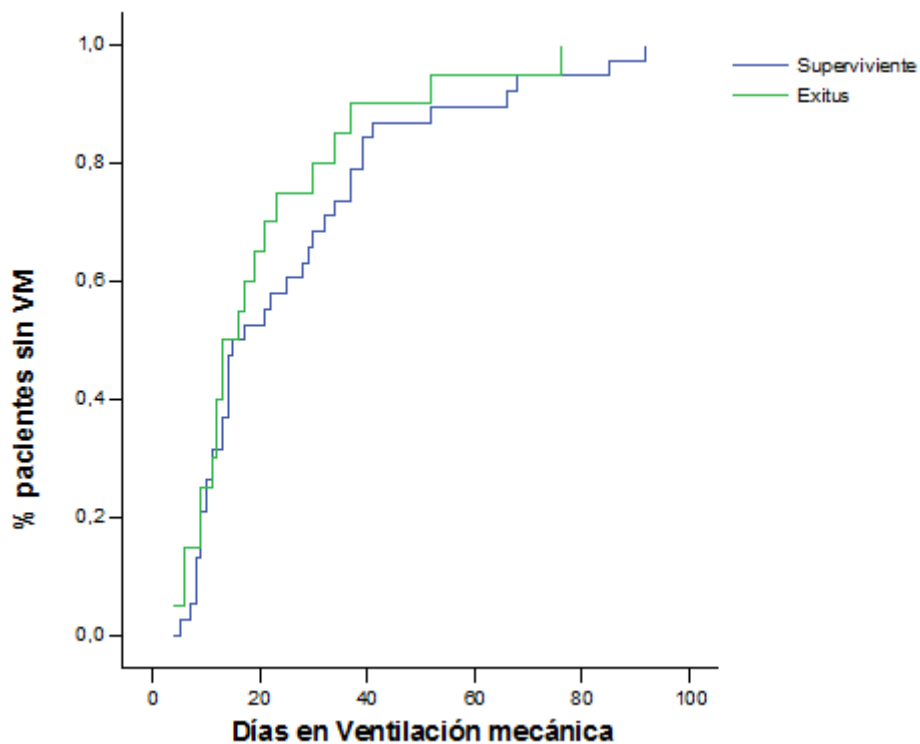


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier en la que se observan pendientes de la curva casi paralelas que representan los días de ventilación mecánica en función de la supervivencia o no de los pacientes.

d) Destete del respirador

De los 38 pacientes sobrevivientes, 23 presentaron miopatía. El tiempo medio de "destete" para ellos fue de 13 días, mientras que para los 15 pacientes que no desarrollaron miopatía fue de 3 días. En la figura siguiente se muestra una gráfica dónde en ordenadas se expresan los días de "weaning" y en abscisas se hallan agrupados los pacientes según la presencia de miopatía o no. Test U-Mann Withney $p < 0,01$.

