

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna



**ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR DEL
ENFERMO CRÍTICO EN PACIENTES SÉPTICOS:
ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana María de Pablo Hermida

Bajo la dirección del doctor

Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2010

- **ISBN: 978-84-693-0666-6**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA

**ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR DEL
ENFERMO CRÍTICO
EN PACIENTES SÉPTICOS:
ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO**

TESIS DOCTORAL

**ANA MARÍA DE PABLO HERMIDA
MADRID, 2008**

**ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR DEL
ENFERMO CRÍTICO EN PACIENTES SÉPTICOS:
ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO**

Tesis doctoral realizada por **D^a. ANA MARÍA DE PABLO HERMIDA**
para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad
Complutense de Madrid.

Director: **Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés.**
Catedrático de Medicina.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.

MADRID, 2008



Departamento de Medicina

*Facultad de Medicina
Pabellón I, 1.ª planta
Universidad Complutense
28040 Madrid*

JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS, Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y Jefe de Servicio de Medicina Interna en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

CERTIFICA: Que Doña ANA MARIA DE PABLO HERMIDA, ha realizado bajo su Dirección el trabajo de investigación titulado “Enfermedad neuromuscular del enfermo crítico en pacientes sépticos: estudio de factores de riesgo”.

Quien suscribe considera que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, mostrando su conformidad a tal fin.

Madrid, a veintidós de mayo de dos mil ocho

AGRADECIMIENTOS

Al doctor **Jesús Millán Núñez-Cortés**, por haberme embarcado en este proyecto y acompañado hasta el final; por su estímulo y dedicación constantes.

A todos mis compañeros de la **Unidad de Cuidados Intensivos** del Hospital Gregorio Marañón, por su paciencia y por la ayuda que me han prestado en este trabajo, y en todo lo demás.

A **Eduardo Palencia**, por la colaboración en el diseño y puesta en marcha del proyecto. A **José Peral**, por sus consejos en la redacción. A **José Eugenio Guerrero**, por su apoyo en este proyecto y en tantos otros.

Muy especialmente a **Braulio de la Calle**, por su incalculable ayuda con la estadística, y por todo el tiempo que le he robado.

A los servicios de **Neurofisiología y Anatomía Patológica** del Hospital Gregorio Marañón, especialmente al **Dr. Esteban, Dr. Traba y Dr. Salinero**, sin los cuales no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

Al personal del **Archivo de Historias Clínicas** del Hospital Gregorio Marañón, por su amable y continua colaboración.

A todos aquellos a los que “robé” el tiempo que he dedicado a este trabajo. A mi familia, por estar siempre ahí.

Índice

INDICE

Abreviaturas. _____	7
1.- Introducción. _____	8
2.- Actualización del problema. _____	11
- Incidencia.	
- Patogenia.	
- Clínica.	
- Electrofisiología.	
- Anatomía patológica.	
- Diagnóstico diferencial.	
- Prevención y tratamiento.	
- Pronóstico.	
- Factores de riesgo.	
3.- Hipótesis de trabajo. _____	33
4.- Objetivos. _____	35
5.- Material y métodos. _____	37
- Criterios de inclusión y exclusión.	
- Protocolo de estudio.	
- Datos recogidos.	
- Estudio neurofisiológico y biopsia muscular.	
- Criterios clínicos de ENMEC.	
- Análisis estadístico.	
6.- Resultados. _____	57
- Características generales de la población.	
- Características de los pacientes que desarrollaron ENMEC.	
- Análisis univariante.	
- Análisis multivariante.	
- Índice de riesgo.	
- Análisis de mortalidad.	
7.- Discusión. _____	89
- Incidencia.	
- Factores de riesgo.	
- Análisis de mortalidad.	
- Limitaciones del estudio.	
8.- Conclusiones. _____	114
9.- Bibliografía. _____	117
10.- Anexos. _____	136
I.- Hoja de recogida de datos.	
II.- Cálculo del Índice de Riesgo de Enfermedad Neuromuscular.	

ABREVIATURAS

- **2LL**: - logaritmo de máxima verosimilitud.
- AaDO₂**: diferencia alveolo-arterial de oxígeno.
- AG**: aminoglucósidos.
- APACHE II**: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
- BNM**: bloqueante neuromuscular.
- BZD**: benzodiacepinas.
- CPK**: creatininfosfoquinasa.
- ENF**: estudio neurofisiológico.
- ENMEC**: enfermedad neuromuscular de enfermo crítico.
- EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FiO₂**: fracción inspirada de oxígeno.
- FMO**: fracaso multiorgánico.
- GCS**: escala de coma de Glasgow.
- LDH**: lactatodeshidrogenasa.
- MODS**: Multiorgan Dysfunction System.
- MUAP**: potencial de acción de unidad motora.
- NPT**: nutrición parenteral total.
- OR**: odds ratio.
- PAM**: presión arterial media.
- PCA**: proteína C activada.
- RASS**: Richmond Agitation-Sedation Scale.
- SDMO**: Síndrome de disfunción multiorgánica.
- SDRA**: síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SNC**: sistema nervioso central.
- SOFA**: Sepsis-related Organ Failure Assesment.
- SRIS**: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- TDER**: técnicas de depuración extrarrenal.
- TNF**: factor de necrosis tumoral.
- TOF**: “train of four”, tren de cuatro estímulos.
- UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.
- VM**: ventilación mecánica.

Introducción

INTRODUCCIÓN.

El progreso técnico y el desarrollo de la medicina intensiva han provocado un aumento en la supervivencia del paciente crítico, y especialmente de los pacientes con sepsis y disfunción orgánica. Esto ha provocado la definición de nuevos síndromes en enfermos que sobreviven a procesos que previamente presentaban una mortalidad cercana al cien por cien. Entre ellos, debido a su influencia en la calidad de vida al alta, cobra especial importancia la **enfermedad neuromuscular del enfermo crítico**.

Si bien el primer caso comunicado de lo que hoy conocemos como enfermedad neuromuscular del paciente crítico se remonta a 1977(1), es en la década de 1980 cuando el creciente número de casos publicados permite definir un nuevo síndrome(2;3).

Desde entonces se han comunicado múltiples series de pacientes y han proliferado los estudios de cohortes, si bien la mayoría son trabajos retrospectivos y de escasa potencia estadística. No obstante, han permitido conocer bien las características clínicas, electrofisiológicas y anatomopatológicas de este síndrome, así como la evolución natural del cuadro y su repercusión en la calidad de vida de estos pacientes y en el gasto sanitario derivado.

La definición de los **factores de riesgo** de esta entidad es una tarea aún inacabada. A pesar de que se han sugerido decenas de ellos, pocos han

demostrado asociación con el desarrollo de la enfermedad en estudios que podamos considerar estadísticamente concluyentes.

La descripción inicial del cuadro en pacientes jóvenes y previamente sanos con estatus asmático que recibieron tratamiento con esteroides y bloqueo neuromuscular hizo que estos fármacos fueran sugeridos inicialmente como causales(1). La publicación de nuevos casos en los que los pacientes no habían recibido ninguno de estos tratamientos sugirió la posibilidad de que existieran otros factores de riesgo, entre los que destaca la existencia de sepsis y fracaso multiorgánico, hasta el punto de que actualmente muchos autores consideran que la enfermedad neuromuscular no es sino un fracaso orgánico más dentro del síndrome de disfunción multiorgánica(2-4).

El estudio de estos factores de riesgo es, por tanto, una necesidad prioritaria en la medicina intensiva actual. Esto es debido no sólo a la gran influencia que la patología neuromuscular tiene sobre la recuperación funcional del paciente crítico(5) y el aumento de gasto sanitario que ésta genera(6), sino también a la necesidad de establecer medidas profilácticas y de rehabilitación precoz ante una enfermedad para la que actualmente no existe otro tratamiento eficaz.

Actualización del problema

ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

La creación de las Unidades de Cuidados Intensivos y el empleo de la ventilación mecánica fuera de las áreas quirúrgicas han provocado un aumento de la supervivencia en entidades con alta tasa de mortalidad. La importante comorbilidad de estos enfermos, la prolongada estancia hospitalaria y el empleo de ciertos fármacos han favorecido la aparición de nuevos síndromes asociados a la enfermedad crítica. Una de estas entidades, actualmente denominada **enfermedad neuromuscular del paciente crítico**, fue descrita hace apenas dos décadas(2;3) y no ha sido aún estudiada en profundidad.

En 1977 MacFarlane(1) publicó el primer caso de lo que hoy conocemos como enfermedad neuromuscular del paciente crítico. Se trataba de una mujer joven con el diagnóstico de status asmático, con necesidad de ventilación mecánica, terapia esteroidea y bloqueo neuromuscular. Sin embargo, no es hasta mediados de la década de los 80 cuando los trabajos del grupo de Bolton permiten definir este síndrome(2;3).

Las primeras publicaciones, que generalmente no incluían estudios biopsicos, definieron el síndrome como una polineuropatía asociada a la enfermedad crítica, llegando incluso a negar la existencia del patrón miopático(7). Más tarde, los trabajos que incluían estudios neurofisiológicos y anatomopatológicos demostraron la existencia de diversas alteraciones tanto estructurales como funcionales, proponiéndose el término general de

neuromiopatía de UCI o enfermedad neuromuscular de enfermo crítico para englobarlas a todas(8).

Basándonos en estos estudios, podemos **clasificar** la enfermedad neuromuscular en relación con los hallazgos electrofisiológicos y anatomopatológicos de la siguiente forma:

❶ **Polineuropatía de enfermo crítico.** Se trata de una polineuropatía axonal por degeneración de fibras motoras y sensitivas, asociada a mayor o menor grado de lesión muscular por denervación.

❷ **Miopatía de paciente crítico.** Lejos de ser secundaria a la lesión neural, el músculo esquelético es en este caso el órgano diana de la afectación neuromuscular. Apoyado por estudios anatomopatológicos, Hund define tres tipos de miopatía(9):

- Miopatía caquética o de enfermo crítico (miopatía de fibras tipo II).
- Miopatía de filamento grueso.
- Miopatía necrotizante.

❸ **Polineuromiopatía de paciente crítico.** En muchos casos se encuentran presentes signos de ambas entidades, definiéndose la existencia de un **patrón mixto**.

Otras afecciones neuromusculares que pueden estar presentes al ingreso o aparecer durante la estancia en UCI están actualmente bien caracterizadas clínica, eléctrica y estructuralmente, y se consideran entidades distintas a la que nos ocupa.

A. INCIDENCIA

Lejos de resultar uniforme, la gran diversidad de criterios de inclusión y de métodos diagnósticos empleados en los trabajos publicados hacen que la incidencia resulte muy variable en unos y otros, llegando a oscilar **entre el 10 y el 80 por ciento**(4;8-28). En el trabajo de Thiele(29), hasta un tercio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica después de una intervención cardiaca desarrollaron enfermedad neuromuscular.

Muchos estudios han demostrado la existencia de criterios electrofisiológicos de enfermedad neuromuscular de enfermo crítico en pacientes sin signos clínicos de la misma, lo que sugiere que en muchos casos la incidencia real podría estar subestimada(9;30).

Más difícil aún resulta conocer la incidencia de cada patrón lesional, puesto que la mayoría de los estudios emplean criterios clínicos para confirmar el diagnóstico, que no permiten la diferenciación entre polineuropatía, miopatía y enfermedad mixta. No obstante, trabajos recientes sugieren una mayor incidencia del patrón miopático respecto a la polineuropatía(8;31).