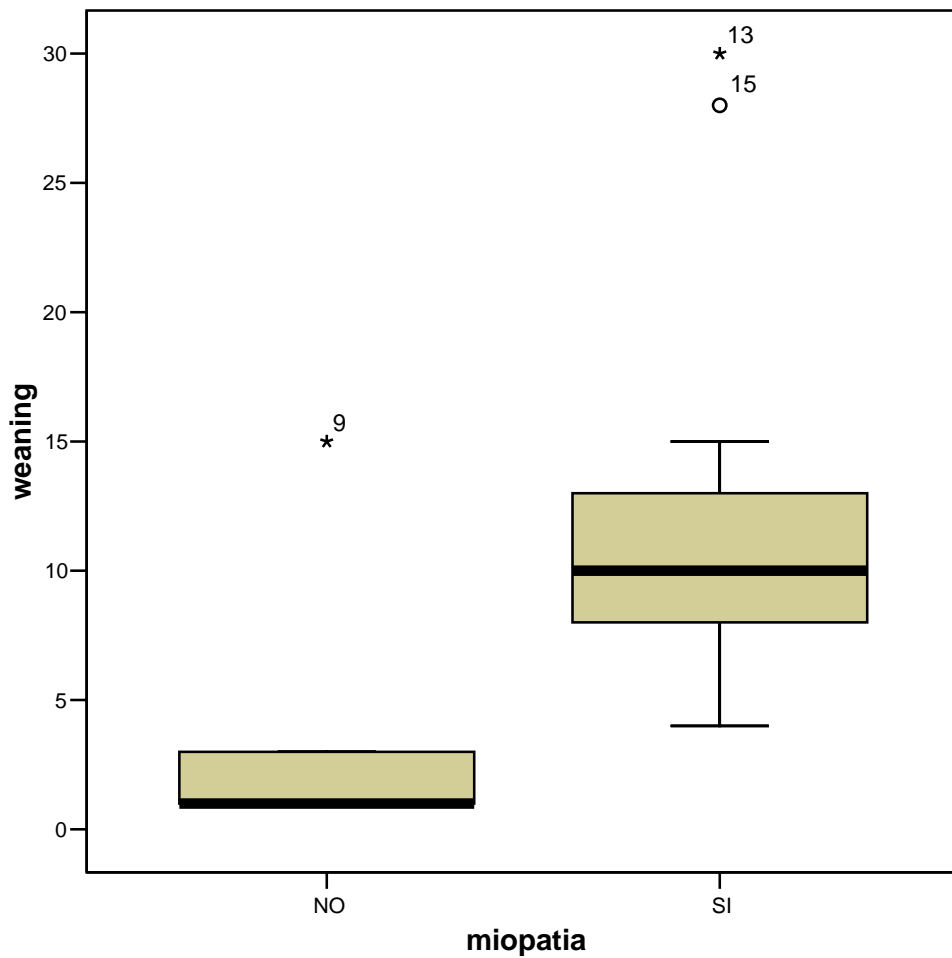


Figura 8: Box plot que ilustra la diferencia en el tiempo de destete del respirador en función del desarrollo o no de miopatía.

e) Coste económico

En nuestro hospital, el coste económico de la estancia una cama de UCI por persona y día tiene un valor de 984 euros, según cálculos del propio hospital.

Según nuestro estudio un paciente con miopatía de la UCI alarga su estancia media en 21 días respecto a los que no la padecen, por tanto, el coste económico asociado al desarrollo de esta patología es de 20.664 € de promedio para cada paciente. También se puede afirmar, que el gasto de estos 37 pacientes con miopatía, según la estancia media, ha supuesto un coste de 764.568 €.

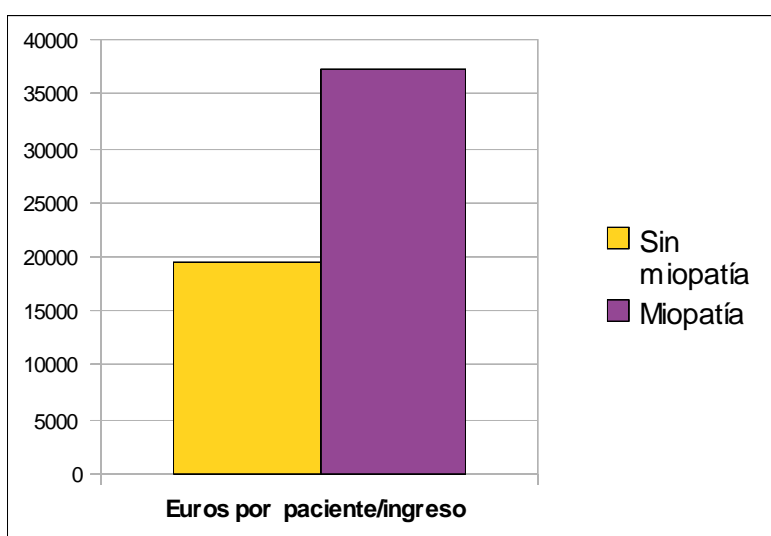


Figura 9: Gráfico comparativo de los gastos que suponen, en cada ingreso, los pacientes con y sin miopatía de la UCI.