Se han comunicado casos de enfermedad neuromuscular tanto en adultos como en niños(32;33), así como en muy diversos grupos de pacientes críticos (sépticos(23-27;29;32-35), postquirúrgicos(22), neurocríticos(35), quemados(36), politraumatizados(37), postoperados cardiacos(29;38;39), receptores de órgano sólido(18;40) y de precursores hematopoyéticos(41), etcétera).

B. PATOGENIA

Existen varias teorías patogénicas, ninguna de las cuales explica totalmente el desarrollo del cuadro.

Entre los autores que contemplan la asociación con los **miorelajantes**, se sugiere la posibilidad de que una cierta denervación farmacológica provoque atrofia muscular. También podría deberse a un daño directo y lentamente reversible de la placa motora, especialmente cuando se asocian a esteroides o aminoglucósidos(9). Un fenómeno de inexcitabilidad muscular temporal(42;43), la depleción energética del músculo(10;44), una alteración de los canales del sodio(45;46) o el aumento de la proteólisis(45;47) también podrían estar implicados.

La asociación con la **sepsis** grave ha hecho pensar en un mecanismo de disfunción microcirculatoria, aumento de la permeabilidad vascular e inflamación a nivel neuromuscular, todo ello mediado por citoquinas(2;7), a pesar de que las

biopsias neurales y musculares descartan la presencia de signos inflamatorios. Tanto el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa como las interleuquinas 1 y 6 han demostrado in vitro un cierto efecto neurotóxico, si bien en los pacientes sépticos diagnosticados de enfermedad neuromuscular los niveles de estas sustancias no varían respecto a los de aquellos que no la desarrollaron(48). De modo semejante, varios trabajos han sugerido la implicación patogenética de las endotoxinas tanto en la polineuropatía como en la miopatía(49;50).

Otros autores sugieren la asociación con diversas alteraciones nutricionales y hormonales, pero aún no existe ningún estudio concluyente al respecto(51).

El estudio de la patogenia está muy relacionado con el de los factores de riesgo y, por tanto, supone un campo aún por explorar.

C. CLÍNICA

La enfermedad neuromuscular del paciente crítico se manifiesta como un cuadro de debilidad generalmente severa, difusa y de predominio distal. Afecta con mayor frecuencia a miembros inferiores que a extremidades superiores(52).

En algunos casos se ha demostrado la afectación de la musculatura respiratoria, siendo el fracaso en la retirada de la ventilación mecánica el primer signo de sospecha en estos pacientes(53). Según Rodríguez González-Moro, más de la

mitad de los pacientes con neuropatía periférica presenta neuropatía frénica bilateral(54).

La afectación de pares craneales es muy poco frecuente(2;3), por lo que se debe sospechar la presencia de enfermedad neuromuscular en pacientes que responden con mueca facial elaborada al estímulo nociceptivo sin apenas respuesta motora en las extremidades.

Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes, si bien enfermos con grados muy severos de afectación motora pueden conservar intactos estos reflejos(35).

La afectación sensitiva es mucho menos frecuente que la motora (hasta un 27% de los pacientes en algunos trabajos(11)). De todos modos, en muchas ocasiones la exploración clínica de la sensibilidad en el paciente crítico es muy poco precisa.

El patrón respiratorio típico de afectación neuromuscular comprende ausencia de distensión abdominal durante la inspiración, o presencia de respiración paradójica, mayor dificultad respiratoria con el decúbito y debilidad o incapacidad para toser, aunque estos datos son poco específicos y difícilmente valorables en muchos pacientes críticos(55).

Tradicionalmente, se han definido tres **criterios clínicos(10)**:

- ♦ Debilidad muscular generalizada de predominio distal.
- ♦ Alteración de los reflejos osteotendinosos.
- ♦ Fracaso en la retirada de la ventilación mecánica, diagnosticado cuando el paciente, a pesar de la resolución de la enfermedad crítica, no tolera ninguna reducción en la frecuencia de las ventilaciones mandatorias(44).

La presencia de uno de los tres en pacientes graves sin otra causa de alteración motora es altamente sugestiva de enfermedad neuromuscular de paciente crítico.

D. ELECTROFISIOLOGÍA

El estudio neurofisiológico permite confirmar el diagnóstico clínico, así como diferenciar la lesión nerviosa, muscular y mixta. No obstante, el “patrón oro” sigue siendo la biopsia neural y muscular, existiendo pacientes con criterios eléctricos de miopatía que anatomopatológicamente son diagnosticados de neuropatía y viceversa(52).

Para un diagnóstico adecuado de miopatía mediante estudio electrofisiológico es necesaria la colaboración del paciente, y por tanto se ve dificultado en casos de paresia severa, sedación profunda o bajo nivel de conciencia. Por este

motivo, en los últimos años se está introduciendo en la práctica clínica una nueva técnica diagnóstica, la estimulación muscular directa, que demuestra la ausencia de excitabilidad sin necesidad de movimientos voluntarios(56).

Algunos autores han demostrado que los signos pueden aparecer tan precoces como 2 a 5 días postingreso en UCI(9), aunque inicialmente se creyó que debían pasar al menos 10 a 14 días antes de realizar estudio electrofisiológico(8) para que estos signos estuvieran presentes en la mayoría de los pacientes.

Los hallazgos característicos de la **polineuropatía axonal** de paciente crítico en el electroneuromiograma(57) son:

- ❶ Disminución en la amplitud del potencial de respuesta motora, que puede llegar a desaparecer en casos graves. Puede coexistir alteración sensitiva.
- ❷ Velocidad de conducción y latencia distal normal.
- ❸ Potenciales de fibrilación y ondas positivas en el electromiograma, sugestivas de denervación, que indican neuropatía aguda.

Basándose en los hallazgos electroneuromiográficos, Spitzer propone una escala de gravedad de la polineuropatía(12):

→ **Axonopatía grave:** ausencia de potenciales de acción sensitiva, potenciales de fibrilación en todos los grupos musculares y potenciales de acción muscular de amplitud menor a 1 milivoltio.

→ **Axonopatía moderada:** potencial de acción sensitiva menor a 5 milivoltios, potencial de acción muscular entre 1 y 3 milivoltios y actividad espontánea en grupos distales.

En cuanto al patrón electromiográfico de la **miopatía(58)** de paciente crítico, los hallazgos característicos son:

- ① Aumento de unidades motoras polifásicas de baja amplitud y corta duración.
- ② Reclutamiento precoz.

No hay ningún criterio electromiográfico que permita diferenciar la miopatía por desuso de la afectación de filamento grueso o la miopatía necrotizante.

No son infrecuentes los cuadros **mixtos**, que presentan alteraciones propias de ambas entidades.

E. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El **patrón oro** para el diagnóstico de polineuropatía y miopatía sigue siendo la biopsia neural y muscular, respectivamente. Mientras que la biopsia muscular es una técnica extendida y con pocas complicaciones, la obtención de muestras neurales se desaconseja por su escasa implicación terapéutica y las importantes secuelas que puede provocar. Sí se recomienda realizar biopsia muscular guiada por estudio neurofisiológico, para obtener muestras de los grupos musculares más afectados.

Los hallazgos característicos son:

Polineuropatía:

- ✓ **Biopsia neural:** degeneración axonal sin afectación de la mielina ni signos inflamatorios(31).

- ✓ **Biopsia muscular:** atrofia de grupos de fibras en músculo esquelético, sugestivo de denervación(9).

Miopatía (biopsia muscular):

- **Miopatía de fibras tipo II:** atrofia de fibras musculares, predominantemente de tipo II; miofibrillas sin cambios inflamatorios; fibrosis aislada. Ausencia de necrosis o bien presencia únicamente en fibras aisladas.

- **Miopatía de filamentos gruesos:** pérdida selectiva de filamentos gruesos de miosina.
- **Miopatía necrotizante:** mionecrosis extensa y fagocitosis de fibras musculares(8).

Ultraestructuralmente se objetiva disminución del contenido miofibrilar de proteínas; pérdida completa o parcial de miosina y proteína asociada a la miosina; ausencia de ARN mensajero de miosina. Todos estos cambios son reversibles(59).

Aunque se han sugerido distintos marcadores bioquímicos que podrían ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad neuromuscular, el aumento de CPK, LDH y GOT generalmente sólo se observa en el grupo con mionecrosis, y posee muy poca especificidad en el contexto de la enfermedad crítica.

F. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas patologías pueden cursar como debilidad simétrica que desencadena el ingreso en UCI o bien aparecer durante la evolución del paciente crítico. Aunque la clínica puede ser difícil de distinguir, el patrón electrofisiológico permite el diagnóstico diferencial en casi todos los casos.

Las patologías más importantes que cabe considerar son:

- ♦ **Síndrome de Guillain-Barré.** Aunque es mucho más frecuente la variedad desmielinizante, el electromiograma puede resultar indistinguible en pacientes con patología de predominio axonal. No obstante, la historia clínica suele orientar a una patología existente previamente al fracaso respiratorio. La mayor frecuencia de afectación de pares craneales y sistema nervioso autónomo, así como las características específicas del líquido cefalorraquídeo, facilitan también el diagnóstico.

- ♦ **Lesión troncoencefálica.** Orienta al diagnóstico la presencia de signos de liberación piramidal y la afectación de pares craneales, unido a la imagen radiológica.

- ♦ **Parálisis prolongada por bloqueantes neuromusculares.** Frecuente en ancianos y pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento previo con miorrelajantes y el uso concomitante de aminoglicósidos facilitan el diagnóstico de sospecha(60).

Otros cuadros neuromusculares que pueden ser causa de ingreso en UCI, como la crisis miasténica o el botulismo, presentan cuadros clínicos y en su caso electrofisiológicos diferenciadores, por lo que no se incluyen en esta descripción.

En la tabla 1 se reflejan otras entidades que conforman el diagnóstico diferencial de debilidad muscular que aparece durante el ingreso en UCI.

Trastornos del sistema nervioso periférico	Trastornos de la unión neuromuscular	Patología muscular
Polineuropatía del paciente crítico. Síndrome de Guillain-Barré. Neuropatía nutricional. Polineuropatía por fármacos.	Toxicidad por aminoglucósidos. Toxicidad por colistina. Parálisis persistente por bloqueantes neuromusculares. Hipermagnesemia.	Miopatía de paciente crítico. Miopatía inflamatoria.

Tabla 1. Debilidad adquirida en UCI (61).

G. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El conocimiento detallado de los factores de riesgo permitirá desarrollar un plan de prevención de la enfermedad neuromuscular. Mientras se llevan a cabo estudios de calidad para definir adecuadamente estos factores causales, los esfuerzos preventivos se dirigen fundamentalmente a mejorar el manejo general del paciente crítico, con especial énfasis en la movilización.

Algunos autores han sugerido la hipótesis de que la suspensión diaria de la sedación(62), por lo que supone en cuanto a permitir movimientos voluntarios del paciente, podría disminuir la incidencia de enfermedad neuromuscular de paciente crítico. No obstante, ningún estudio hasta el momento ha podido confirmar este aspecto.

El empleo de la mínima dosis posible de bloqueantes neuromusculares, la monitorización de la profundidad del bloqueo, la movilización pasiva precoz, las políticas de ahorro de sedación y el empeño en evitar en lo posible el

tratamiento concomitante con varios fármacos potencialmente causales (como es el caso de los esteroides y los bloqueantes neuromusculares) no han demostrado claramente su eficacia, si bien su aplicación parece razonable. No se han definido las dosis máximas de esteroides y miorelajantes tolerables, aunque se ha sugerido que en tratamientos prolongados se debe evitar sobrepasar los 2-4 gramos de hidrocortisona o metilprednisolona(63). En el caso de los relajantes musculares, se han descrito casos de miopatía con dosis totales muy pequeñas, especialmente cuando el fármaco empleado es pancuronio o vecuronio.