5.6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD.

Necrosis muscular

Volviendo a la anatomía patológica, se observó que en 6 pacientes, además de la pérdida de filamentos pesados de miosina, había presencia de necrosis de fibras musculares.

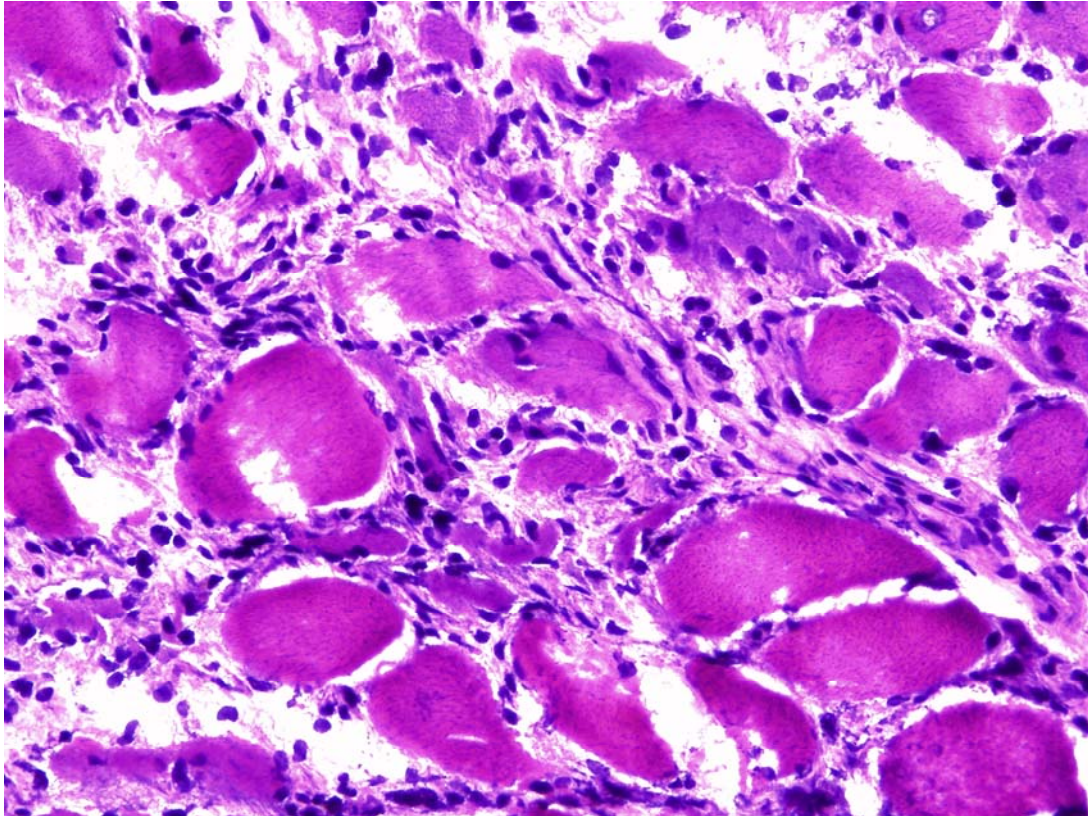


Imagen D: corte transversal de tejido muscular, con tinción de hematoxilina-eosina, en el que se observan numerosas fibras necróticas.

Cuando analizamos la influencia del desarrollo de la miopatía (en función de la aparición o no de fibrilación en el EMG) en relación a la mortalidad, encontramos que esta patología no se asocia con un aumento de la mortalidad (TABLA A):

TABLA A

		EXITUS		Total
		NO	SI	
miopatía	No	15	7	22
	Si	23	14	37
Total		38	21	59

Sin embargo, cuando analizamos diferentes patrones histológicos, hallamos que la presencia de necrosis en la biopsia se asociaba a una mayor mortalidad (TABLA B), siendo esta asociación significativa desde el punto de vista estadístico (Chi-Square, $p < 0,05$).