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguno que haya demostrado resultados positivos. Por su eficacia en otras enfermedades neuromusculares, se ensayó el tratamiento con inmunoglobulinas, sin éxito(64). También en un estudio se emplearon Dantrolene y antioxidantes para prevenir el daño muscular provocado por la ventilación mecánica, sin obtenerse resultados favorables(65).

Los trabajos del grupo de Van den Berghe han sugerido la posibilidad de que el tratamiento intensivo con insulina sea beneficioso por mecanismos independientes de los niveles de glucemia(66-72).

Actualmente, la única terapia recomendada es la fisioterapia precoz, que se debe comenzar con ejercicios pasivos incluso antes de que el paciente pueda colaborar(5).

Las teorías patogénicas que sugieren la implicación de factores nutricionales, así como el hecho constatado de que ciertos déficits pueden agravar neuropatías previas, ha llevado a sugerir la necesidad de un soporte nutricional específico para estos pacientes, en los que cobrarían especial importancia los suplementos de glutamina(51).

Hay que recordar que estos pacientes requieren los mismos cuidados generales que otros enfermos inmovilizados:

- ✓ Movilización y cambios posturales frecuentes.
- ✓ Prevención de neuropatías por compresión(73).
- ✓ Prevención de escaras.
- ✓ Empleo de ortesis antiequino.
- ✓ Profilaxis de trombosis venosa profunda.
- ✓ Protección ocular.
- ✓ Contraindicación absoluta para el empleo de succinilcolina por alto riesgo de hiperpotasemia y parada cardiorrespiratoria.

H. PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes depende fundamentalmente de la patología de base(74;75), si bien la enfermedad neuromuscular se asoció en muchos trabajos a aumento de la estancia en UCI y hospitalaria(4;6;9;35;76). También ha demostrado prolongar el tiempo total de ventilación mecánica, así como el

proceso de “destete” de la misma. En un estudio, la causa más frecuente de fracaso de la retirada de la ventilación mecánica fue la polineuropatía, entre la que representaba un papel primordial la asociada a enfermedad crítica(77).

Así mismo se han comunicado pacientes que tras ser “destetados” con éxito de la ventilación mecánica y dados de alta de UCI precisaron reingreso por fracaso respiratorio secundario a su patología neuromuscular(9).

En algunos estudios, la presencia de enfermedad neuromuscular de paciente crítico resultó ser factor independiente de mortalidad hospitalaria(9;13).

En cuanto a la recuperación funcional, trabajos de seguimiento al alta han demostrado secuelas persistentes, tanto clínicas como electrofisiológicas, hasta cuatro años después. Sin embargo, pocos presentaban discapacidad grave(5).

En general, los pacientes diagnosticados de polineuropatía presentan peor función y mayor tiempo de recuperación que aquellos en los que predomina la miopatía(78).

En el trabajo de De Seze, los factores que se asociaron a peor recuperación funcional fueron la coexistencia de neuropatía axonal con disminución de la velocidad de conducción, mayor duración de la sepsis y pérdida de peso(77).

En otro orden de cosas, la presencia de enfermedad neuromuscular ha demostrado también aumentar significativamente el coste sanitario(6).

I. FACTORES DE RIESGO

Desde el primer caso comunicado, han sido decenas los factores de riesgo sugeridos en diversos trabajos. Si inicialmente se pensó que el empleo de esteroides y relajantes musculares causaban por sí solos la aparición de este síndrome(1;28;47), la multitud de casos publicados en los que no se emplearon estos fármacos obligó a plantear nuevas hipótesis.

Muchos autores consideran que la asociación entre esta entidad y la sepsis grave con disfunción orgánica indica que la afectación nerviosa y muscular no es sino un fracaso orgánico más, convirtiendo al sistema neuromuscular en un órgano diana del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica(4).

No obstante, ninguna de estas hipótesis justifica completamente la aparición de enfermedad neuromuscular en los distintos grupos de pacientes en los que existen casos comunicados, por lo que la investigación de los factores de riesgo es una tarea aún abierta. La gran variedad de casos publicados –en enfermos con sepsis, fracaso multiorgánico, quemados críticos, pancreatitis, postquirúrgicos, transplantados, politraumatizados, etcétera, así como en pacientes pediátricos- sugiere el carácter multifactorial del cuadro.

Podemos dividir los distintos factores de riesgo en tres categorías:

1.- Factores demográficos y de gravedad de la sepsis.

Desde los primeros trabajos de Bolton(2;3) se sugirió la posibilidad de que la polineuropatía de paciente crítico se asociara a la sepsis constituyendo un fracaso más dentro del síndrome de disfunción orgánica. En diversos estudios se ha relacionado tanto con la presencia de sepsis como con la gravedad expresada mediante el número de órganos disfuncionantes o medida por algunas escalas (SOFA Y APACHE II)(14-16;39;64;77).

Factores más generales como la edad, el sexo o la patología previa también han sido propuestos sin demostrar asociación estadísticamente significativa en ningún estudio. La tabla 2 recoge estos parámetros, cuya importancia radica en la posibilidad de crear un índice pronóstico de enfermedad neuromuscular en estadios precoces de la patología crítica.

FACTORES QUE ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	FACTORES QUE NO ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<ul style="list-style-type: none"> > Estancia en UCI(10) > Sepsis y fracaso orgánico(14;75) > Número de órganos disfuncionantes(14) > Puntuación APACHE II(16) > Puntuación SOFA(14) > Tiempo desde el ingreso hasta alcanzar la puntuación máxima en la escala SOFA(14) 	<ul style="list-style-type: none"> > Edad(17), sexo(13) > Número de hemocultivos positivos(10) > Fracaso hepático(67) > Neumonía(67)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. **SOFA:** Sepsis-related Organ Failure Assesment.

Tabla 2. Factores demográficos y de gravedad.

2.- Factores relacionados con el tratamiento.

La comunicación inicial de casos en pacientes tratados con esteroides y bloqueo neuromuscular sustentó diversas hipótesis patogénicas basadas en el potencial miopático de estos fármacos. Muchas otras sustancias que en escenarios distintos al del paciente crítico han demostrado cierto grado de neuromiotoxicidad han sido sugeridas como causantes de esta entidad. No obstante, a pesar del papel coadyuvante que puedan jugar, se considera que la enfermedad neuromuscular no es explicable únicamente como efecto secundario de la medicación, siendo necesario un sustrato previo, probablemente favorecido por la respuesta inflamatoria sistémica.

Así mismo, tanto la sedación prolongada como la ventilación mecánica, por lo que conllevan de inmovilidad y desuso de la musculatura esquelética, podrían favorecer el desarrollo del cuadro.

El empleo de inmunoglobulinas intravenosas y de técnicas de depuración extrarrenal resultó ser factor protector en algunos estudios(20;63).

En la tabla 3 se citan todas las intervenciones terapéuticas sugeridas como potencialmente causales.

FACTORES QUE ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	FACTORES QUE NO ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<ul style="list-style-type: none"> > Bloqueo neuromuscular(20) > Esteroides(16;18) > Nutrición parenteral total(20) > Inmunoglobulinas iv (factor protector) (64) > Reemplazo renal (factor protector) (20) 	<ul style="list-style-type: none"> > Aminoglicósidos(10;14) > Salbutamol(66) > Midazolam(13) > Días con tratamiento inotrópico(29;66) > Número de procedimientos invasivos(10) > Necesidad de ventilación mecánica(13;64) > Días de ventilación mecánica(13;59) > Días de parálisis farmacológica(19;28)

Tabla 3. Factores relacionados con el tratamiento.

3.- Marcadores bioquímicos de riesgo.

Múltiples alteraciones del medio interno del paciente han demostrado su potencial neurotóxico en pacientes no críticos, destacando entre ellos los parámetros nutricionales. Así mismo, estudios específicos en

pacientes críticos sugieren la asociación del cuadro con parámetros bioquímicos concretos. En un estudio se llegó a describir la presencia de un péptido específico en la sangre de los pacientes afectados(35).

En la siguiente tabla se recogen los factores sugeridos.

FACTORES QUE ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	FACTORES QUE NO ALCANZARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<ul style="list-style-type: none"> > Creatinina plasmática(10) <li style="padding-left: 20px;">> pH sanguíneo(67) > Bicarbonato plasmático(67) <li style="padding-left: 20px;">> Hipermagnesemia(67) <li style="padding-left: 20px;">> Hipoalbuminemia(10) > Hiperglucemia(9;66-72) <li style="padding-left: 20px;">> Hiperosmolaridad(9) 	<ul style="list-style-type: none"> > Urea plasmática, nitrógeno ureico(10) > Bilirrubina plasmática(10) <li style="padding-left: 20px;">> CPK, GOT, LDH(10) <li style="padding-left: 20px;">> Sodio, potasio, cloro, fósforo(10) > pO₂ , pCO₂, y lactato arterial(66)

Tabla 4. Marcadores bioquímicos de riesgo.

No obstante, son necesarios estudios clínicos de calidad para conocer realmente los factores que favorecen el desarrollo de esta enfermedad.

Hipótesis de trabajo

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En pacientes con sepsis grave, el desarrollo de enfermedad neuromuscular depende tanto de la presencia de factores relacionados con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como de otros relacionados con las intervenciones terapéuticas. Algunos de estos factores pueden ser, por tanto, modificables, por lo que su identificación resulta trascendente.

El reconocimiento de los factores de riesgo relacionados con la aparición de enfermedad neuromuscular en el paciente crítico puede permitir, si los resultados fueran concluyentes, un mejor conocimiento de la enfermedad y, ante todo y fundamentalmente, de su prevención y manejo clínico.

Objetivos

OBJETIVOS

Con las bases antes señaladas, nos planteamos los siguientes objetivos:

I. Objetivo principal:

Identificar variables fisiológicas, variables relacionadas con la gravedad de la sepsis y con intervenciones terapéuticas, que puedan estar asociadas a la enfermedad neuromuscular del paciente crítico y que nos permitan realizar una estratificación del riesgo de padecerla, así como plantear actuaciones para prevenir su desarrollo.

II. Objetivos secundarios:

- Describir las características generales de los pacientes con sepsis grave ingresados en nuestra unidad.
- Definir las características específicas de los pacientes con sepsis grave que desarrollan enfermedad neuromuscular.
- Determinar la incidencia de este cuadro, así como la de cada una de las distintas entidades clínicopatológicas.
- Evaluar el efecto de la enfermedad neuromuscular de enfermo crítico sobre la mortalidad de los pacientes con sepsis grave.

Material y métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional, creando una cohorte con todos los pacientes diagnosticados de sepsis grave que ingresaron en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente de veintidós camas durante un período de veinte meses (mayo de 2004 a diciembre de 2005).

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Con el objetivo de definir correctamente la población a estudiar, se establecieron los siguientes criterios de selección:

I.- Criterios de inclusión.

1.- Sepsis activa definida según los criterios de la Conferencia de Consenso de 1991(79):

- Dos o más criterios entre:

- Temperatura mayor de 38°C ó menor de 36°C.
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto ó pCO₂ <32 mmHg.
- Leucocitos mayor de 12000 ó menor de 4000 ó más de un 20% de formas inmaduras.

- Todo ello como respuesta a la infección (diagnóstico clínico o microbiológico).