TABLA B

		EXITUS		Total
		NO	SI	
necrosis	no	18	4	22
	si	3	6	9
Total		21	10	31

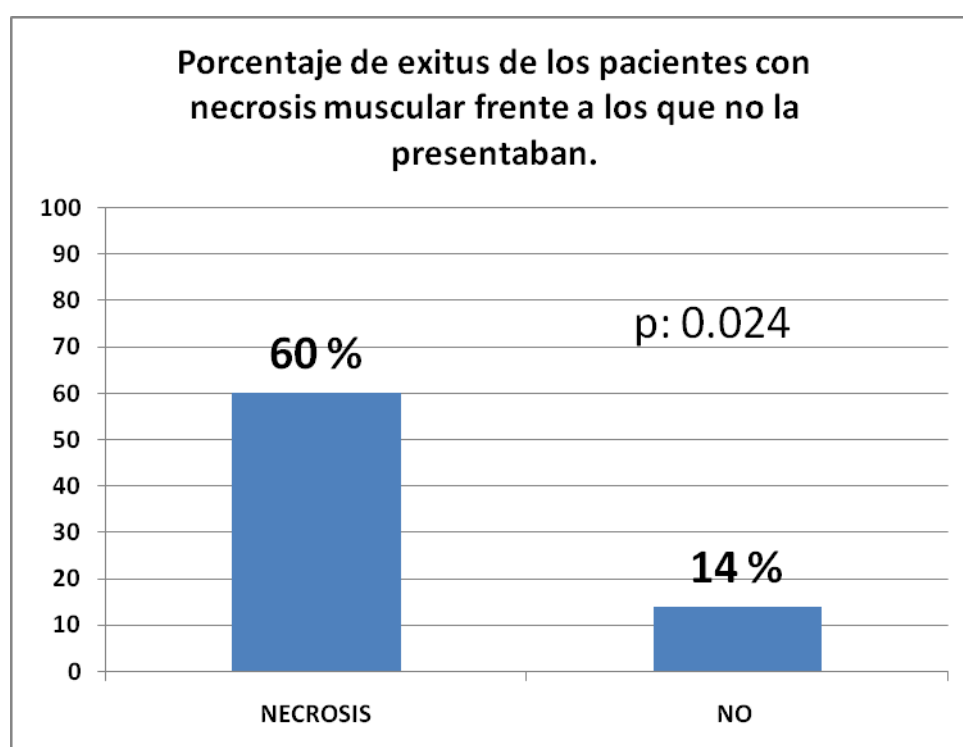


Figura 10: Gráfico de barras que representa la relación de la presencia de necrosis muscular en la biopsia con un aumento de la mortalidad en comparación con la ausencia de necrosis en la microscopia óptica del músculo.

5.7 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se han analizado múltiples parámetros bioquímicos por si alguno de ellos pudiera predecir o detectar la presencia de miopatía del enfermo crítico y sirviese de marcador, según se describe en "material y métodos". Los niveles de carnitina libre y total, diferencia entre la saturación de oxígeno venosa y arterial y la glucemia no han dado ningún resultado que se asocie a la miopatía, ya que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con o sin miopatía.

Uno de los parámetros monitorizados fue la actividad catalítica de la CK. En la siguiente tabla mostramos los valores de CK expresados en U/L en los grupos de pacientes.

Nivel sanguíneo de CK	Grupo con miopatía (n= 37)	Sin miopatía (n=22)
Media	131	53
Mediana	72	44
Mínimo-Máximo	12-596	5-170

En la siguiente figura se expresan los valores de la actividad CK en suero de los pacientes con y sin miopatía. Las diferencias entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (Test Mann-Whitney-Wilcoxon, $p= 0,012$)