2.- Disfunción de al menos un órgano, definida según criterios de la escala SOFA de disfunción orgánica(80):

- **Disfunción respiratoria:** $pO_2/FiO_2 < 400$.
- **Disfunción hematológica:** recuento de plaquetas $< 150.000/mm^3$.
- **Disfunción hepática:** bilirrubina $> 1,2$ mg/dl.
- **Disfunción hemodinámica:** PAM < 70 mmHg, o necesidad de tratamiento inotrópico.
- **Disfunción neurológica:** puntuación en la escala de coma de Glasgow < 15 .
- **Disfunción renal:** creatinina plasmática $> 1,2$ mg/dl.

II.- Criterios de exclusión.

- 1.- Edad menor de 18 años.
- 2.- Neuropatía o miopatía previa de cualquier causa, conocida o sospechada por anamnesis o exploración al ingreso.
- 3.- Enfermedad neurológica o de otra causa que impida la valoración clínica y/o electrofisiológica.

El tipo de muestreo consistía en casos consecutivos que reunieran los criterios indicados. Una vez definida la población de estudio

determinamos las variables recogidas y analizadas antes, durante y después del ingreso.

B. PROTOCOLO DE ESTUDIO

A todos los pacientes que cumplían los criterios anteriormente expuestos se les incluyó en un algoritmo para la detección de ENMEC. El mismo investigador en todos los casos realizó diariamente, desde el momento del diagnóstico de la sepsis grave, una exploración clínica específica. Este seguimiento se continuó tras el traslado a planta con exploraciones semanales hasta el alta hospitalaria o bien hasta el fallecimiento del paciente.

A los pacientes con criterios clínicos de ENMEC se les practicó un estudio neurofisiológico para confirmar y caracterizar la ENMEC, y en aquellos con estudio neurofisiológico patológico se realizó además una biopsia muscular.

El siguiente gráfico resume el protocolo de detección de ENMEC:

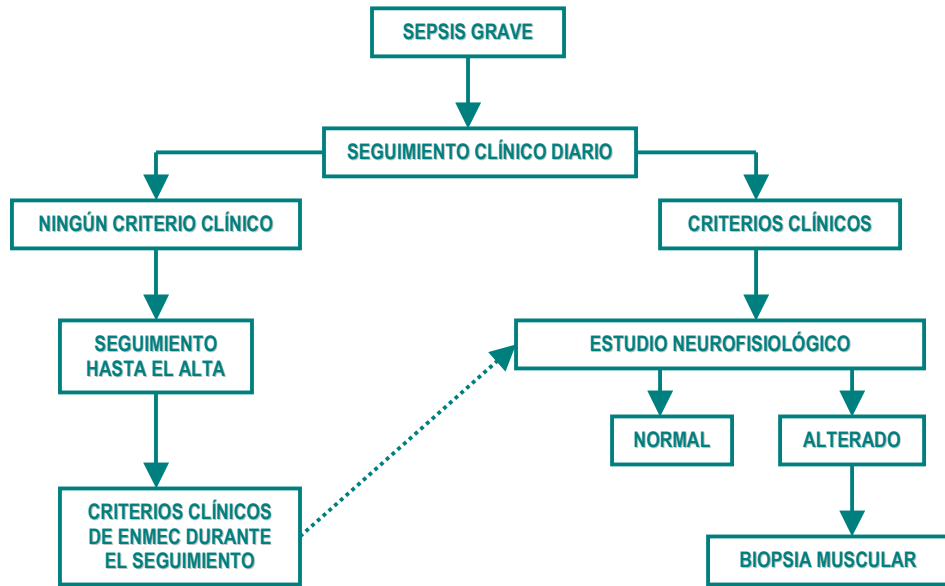


Gráfico 1. Protocolo de detección de ENMEC.

Puesto que el estudio neurofisiológico y biopsico forma parte del manejo habitual de los pacientes con enfermedad neuromuscular ingresados en nuestra unidad, no se consideró necesaria la obtención de un consentimiento informado específico. En todos los casos se informó de las características y posibles complicaciones de ambas pruebas al paciente o a sus familiares, obteniendo el consentimiento verbal.

C. DATOS RECOGIDOS

Se recogieron todas las variables relacionadas con la gravedad de la sepsis y el fracaso orgánico, así como aquellas sugeridas como posibles factores causales en estudios previos sobre enfermedad

neuromuscular del paciente crítico. El formulario de recogida de datos se adjunta en el Anexo I.

1.- Datos generales:

- ▶ **Edad y sexo.**
- ▶ **Antecedentes personales** y tratamiento previo.
- ▶ **Motivo de ingreso** en el hospital y en la UCI.

2.- Datos relativos a la presencia y gravedad de la sepsis y el fracaso orgánico:

- ▶ **Foco infeccioso.**
- ▶ Presencia de **criterios diagnósticos de sepsis.**
- ▶ **Disfunción orgánica** y número de órganos disfuncionantes.

3.- Los hallazgos clínicos y analíticos obtenidos durante las primeras veinticuatro horas de estancia en UCI nos permitieron obtener una puntuación en la escala de isogravedad más frecuentemente usada en Medicina Intensiva, el sistema **APACHE II(81)** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

APACHE II									
4	3	2	1	0		1	2	3	4
>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	Temperatura central (°C)	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
>159	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mmHg)		50-69		<50
>179	140-179	110-129		70-109	Frecuencia cardiaca (lpm)		55-69	40-54	<40
>49	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (rpm)	10-11	6-9		<6
>499	350-499	200-349		<200	FiO2 >0,5: AaDO2				
				>70	FiO2 < 0,5: pO2 (mmHg)	61-70		56-60	<56
>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
>179	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mmol/l)		120-129	111-119	<111
>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio (mmol/l)	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina (mg/dl)		<0,6		
>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		<20
>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x1000)		1-2,9		<1
15-GCS		EDAD			ENFERMEDAD CRÓNICA				
		≤ 44	0	HEPÁTICA: cirrosis, hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático. CARDIOVASCULAR: disnea o angina de reposo. RESPIRATORIO: EPOC grave, hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar. INMUNOSUPRESIÓN: inmunodeficiencia crónica o tratamiento inmunosupresor.	Postoperatorio programado	2			
45-54	2	Postoperatorio urgente o patología médica	5						
55-64	3								
65-74	5								
≥ 75	6								

FiO2: fracción inspirada de oxígeno. *AaDO2*: diferencia alveolo-arterial de oxígeno. *GCS*: escala de coma de Glasgow.

Tabla 5. APACHE II.

4.- Así mismo, calculamos la puntuación en la escala **SOFA** (Sepsis-related Organ Failure Assesment), que relaciona el número y gravedad del fracaso orgánico con el pronóstico del paciente séptico(80).

SOFA					
	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO pO ₂ /FiO ₂	> 400	301-400	201-300	101-200 Vent. mecánica	≤100 Vent. mecánica
RENAL Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	≥ 5
HEPÁTICO Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥ 12
HEMODINÁMICO PAM (mmHG) o fármacos (mcg/kg/min)	PAM > 70	PAM < 70	DOPA ≤ 5 ó DOBUTAMINA	DOPA > 5 ó NORA ≤ 0,1	DOPA > 15 ó NORA > 0,1
HEMATOLÓGICO Plaquetas	> 150.000	100.000-149.000	51.000-99.000	21.000-50.000	≤ 20.000
NEUROLÓGICO GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. *PAM*: presión arterial media. *DOPA*: dopamina.
NORA: noradrenalina.

Tabla 6. SOFA.

5.- La puntuación diaria en la escala de SOFA permitió definir otras dos variables con valor pronóstico, la **mayor puntuación** alcanzada durante la evolución y el tiempo transcurrido desde el inicio de la sepsis hasta alcanzar la máxima puntuación.

6.- Desde el ingreso en UCI hasta el diagnóstico de ENMEC, o bien hasta el alta del paciente, recogimos las **intervenciones terapéuticas** que podrían tener relación con el desarrollo de ENMEC, basándonos en criterios de plausibilidad fisiopatológica y en lo sugerido en estudios previos.

En la tabla 7 se muestran todas las intervenciones terapéuticas que se recogieron, por haberse asociado significativamente con la ENMEC en algún estudio, aunque la mayoría fueron trabajos con poca potencia estadística. Se recogieron también las que

han sido sugeridas como potencialmente causales pero no alcanzaron significación estadística.

Bloqueantes neuromusculares	Aminoglicósidos
Esteroides	Salbutamol
Nutrición parenteral total	Midazolam
Inmunoglobulinas iv (factor protector)	Inotrópicos
	Ventilación mecánica

Tabla 7. Intervenciones terapéuticas consideradas de riesgo.

7.- También se recogieron todos aquellos **marcadores biológicos** que han sido sugeridos como factores casuales, hayan alcanzado o no la significación estadística. Se resumen en la tabla 8.

Creatinina plasmática	Urea plasmática
pH sanguíneo	Bilirrubina plasmática
Bicarbonato plasmático	Sodio, potasio, cloro, magnesio, fósforo
Hipermagnesemia	Osmolaridad
Hipoalbuminemia	pO ₂ y pCO ₂ arterial
Hiperglucemia	Lactato

Tabla 8. Marcadores biológicos sugeridos previamente.

En todos los casos se recogió el peor valor alcanzado desde el ingreso hasta el diagnóstico de ENMEC, o bien hasta el alta de UCI en los pacientes que no presentaron el cuadro, excluyéndose en cualquier caso las analíticas obtenidas pre-mortem.

8.- En cuanto al bloqueo neuromuscular, considerado uno de los principales factores de riesgo desde la primera definición del cuadro, se recogió la profundidad del bloqueo monitorizado según la técnica del **tren de cuatro estímulos** mediante TOF-Watch de Organon®. También se consignó el **tiempo de bloqueo** (definido como la presencia de un valor en el tren de cuatro estímulos igual o menor de tres) en días.

Para la realización de la técnica se aplican cuatro estímulos supramáximos de 200 milisegundos cada 0,5 segundos (2 Hz) en territorio del nervio cubital. El grado de relajación determina la amplitud de las respuestas al segundo, tercer y cuarto estímulo; el debilitamiento en estas respuestas aporta las bases para la evaluación comparando la amplitud de la cuarta respuesta (T4) respecto a la primera. Esta relación T4/T1 se denomina relación TOF.

La cuarta respuesta desaparece a una profundidad de bloqueo del 75% de la primera respuesta. La tercera respuesta desaparece a una profundidad de bloqueo del 80% de la primera respuesta. La segunda respuesta desaparece a una profundidad de bloqueo del 90% de la primera respuesta. Cuando desaparece la primera respuesta del tren de cuatro, estamos en presencia de un bloqueo profundo. Se considera que hay un **bloqueo adecuado** cuando se mantienen una o dos

respuestas en el tren de cuatro estímulos (bloqueo 75-80%)(82).



Ilustración 1. TOF-Watch.

9.- Así mismo se valoró diariamente la profundidad de la sedación mediante la escala RASS(83;83) (Richmond Agitation-Sedation Scale) modificada (tabla 9).

ESCALA DE SEDACIÓN-AGITACIÓN	
+4	Violento: combativo, representa un riesgo inmediato para el personal.
+3	Muy agitado: amenazante, se intenta quitar tubos o catéteres.
+2	Agitado: frecuentes movimientos desordenados, lucha con el respirador.
+1	Inquieto: ansioso, con movimientos no agresivos ni vigorosos.
0	Despierto y tranquilo.
-1	Somnolencia: abre los ojos a la llamada y se mantiene despierto y con contacto visual durante más de 10 segundos.
-2	Sedación ligera: apertura ocular a la voz, mantiene contacto visual menos de 10 segundos.
-3	Sedación moderada: movimientos o apertura ocular a la voz, no mantiene contacto visual
-4	Sedación profunda: no responde a la voz, se mueve o abre los ojos a la estimulación física.
-5	No despertable: no responde a la voz ni a la estimulación física.
B	Bloqueo neuromuscular.