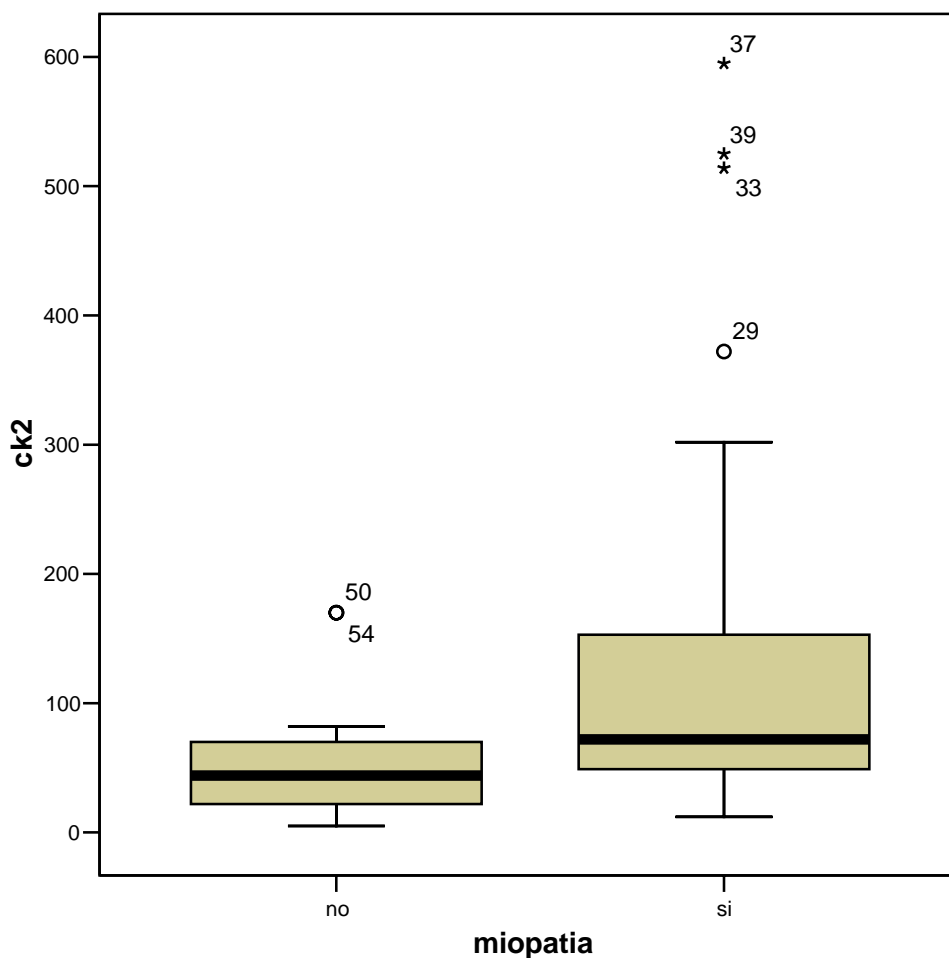


Figura 11: Box plot comparativo de niveles de CK en sanguíneos, según la presencia o ausencia de miopatía.

Calculamos la especificidad y la sensibilidad de los niveles de CK en nuestra serie según las fórmulas habituales estadísticas:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

Obtuvimos una sensibilidad del 19% y una especificidad del 89%.

5.8 FACTORES PREDISPONENTES

Se analizaron diferentes factores como el sexo, si la procedencia del paciente era debido a un politraumatismo, cirugía abdominal complicada, si el paciente padecía o no una neoplasia, shock séptico, infección por gram +/- o si el germen era desconocido; además se analizó si se utilizaron relajantes musculares, antibióticos del tipo aminoglicósido o corticoides en el tratamiento del enfermo, tal y como se describe en "material y métodos".

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos, así como la significación estadística obtenida a través de una regresión multimodal logística para comprobar qué variable de forma independiente se relacionaba con la aparición de la miopatía.

La única variable que mostró una asociación de forma independiente fue la utilización de relajantes musculares.

Parámetro	Miopatía (37)	No_miopatía (22)	Sig.
Sexo (hombre/mujer)	26/11/10	17/5	n.s.
Traumatológicos	5	1	n.s.
Cirugía abdominal	15	7	n.s.
Neoplasia	5	6	n.s.
Shock séptico	21	14	n.s.
Antibióticos AMG	9	3	n.s.
Corticoides	11	8	n.s.
Relajantes musc.	21	3	p<0,01
Inf. Gram +	16	7	n.s.
Inf. Gram -	22	8	n.s.
Germen desc.	6	5	n.s.

Figura 12: Factores predisponentes estudiados

5.9 FACTORES PREDICTIVOS

La gravedad de los pacientes valorada a través del índice de fallo multiorgánico (SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment) o del índice de gravedad (APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) no han demostrado que tengan relación en nuestra serie con la presencia o no de miopatía. Sin embargo el hecho de partir de un índice de fallo multiorgánico alto (SOFA => 6) puede ser un factor de sesgo. Estamos seguros de que en la prolongación del estudio si se establecerá una mayor incidencia de miopatía a partir de los pacientes que tengan fallo multiorgánico de los que no.

6. DISCUSIÓN

La miopatía y la polineuropatía del enfermo crítico son complicaciones conocidas desde hace tiempo de los enfermos ingresados en la UCI bajo ventilación mecánica (19, 24-27). En los primeros estudios, la mayoría descriptivos y series de casos clínicos, hay una mezcla de definiciones no bien determinadas entre miopatía y polineuropatía y muchas veces se confundían ambos términos (20). En general el diagnóstico se establece cuando se suspende la sedación al paciente y se comprueba que padece una debilidad muscular. Sin embargo no existen en la literatura métodos sencillos para la detección precoz de la miopatía. Latronico y los investigadores del grupo CRYMINE publicaron en 2007 (3) que la disminución del potencial motor en la neurografía del nervio peroneal llevada a cabo de forma seriada en los primeros días de ingreso sirve de screening para la aparición de miopatía. Sin embargo los pacientes ingresados en la UCI necesitan múltiples vías y líneas invasivas que pueden dificultar el acceso al lugar de estímulo o colocación de los electrodos de registro, tienen edemas en las extremidades lo que dificulta el registro del EMG y ocasionalmente reciben relajantes musculares lo que inhabilita los resultados. Por el contrario el acceso a diferentes músculos con la aguja coaxial del EMG es fácil y la detección de fibrilación no se ve afectada por el uso de relajantes musculares. En nuestro caso la presencia de actividad espontánea patológica en forma de fibrilación y/o ondas positivas se ha correlacionado con la desaparición de las cadenas pesadas de miosina en el estudio anatomopatológico; además, todos los pacientes que sobrevivieron y durante su ingreso se detectó fibrilación tenían debilidad muscular en el momento del alta de la UCI.

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 recientemente (28), 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 63%, y de CIP del 7%. Deberían establecerse criterios diagnósticos sencillos y universales para poder comparar los diversos estudios y precisar cuándo ambas alteraciones se asocian.

Cada vez más, las hipótesis que tratan de dar explicación a la fisiopatología de este fenómeno se centran en que el estado proinflamatorio inicial de la sepsis desencadena una alteración funcional y posteriormente estructural de nervios y músculo (fallo bioenergético) (14, 29). Esto es debido a que las alteraciones en el EMG en pacientes sedados son descritas en estadios precoces de la patología crítica. Uno de los estudios que más precozmente reseña la aparición de CIP la sitúa entre el segundo y el quinto día de evolución (30), otros, en cambio, la sitúan al tercer día (31). 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.

Cabe resaltar que la práctica de biopsia muscular no es rutinaria en las mayoría de las publicaciones, con lo que el diagnóstico de CIM está infraestimado. Además, si se prescinde de la anatomía patológica, es complicado diferenciar entre ambas patologías (32). En nuestro caso, un 50% de los pacientes son diagnosticados de miopatía al noveno día de ingreso y un 80% ya la padecen en las primeras dos semanas, todos ellos confirmados con biopsia muscular cuando ésta fue practicable. Todos los pacientes con CIP presentaban los criterios de CIM descritos.