Tabla 9. Escala de sedación-agitación.

10.- Diariamente hasta el alta de UCI, y semanalmente hasta el alta hospitalaria, se evaluó la presencia de criterios clínicos de enfermedad neuromuscular. Según los estudios preliminares, se consideraron diagnósticos los siguientes:

- ▶ Disminución del balance muscular valorada por la escala del Medical Research Council(84). Se considera patológico cualquier valor inferior a 5 en al menos dos grupos musculares principales de las extremidades (tabla 10).
- ▶ Disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos.
- ▶ Dificultad para la retirada de la ventilación mecánica atribuible exclusivamente a fracaso neuromuscular.

ESCALA DE BALANCE MUSCULAR (MEDICAL RESEARCH COUNCIL)	
0	Ausencia de actividad muscular voluntaria.
1	Presencia de contracción muscular sin capacidad de movimiento.
2	Presencia de contracción muscular sin capacidad para vencer gravedad o sin conseguir recorrido articular completo.
3	Contracción muscular con capacidad de vencer gravedad pero sin capacidad de vencer resistencia.
4	Capacidad de vencer cierto grado de resistencia.
5	Balance muscular normal.

Tabla 10. Escala de balance muscular(26).

11.- Se calcularon los tiempos de **ventilación mecánica**, **estancia en UCI** y **estancia hospitalaria**, desglosados en tiempos previo y posterior al diagnóstico.

12.- La evolución del paciente fue valorada como **muerte en UCI**, **muerte hospitalaria** tras el alta de cuidados intensivos o **alta a domicilio** o a otro recurso asistencial (residencia, hospital de larga estancia, centro de rehabilitación, etcétera).

D. ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO Y BIOPSIA MUSCULAR

El **estudio neurofisiológico** se realizó empleando un equipo Nihon-Khoden. Se realizó electromiograma de aguja al menos en cuatro músculos, generalmente tibial anterior, cuádriceps, bíceps braquial y abductor corto del primer dedo. Se estudió la actividad espontánea y los potenciales de acción de unidad motora (MUAP). En algunos casos la actividad espontánea no pudo ser evaluada por falta de colaboración o inmovilidad absoluta del paciente. Se estudiaron nervios sensitivos y motores de miembro inferior (peroneo y sural) y superior (mediano y cubital). Los estudios de conducción motora se llevaron a cabo mediante electrodos de superficie. Las respuestas sensitivas se obtuvieron mediante estimulación con electrodos cutáneos y captación mediante agujas subcutáneas.

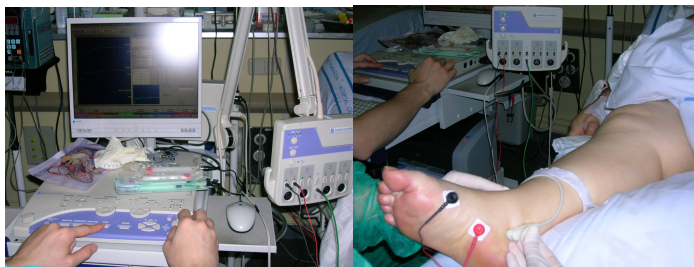


Ilustración 2. Realización de electromiograma a un paciente en nuestra unidad.

Todas las **biopsias musculares** fueron obtenidas por el neurofisiólogo que realizó el estudio electromiográfico, seleccionando para ello el músculo aparentemente más afectado según los datos obtenidos en el mismo. Todas las muestras fueron informadas por el mismo patólogo.

No se llevó a cabo estudio diafragmático ni de nervio frénico.

Se consideran criterios diagnósticos de **polineuropatía axonal**:

-Velocidades de conducción nerviosa normales o moderadamente reducidas, con valores no inferiores al 70-80% del límite inferior de la normalidad.

-Potenciales de respuesta nerviosa (motor y/o sensitivo) de amplitud muy reducida, sin bloqueos en la conducción nerviosa ni dispersión temporal significativos.

-Latencias distales normales o moderadamente prolongadas, no más del 125% del límite superior de la normalidad.

-Ondas F con valores de latencia mínima normales o moderadamente prolongados, no más del 120% del límite superior de la normalidad.

-Electromiograma en musculatura distal con patrón neurógeno y actividad denervativa durante el reposo.

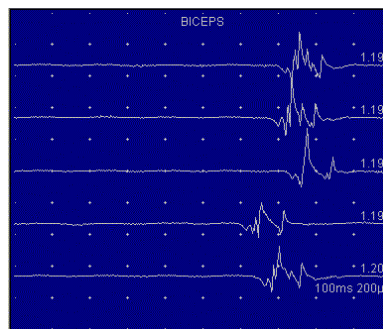


Ilustración 3. Patrón neuropático.

El patrón **miopático** se diagnosticó cuando existía:

-Ausencia de actividad espontánea en reposo.

-Reclutamiento de un excesivo número de unidades motoras ante esfuerzos leves o moderados.

-Patrón interferencial de baja amplitud al realizar un esfuerzo máximo.

-Potenciales de unidad motora polifásicos con amplitud y duración reducida.

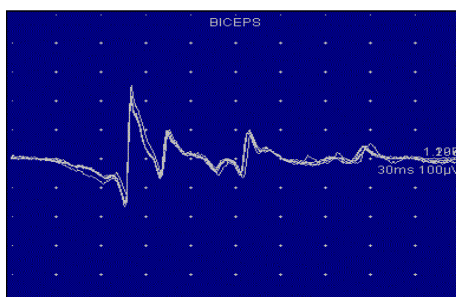


Ilustración 4. Patrón miopático.

Los resultados se clasificaron en patrón polineuropático, miopático y mixto. Si bien los hallazgos del estudio neurofisiológico permiten una gradación de la severidad del cuadro en leve, moderado y grave, esta clasificación no se consideró en el desarrollo del estudio.

En cuanto a los resultados de la biopsia muscular, según los hallazgos anatomopatológicos dividimos a los pacientes en tres entidades:

- **Miopatía por atrofia de fibras tipo II:** atrofia de fibras musculares, predominantemente de tipo II.
- **Miopatía de filamento grueso:** pérdida de filamentos gruesos de miosina.

- **Miopatía necrotizante:** mionecrosis extensa y fagocitosis de las fibras musculares.

Un cuarto patrón, en el que se observaban signos de denervación aguda, se consideró diagnóstico de **polineuropatía**.

A pesar de que la **biopsia neural** muestra un patrón característico en la polineuropatía, no se realizó en ningún paciente, dado el alto porcentaje de secuelas que puede provocar y su escasa rentabilidad diagnóstica en pacientes sometidos previamente a electromiograma.

E. CRITERIOS CLÍNICOS DE ENMEC

Se consideraron criterios clínicos diagnósticos de enfermedad neuromuscular de enfermo crítico:

1.- Disminución de fuerza muscular definida como puntuación menor de 5 en la escala de balance muscular del Medical Research Council evaluada en grupos musculares mayores de las cuatro extremidades (tabla 10)(84).

2.- Disminución o abolición de reflejos osteotendinosos.

3.- Fracaso en la retirada de ventilación mecánica no atribuible a otras causas.

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 12.0.1 para Windows (nº licencia 125874).

En el **estudio descriptivo** se expresaron mediante frecuencias las variables dicotómicas, mientras que las variables continuas se resumieron como media y desviación estándar si presentaban distribución normal, y mediante mediana y rango intercuartílico en caso contrario.

Se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron antes de 5 días de desarrollo de la sepsis, puesto que la mayoría de autores considera que los pacientes que más precozmente desarrollan el cuadro no lo hacen antes de ese período.

En el análisis mediante **regresión logística univariante** se incluyeron todas las variables relativas a las características demográficas, gravedad de la sepsis, fracaso orgánico, intervenciones terapéuticas y parámetros bioquímicos. También se incluyeron las escalas de valoración de la profundidad de la sedación y del bloqueo neuromuscular.

Algunas variables que se consideraron incluidas en otras se excluyeron del modelo. Es el caso de la asociación entre algunos fracasos orgánicos y las variables bioquímicas empleadas en su definición (fracaso hepático y bilirrubina, fracaso renal y creatinina, fracaso respiratorio y pO₂). Del mismo modo, el empleo de inotrópicos es diagnóstico de fracaso hemodinámico según la escala SOFA, por lo que también se excluyeron del análisis las variables “administración de dopamina, noradrenalina y dobutamina”.

El **análisis multivariante** se realizó partiendo de modelos máximos que incluían las variables significativas con una $p < 0,2$ en el análisis univariante, así como las variables que, aun sin cumplir esos criterios, resultaban más plausibles a priori en su relación con la ENMEC.

Debido a la desproporción entre el tamaño de la muestra y el número de variables estudiadas, este análisis multivariante se realizó inicialmente en cuatro bloques: uno con las variables que se refieren a la gravedad, otro con los datos de ventilación mecánica y sedorrelajación, un tercero con el resto de fármacos e intervenciones terapéuticas y el último con los parámetros bioquímicos. Se incluyeron también las interacciones entre variables que mostraron asociación significativa con la ENMEC en el análisis univariante.

Posteriormente se construyó otro modelo máximo con las variables significativas de los bloques anteriores, reintroduciendo además

aquellas variables que se consideró que podían actuar como factor de confusión, desde un punto de vista clínico-biológico.

Mediante análisis univariante, así como multivariante controlando por las variables que hacen referencia a la gravedad, se estudió la relación entre la presencia de ENMEC y la mortalidad en UCI y en el hospital.

En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,01$ en el análisis multivariante.

Resultados

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron en nuestra unidad **389 casos** de sepsis grave en **385 pacientes**. De ellos, 11 fueron excluidos por los siguientes motivos:

- 2 pacientes tenían menos de 18 años.
- 9 pacientes presentaban enfermedad neuromuscular previa, entre los que se incluían casos de miastenia gravis, enfermedad de Guillain-Barré, polineuropatía asociada a diabetes mellitus y alcoholismo crónico. Uno de ellos fue excluido por haber sido diagnosticado de enfermedad neuromuscular de paciente crítico en un ingreso previo en otra unidad de cuidados intensivos.

De los **378 pacientes** incluidos, **45 fallecieron antes de 5 días**. Siguiendo a muchos autores que consideran que antes de este tiempo no es posible diagnosticar la enfermedad neuromuscular por criterios clínicos ni electrofisiológicos, decidimos excluir a estos pacientes del análisis estadístico para evitar un exceso de falsos negativos.

Entre los **333 casos** que sobrevivieron al menos 5 días, **77 (23,1%) presentaron criterios clínicos** diagnósticos de enfermedad neuromuscular de paciente crítico. Se realizó estudio electrofisiológico a 44 de ellos.

En los otros **33 pacientes**, las causas por las que no se realizó la prueba fueron:

- ✓ **14** murieron antes de poder realizarse el estudio.
- ✓ **8** requirieron bloqueo neuromuscular, falleciendo en esa situación.
- ✓ **11** fueron dados de alta antes de realizarse el electromiograma, rehusando someterse a él de forma ambulatoria, o bien fueron perdidos en el seguimiento tras el alta.

El siguiente gráfico resume la inclusión de pacientes.