Hasta la fecha no se ha publicado en la literatura médica ningún resultado que relacione los hallazgos anatomopatológicos con la mortalidad. Nosotros hemos observado que todos aquellos pacientes que tenían necrosis de fibras musculares en la biopsia fallecieron. La causa de este desenlace fatal fue el grado de fallo multiorgánico

que sufrieron, y no como consecuencia de una alteración neuromuscular. Sin embargo, si esta asociación se confirma mediante una serie más larga de pacientes, quizá podría servir como factor predictivo de mortalidad, como una herramienta más de que disponga el clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Se ha descrito en numerosos estudios que la presencia de PEC prolonga el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI, por tanto con unos costes económicos significativamente mayores respecto a los pacientes que no la desarrollan (17, 33). En nuestra serie, dos tercios de los pacientes estudiados han tenido como media un tiempo de destete 10 días más largo que los que no han padecido CIM (13 vs. 3 días) y la estancia media se ha visto prolongada en 21 días, por lo que el coste sanitario asociado al desarrollo de miopatía es de 20.664 € de promedio para cada paciente. Estos resultados son similares a los publicados en otros estudios prospectivos (3, 34).

Revisando la literatura médica, el estudio de diversos parámetros bioquímicos como posibles biomarcadores no ha sido concluyente. El aumento de creatinquinasa (CK o CK-MM, muscular) en suero se ha relacionado en varios estudios con la presencia de miopatía. Los mayores valores de esta enzima se relacionan con la miopatía necrotizante (35, 36). El mayor inconveniente es que no se relaciona de manera constante con la presencia de debilidad clínica o alteraciones en el EMG; la fluctuación en el tiempo, su especificidad y sensibilidad no han sido estudiadas a fondo (32). Nuestros pacientes presentan niveles de CK fuera de rango (de media >170 U/L) en aquellos que han desarrollado miopatía, lo que no se observa en aquellos que no la desarrollan. Sin embargo podemos observar que la sensibilidad de esta determinación es baja (no sirve como prueba complementaria de screening ya que muchos pacientes con miopatía no serían detectados). En cambio, la especificidad es alta, de casi un 90%, por lo que se puede afirmar que un paciente con niveles elevados de CK en sangre podría estar desarrollando una miopatía del paciente crítico.

Es bien conocida la miopatía corticoidea desencadenada tras administración de altas dosis de metilprednisolona (37, 38), frecuente en casos de asma grave que requieren intubación y por suerte un fenómeno cada vez más raro en la UCI. Por el contrario, otros estudios recientes de autores como Steiberg (39) han reportado que las dosis de corticoides recibidas en el SDRA (síndrome de distress respiratorio del adulto) no aumentaban el riesgo de desarrollar CIM/CIP. Al igual que es este estudio, no hemos

encontrado una relación estadísticamente significativa entre la administración de este tratamiento con el desarrollo de miopatía.

Por el contrario, el único factor de riesgo que hemos encontrado asociado con miopatía fue la administración de relajantes musculares. Esta asociación largamente reportada en la literatura no está exenta de críticas, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos y asumen la clínica de debilidad del paciente como único método diagnóstico de neuromiopatía del enfermo crítico y además hay factores de confusión (frado 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.

Por último, el hecho que nos ha parecido más relevante es que una prueba clínica complementaria como es el EMG puede facilitar mucho el diagnóstico de esta patología sin necesidad de utilizar pruebas más invasivas.

7. 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.
- 2) La incidencia de CIM en pacientes ingresados en la UCI, bajo ventilación mecánica y fallo multiorgánico (índice de SOFA =>6), es del 63%.
- 3) La CIM se inicia en el 50% de los casos durante los primeros 9 días de ingreso en la UCI y el 80% en las dos primeras semanas
- 4) La presencia de necrosis en la biopsia muscular es un factor que parece asociarse a un incremento de la mortalidad.