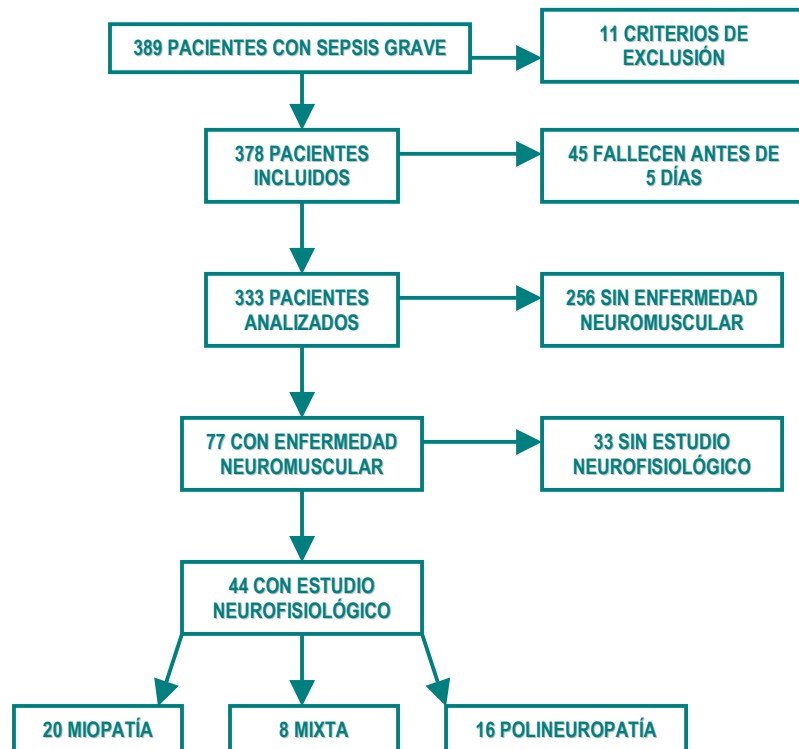


Gráfico 2. Inclusión de pacientes.

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

El 63,8% de los 378 pacientes incluidos eran varones. La edad media fue de $59,6 \pm 17,4$ años. El paciente más joven tenía 18 años y el más anciano 89. El siguiente gráfico refleja la distribución por sexos.

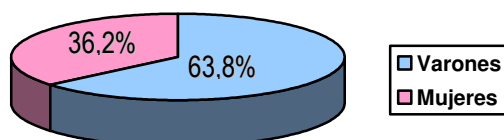


Gráfico 3. Distribución por sexos.

La puntuación media en la escala de isogravedad **APACHE II** medida en las 24 primeras horas de ingreso fue de $21,8 \pm 7,5$, y en la escala **SOFA** de fracaso orgánico fue $8,4 \pm 3,7$, siendo $9,7 \pm 4,1$ la media de la máxima puntuación alcanzada en dicha escala durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

La **causa más frecuente de ingreso** en el hospital fue neumonía, seguido de insuficiencia respiratoria sin infección de vía aérea inferior (en su mayoría pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica). También supuso la causa más frecuente de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el foco infeccioso predominantemente involucrado en el cuadro séptico. El 22,5% de las infecciones fue de origen nosocomial. Los gráficos 4, 5 y 6 desglosan las causas de ingreso y foco infeccioso responsable de la sepsis.

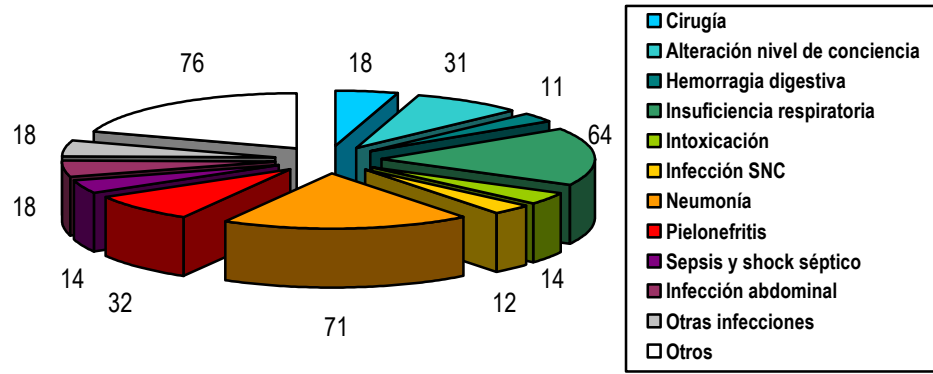


Gráfico 4. Causa de ingreso hospitalario.

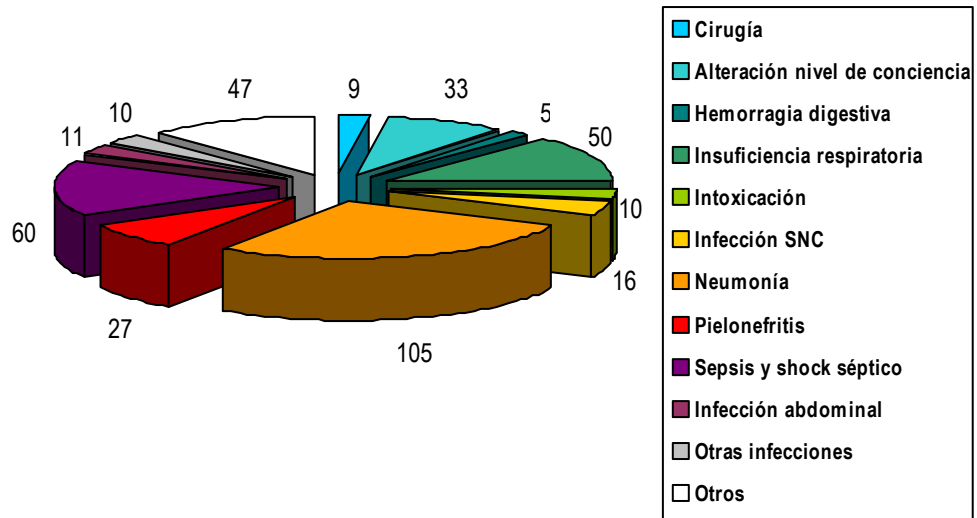


Gráfico 5. Causa de ingreso en Cuidados Intensivos.

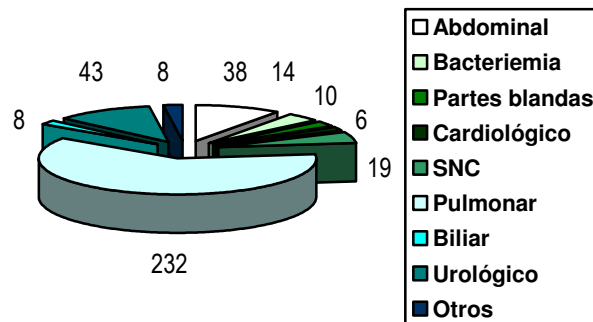


Gráfico 6. Foco infeccioso.

En cuanto a la **disfunción orgánica**, la mayor parte de los pacientes desarrollaron entre 2 y 5 fallos, con una media de $3,4 \pm 1,3$. El más frecuente fue el fracaso respiratorio, presente en el 83,9% de los casos, seguido por el fallo hemodinámico en un 74,6%. Con menor frecuencia se diagnosticó fracaso renal (56,6%), neurológico (43,7%), hematológico (40,7%) y hepático (39,4%).

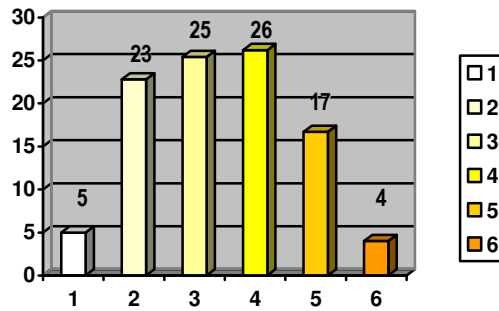


Gráfico 7. Número de órganos disfuncionantes.

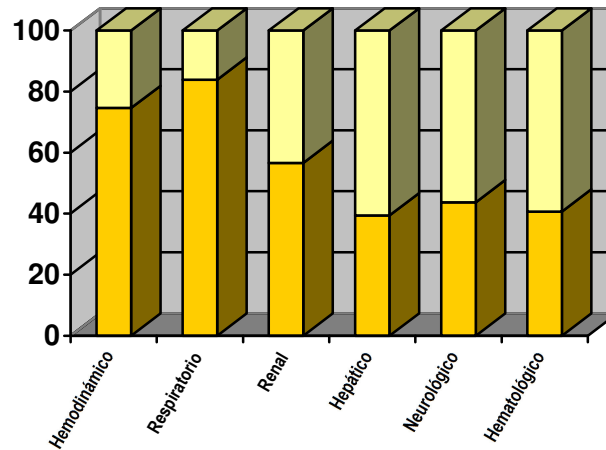
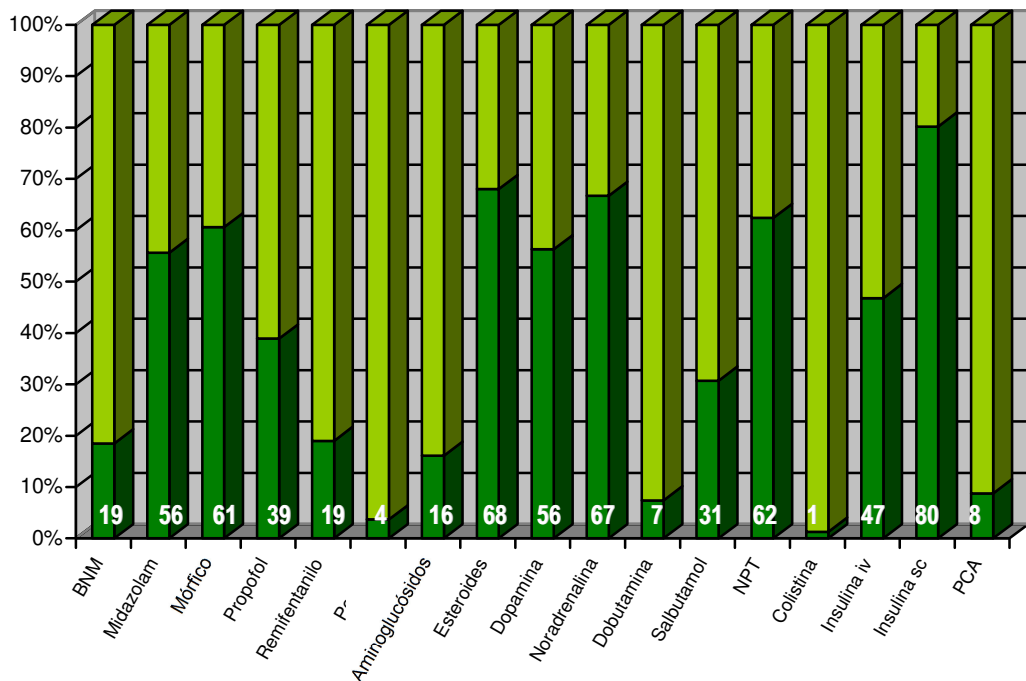


Gráfico 8. Disfunción orgánica.

El 36,8% de los pacientes falleció durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, mientras que la **mortalidad** hospitalaria fue del 43,7%. La **estancia** media en UCI fue $14,1 \pm 18,5$ días y en el hospital $28,8 \pm 27,1$. La **estancia** media en UCI previa al diagnóstico fue $10,6 \pm 9,5$ días.

El 73,8% de los pacientes requirió ventilación mecánica, durante una media de $10,4 \pm 15,8$ días, y mediana de 4 días.

El 11,1% de los pacientes fue sometido a técnicas de depuración extrarrenal. El siguiente gráfico refleja el empleo de fármacos en la población general.



BNM: Bloqueo neuromuscular. NPT: Nutrición parenteral total. Iv: intravenosa. Sc: subcutáneo. PCA: proteína C activada.