- 5) El desarrollo de la miopatía de la UCI incrementa el tiempo de ventilación mecánica en 21 días (diferencia de medianas). Por otra parte, los pacientes con miopatía de la UCI requieren un tiempo de destete del respirador 4,3 veces mayor que aquellos que no la padecen (13 días vs. 3 días).
- 6) El desarrollo de miopatía de la UCI alarga el tiempo de estancia media de ingreso en la UCI, que se ve incrementado en 21 días en el grupo de pacientes con miopatía.
- 7) El coste sanitario asociado a que un paciente desarrolle una miopatía de la UCI es 25.200 € de promedio para cada paciente.
- 8) Las CK sólo sirven como factor de detección a nivel individual cuando se elevan los niveles por encima de 170 U/L según los valores del laboratorio de nuestro hospital.
- 9) La administración de relajantes musculares se asocia de forma estadísticamente significativa al desarrollo de la miopatía de la UCI. No así la administración de corticoides o antibióticos aminoglicósidos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer JC, Hall JB, Griffiths RD; ICU-acquired weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium, March 2009. *Crit Care Med* 2009; 37 (10): Supplement.
2. Lacomis D, Zozhodne DW, Bird SJ: Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1785-1788
3. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al: Paresis Acquired in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *JAMA*. 2002;288:2859-2867
4. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al: Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: The Italian multi-centre CRIMINE study. *Crit Care* 2007; 11(1):R11
5. Adnet F, Dhissi G, Borron SW, et al: Complication profiles of adult asthmatics requiring paralysis during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2001; 27:1729-1736
6. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345:1359-1367
7. Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical

- ICU. *N Eng J Med* 2006; 354: 449-461
8. 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: 61-69
 9. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin JD, et al: Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2:750-753
 10. Danon MJ, Carpenter S: Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14:1131-1139
 11. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS: Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979; 29:100-106
 12. Hund E: Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544-7
 13. 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: 1328-1333
 14. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-1582
 15. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, et al. Patterns of neurophysiological abnormalities in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24: 801-807
 16. Helliwell TR, Coakley JH, Wagemakers AJM et al. Necrotizing myopathy in critical ill patients. *Journal of Pathology* 1991; 164: 307-314
 17. 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: 610-617
 18. 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: 323-328
 19. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1223-1231
 20. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-842.
 21. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, et al: Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987; 10:428-438
 22. Massa R, Carpenter S, Holland P, et al: Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve* 1992; 15:1290-1298
 23. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FAM, Schellens RLLA, Op de Coul DAW, Van der Merché FGM. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2281-2286
 24. Bolton F, Brown JD, Sibbald WJ: The electrophysiological investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983; 33(Suppl2):186

25. Rivner MH, Kim S, Greenberg M, et al: Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity. *Neurology* 1983; 33(Suppl2): 164
26. Roelofs ir, Cerra FB, Bielka N, et al: Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: A new syndrome? *Neurology* 1983; 33(Suppl 2): 240
27. Couturier JC, Robert D, Monier I: Polynevrites compliquant des sejours prolongés en réanimation: A propos de 11 cas d'etiologie encore enconnue. *Lyon Med* 1984; 252:247-249
28. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al: Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33:1876-1891
29. Latronico N, Shehu I, Guarneri B: Use of electrophysiological testing. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl 10): 316-320
30. Schwarz J, Planck J, Briegel J, et al: 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
31. Khan J, Harrison TB, Rich MM, et al: Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67:1421-1425
32. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl):299-308
33. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T: Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007, 35:2007-2015
34. García-Lizana F, Manzano-Alonso JL, Treviño-Peña E, et al: Eficacia y eficiencia de una Unidad de Medicina Intensiva polivalente. *Med Intensiva* 2000; 24: 211-219
35. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, et al: A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:387-398
36. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, et al: Acute necrotizing myopathy of intensive care: Electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1984; 17:285-292
37. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al: Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:517-519
38. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, et al: Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31:157-161
39. Steinberg KP, Hudson LD, Goosman RB, et al: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2006; 354:1671-1684