Gráfico 9. Empleo de fármacos en la población general.

En cuanto a las variables continuas, se describen en los siguientes gráficos en función de su media y desviación estándar en el caso de variables con distribución normal y su mediana y rango intercuartílico cuando presentan distribución no normal.

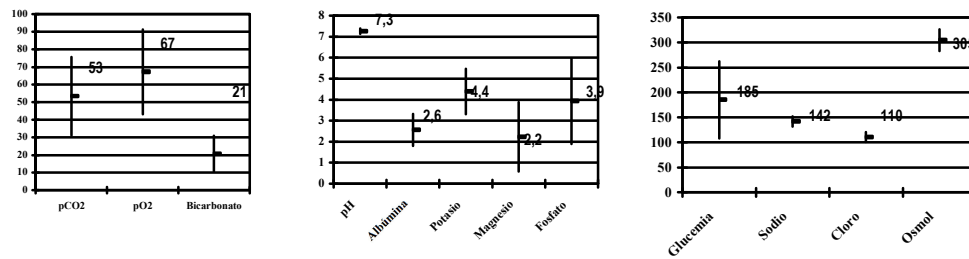


Gráfico 10. Variables continuas de distribución normal.

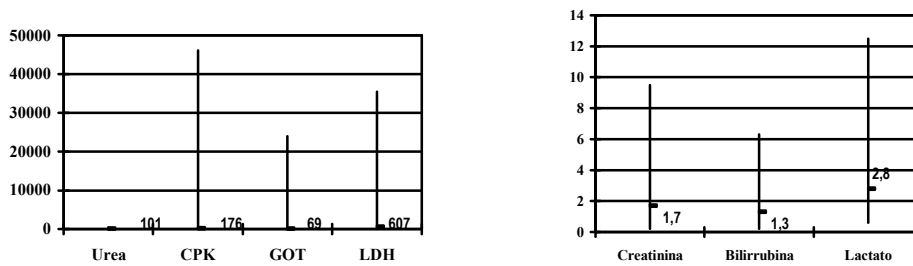


Gráfico 11. Variables continuas de distribución no normal.

B. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON ENMEC

El grupo de pacientes que desarrolló enfermedad neuromuscular durante el ingreso presentaba una edad media de $57,5 \pm 16,8$, con predominio del sexo masculino (75,3%).

La distribución de **causas de ingreso y foco infeccioso** fue similar a la de la población general, con una frecuencia aún mayor de neumonía como causa de la sepsis, como queda reflejado en el siguiente gráfico. El 36,4% de las infecciones fue de origen nosocomial.

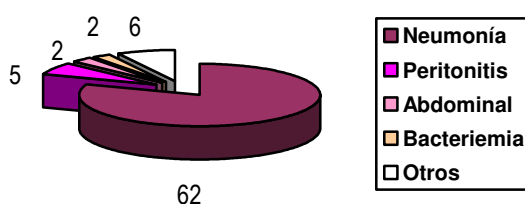


Gráfico 12. Foco infeccioso en pacientes que desarrollaron ENMEC.

La puntuación media en la escala de **APACHE II** fue $22,2 \pm 7,7$, y en la escala **SOFA** $9,1 \pm 3,6$, muy similares a las de la muestra general, mientras que la media de la máxima puntuación alcanzada en esta escala fue ligeramente más elevada, alcanzando un valor de $11,3 \pm 3,5$.

El 43% de los pacientes fallecieron durante el ingreso en UCI, y la **mortalidad** hospitalaria fue del 53,2%. Tanto la **estancia** media en nuestra unidad como en el hospital fue casi dos veces la de la población general ($38,2 \pm 27,7$ días, con una mediana de 29,5 días de estancia en UCI y $53 \pm 35,2$ días, con mediana de 41,5 días de estancia hospitalaria). La estancia media en UCI previa al diagnóstico fue $20,6 \pm 9,2$, con mediana de 18. El diagnóstico más precoz se realizó a los 5 días de ingreso, y el más tardío tras 54 días de estancia en UCI.

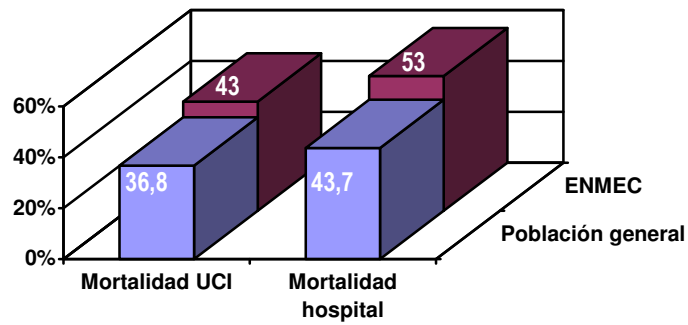


Gráfico 13. Mortalidad en la población general y en pacientes con ENMEC.

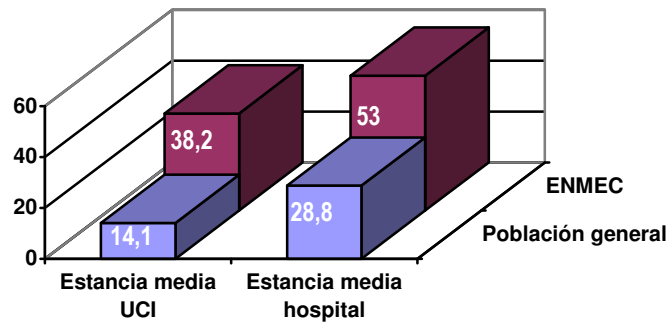


Gráfico 14. Estancia media en población general y en pacientes con ENMEC.

76 (98,7%) pacientes con enfermedad neuromuscular habían requerido ventilación mecánica previa al diagnóstico, durante una media de $19,8 \pm 9,4$ días, y mediana de 17 días. Únicamente uno de los pacientes que desarrollaron ENMEC no había sido sometido previamente a ventilación mecánica. El 28,6% fue sometido a técnicas continuas de depuración extrarrenal.

Los siguientes gráficos muestran las características del **fracaso orgánico** y el **empleo de fármacos** en los pacientes que desarrollaron el cuadro.

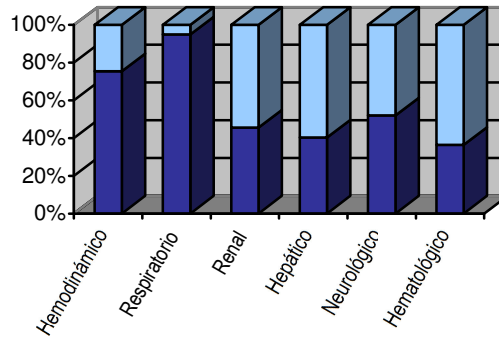
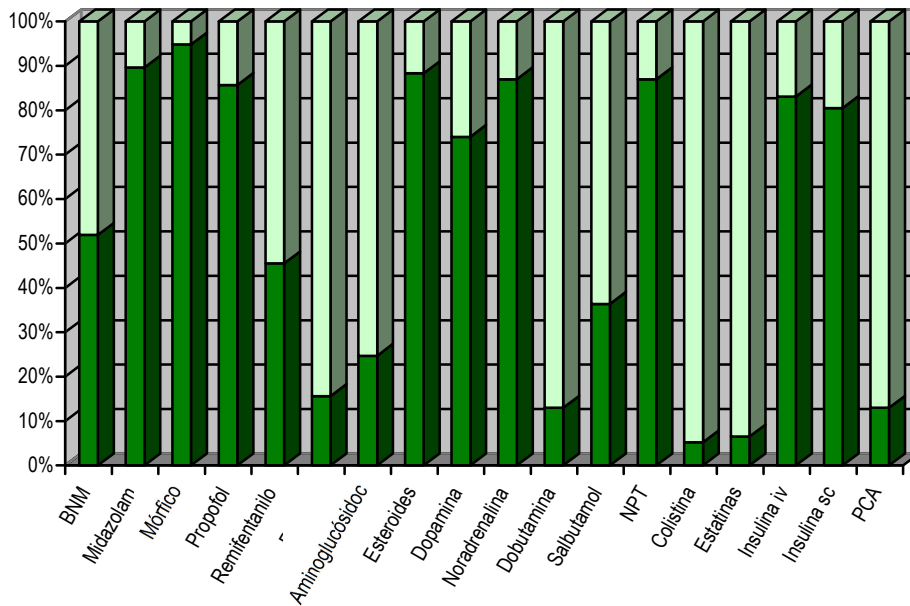


Gráfico 15. Órganos disfuncionantes en el paciente ENMEC.



BNM: Bloqueo neuromuscular. NPT: Nutrición parenteral total. Iv: intravenosa. Sc: subcutánea. PCA: proteína C activada.

Gráfico 16. Empleo de fármacos en pacientes con ENMEC.

En los siguientes gráficos se describen las variables continuas, como media y desviación estándar en el caso de variables con distribución normal, y mediana y rango intercuartílico cuando presentan distribución no normal.

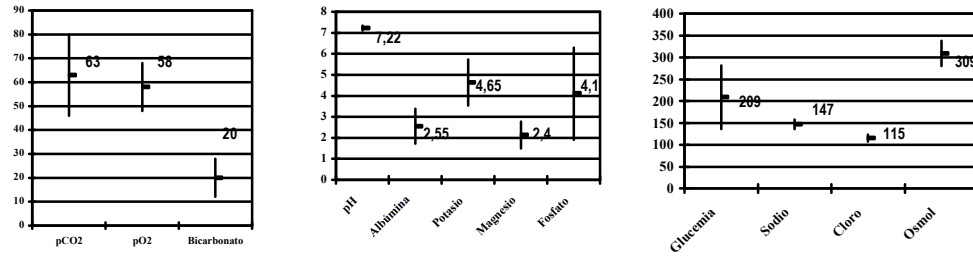


Gráfico 17. Variables de distribución normal en ENMEC.

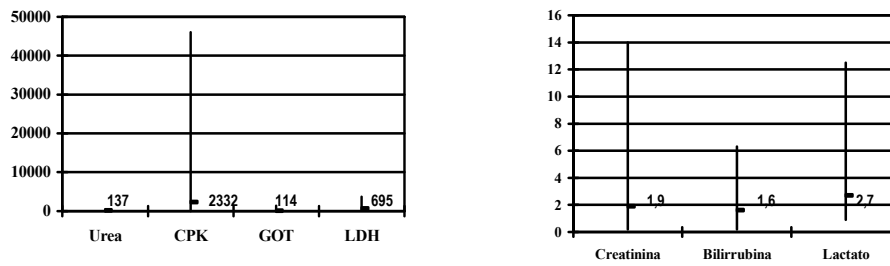


Gráfico 18. Variables de distribución no normal en ENMEC.

Entre los 77 pacientes que desarrollaron enfermedad neuromuscular, 44 (42,8%) fueron sometidos a estudio neurofisiológico. De ellos, 20 (45,5%) presentaban patrón miopático, 16 (36,4%) polineuropático y 8 (18,1%) mixto.

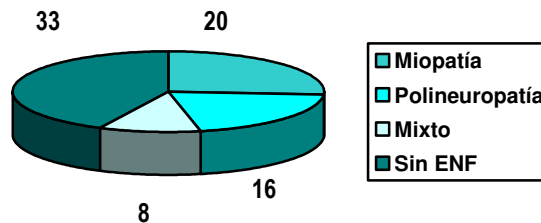


Gráfico 19. Patrón electromiográfico.

C. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En el análisis univariante se incluyeron 47 variables, de las cuales 35 mostraron asociación, con $p < 0,2$, con el desarrollo de enfermedad neuromuscular.

Entre las variables que hacen referencia a la **gravedad**, se encontró asociación con la puntuación en las escalas APACHE II y SOFA al ingreso, así como con la máxima puntuación alcanzada en dicha escala durante la evolución en UCI. También el tiempo que media entre el ingreso y el momento en que se alcanza la máxima puntuación se asoció al desarrollo de enfermedad neuromuscular.

Entre las variables **demográficas**, el sexo femenino y el origen extrahospitalario de la infección se asociaron significativamente al desarrollo de ENMEC. Así mismo, tanto la estancia previa en UCI como el tiempo de ventilación mecánica anterior al diagnóstico mostraron una significativa asociación con el desarrollo del cuadro. Similar asociación mostró el tiempo transcurrido entre el ingreso en UCI y el diagnóstico de sepsis.

En cuanto al **fracaso orgánico**, tanto la presencia de disfunción respiratoria como neurológica se asoció a la enfermedad neuromuscular, con odds ratio menor a 1. **Alteraciones bioquímicas** como el pH por debajo del rango de normalidad, la hipercapnia, los valores elevados de urea y glucosa plasmática, la hiperosmolaridad y diversas alteraciones electrolíticas (hipercloremia, hipo e

hipernatremia, hipo e hiperpotasemia) mostraron asociación estadísticamente significativa.

Entre las variables asociadas con **intervenciones terapéuticas**, llama la atención la asociación con el desarrollo del cuadro que muestran tanto los bloqueantes neuromusculares, como todos los fármacos sedantes empleados habitualmente en nuestra unidad (midazolam, propofol, remifentanilo, pentotal y cloruro mórfico), con odds ratio menor a 1 cuando se considera como variable categórica (administración/no administración del fármaco), y mayor a 1 si se codificaba en función del número de días de administración de cada principio activo.

También se asoció significativamente la administración de algunos antibióticos (aminoglucósidos y colistina), esteroides, nutrición parenteral total, proteína C activada e insulina intravenosa, todos ellos con odds ratio menor a 1. La necesidad de hemofiltración venovenosa continua se asoció también al desarrollo de enfermedad neuromuscular en el análisis univariante en nuestra serie, con odds ratio menor a 1, mientras que el fracaso renal no mostró tal asociación. También el número de concentrados de hematíes transfundidos se asoció con el desarrollo de ENMEC.

En la siguiente tabla se recogen todas las variables que demostraron asociación con el desarrollo de enfermedad neuromuscular con un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariante, con los valores de -2 logaritmo de verosimilitud ($-2LL$), significación [$p(-2LL)$] y odds ratio (OR).

	-2LL	p de -2LL	OR
SEXO	6,531	0,011	0,479
APACHE II	1,691	0,193	1,023
TIEMPO INGRESO UCI – SEPSIS	14,801	<0,001	1,181
NOSOCOMIAL	10,373	0,001	0,385
FRACASO RESPIRATORIO	13,332	<0,001	0,199
FRACASO NEUROLÓGICO	2,797	0,094	0,645
SOFA	7,238	0,007	1,103
TIEMPO DE VM	114,780	<0,001	1,185
ESTANCIA EN UCI	83,144	<0,001	1,154
BLOQUEO NEUROMUSCULAR	56,493	<0,001	0,106
MIDAZOLAM	55,431	<0,001	0,092
MÓRFICO	62,970	<0,001	0,053
PROPOFOL	75,551	<0,001	0,075
REMIFENTANILO	32,002	<0,001	0,191
PENTOTAL	30,418	<0,001	0,021
AMINOGLUCÓSIDOS	4,024	0,045	0,521
ESTEROIDES	20,159	<0,001	0,225
NUTRICIÓN PARENTERAL	21,362	<0,001	0,227
COLISTINA	7,476	0,006	0,070
INSULINA INTRAVENOSA	48,411	<0,001	0,131
XIGRIS	2,246	0,134	0,527
Nº CONCENTRADOS TRANSFUNDIDOS	22,740	<0,001	1,194
PH	16,964	<0,001	0,010
PCO2	18,093	<0,001	1,026
UREA	22,614	<0,001	1,008
GLUCEMIA	6,740	0,009	1,004
BILIRRUBINA	2,189	0,139	1,025
SODIO	26,096	<0,001	1,073
POTASIO	4,270	0,039	1,278
CLORO	26,351	<0,001	1,090
OSMOLARIDAD	2,972	0,085	1,012
SOFA MÁXIMO	22,391	<0,001	1,172
TIEMPO HASTA SOFA MÁXIMO	22,728	<0,001	1,116
TDER	19,401	<0,001	0,209

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos. **VM:** ventilación mecánica. **SOFA:** Sepsis-related Organ Failure Assesment. **TDER:** Técnicas de depuración extrarrenal.

Tabla 11. Variables con $p < 0,2$ en el análisis univariante.

Mediante análisis univariante se estudió también la asociación con el desarrollo de ENMEC que presentaba el valor medio y mínimo del tren de cuatro estímulos (TOF) en los pacientes que recibieron bloqueantes neuromusculares. Solamente el valor medio se asoció significativamente con el desarrollo del síndrome.

	-2LL	P de -2LL	OR
TOF MEDIO	4,350	0,037	2,952
TOF MÍNIMO	1,645	0,200	1,819

Tabla 12. Análisis univariante tren de cuatro estímulos.

Analizando estos datos, y siempre según análisis exclusivamente univariante, podríamos considerar factores asociados al desarrollo de enfermedad neuromuscular en pacientes con sepsis grave los siguientes:

- El sexo femenino.
- La puntuación en la escala APACHE II.
- El tiempo comprendido entre el ingreso en UCI y el desarrollo del cuadro séptico.
- La puntuación en la escala SOFA en las primeras 24 horas del diagnóstico, así como la máxima puntuación durante el ingreso en UCI y el tiempo transcurrido desde el inicio de la sepsis hasta la máxima puntuación en dicha escala.
- El tiempo de ventilación mecánica y la estancia en UCI.
- El número de concentrados de hematíes transfundidos.

- La presencia de acidemia, hipercapnia, hipoxemia, hipernatremia, hiperpotasemia, hipercloremia e hiperosmolaridad.
- Los valores elevados de glucosa, urea y bilirrubina plasmática.

Del mismo modo, las variables asociadas con menor incidencia de enfermedad neuromuscular según este análisis univariante serían:

- El origen extrahospitalario de la infección.
- La presencia de fracaso respiratorio o neurológico.
- El tratamiento con esteroides, nutrición parenteral total, colistina, insulina intravenosa o proteína C activada.
- El empleo de técnicas continuas de depuración extrarrenal.

En cuanto al empleo de sedantes, se da la paradoja de que, considerados categóricamente (administración o no), todos los fármacos empleados rutinariamente (midazolam, cloruro morfíco, propofol, remifentanilo y pentotal) se asocian a menor incidencia de ENMEC, mientras que la mayor duración del tratamiento se asocia a mayor incidencia del cuadro.

D. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Debido al excesivo número de variables analizadas en relación con el número de casos en la serie, el análisis multivariante se realizó inicialmente en cuatro bloques:

- Bloque 1: Variables demográficas y aquellas que hacen referencia a la gravedad.
- Bloque 2: Variables relacionadas con el tratamiento (fármacos, transfusión de hemoderivados y depuración extrarrenal).
- Bloque 3: Variables relacionadas con la ventilación mecánica y la sedorrelajación.
- Bloque 4: Variables bioquímicas.

También se incluyeron en el análisis multivariante las interacciones entre variables que mostraron asociación con el desarrollo de ENMEC en el análisis univariante.

Finalmente, se creó un modelo máximo con todas las variables que demostraron asociación significativa con el desarrollo de ENMEC en cada uno de los bloques.

1.- Variables demográficas y relacionadas con la gravedad.

Se incluyeron en el análisis multivariante las siguientes variables:

- Categóricas: sexo, origen nosocomial, fracaso respiratorio y fracaso neurológico.

- Continuas: puntuación en la escala APACHE II, tiempo desde el ingreso en la UCI hasta el desarrollo de la sepsis, puntuación en la escala SOFA, máxima puntuación alcanzada en la escala SOFA durante el ingreso, tiempo desde el ingreso en UCI hasta la máxima puntuación SOFA y estancia en UCI previa al diagnóstico.

Demostraron asociación significativa con el desarrollo de ENMEC la puntuación SOFA en las primeras 24 horas de ingreso y la estancia en UCI previa al diagnóstico, según se observa en la siguiente tabla:

	-2LL	p de -2LL	OR
SOFA	4,899	0,027	1,101
ESTANCIA	77,794	<0,001	1,149

Tabla 13. Variables significativas en el bloque 1 (demográficas y gravedad).

2.- Variables relacionadas con el tratamiento.

Se incluyeron en el análisis las siguientes variables:

- Categóricas: administración de aminoglucósidos, esteroides, nutrición parenteral, colistina, proteína C activada e insulina intravenosa, y empleo de técnicas de depuración extrarrenal.
- Continuas: número de concentrados de hematíes transfundidos.

Demostraron asociación significativa la administración de esteroides, colistina e insulina intravenosa, el empleo de técnicas de depuración extrarrenal y el número de concentrados de hematíes transfundidos, como se puede observar en la siguiente tabla:

	-2LL	p de -2LL	OR
ESTEROIDES	8,430	0,004	3,265
COLISTINA	3,013	0,083	6,307
INSULINA	19,390	<0,001	4,355
DEPURACIÓN EXTRARRENAL	2,979	0,084	2,053
CONCENTRADOS DE HEMATÍES	7,503	0,006	1,103

Tabla 14. Variables significativas en el bloque 2 (tratamientos).

3.- Variables relacionadas con la ventilación mecánica y la sedorrelajación.

Se construyó el modelo incluyendo las siguientes variables:

- Categóricas: administración de bloqueantes neuromusculares, midazolam, cloruro mórfico, propofol, remifentanilo y pentotal.
- Continuas: días de ventilación mecánica.

Demostraron asociación con el desarrollo de ENMEC los días de ventilación mecánica y la administración de bloqueantes neuromusculares, propofol, remifentanilo y pentotal. Los valores de -2 logaritmo de verosimilitud con su significación y la odds ratio se muestran en la tabla 15.

	-2 LL	p de -2LL	OR
VENTILACIÓN MECÁNICA	27,174	<0,001	1,117
BLOQUEO NEUROMUSCULAR	5,284	0,022	2,518
PROPOFOL	13,922	<0,001	4,547
REMIFENTANILO	3,506	0,061	2,081
PENTOTAL	6,618	0,010	11,298

Tabla 15. Variables significativas en el bloque 3 (VM y sedorrelajación).

Llama la atención que, al modificar las variables categóricas “administración de sedantes y bloqueantes neuromusculares” por otras continuas que expresen el número de días de tratamiento con cada fármaco, las variables que muestran asociación con el desarrollo de ENMEC son:

- Días de ventilación mecánica y días de tratamiento con cloruro mórfico, remifentanilo y pentotal, con odds ratio mayor a 1.
- Días de administración de midazolam y de bloqueantes neuromusculares, con odds ratio menor a 1.

Los resultados obtenidos al codificar las variables de sedorrelajación en forma de días de tratamiento se muestran en la siguiente tabla:

	-2LL	p de -2LL	OR
VENTILACIÓN MECÁNICA	53,616	<0,001	1,223
DÍAS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR	5,742	0,017	0,910
DÍAS DE MIDAZOLAM	4,236	0,040	0,918
DÍAS DE CLORURO MÓRFICO	4,083	0,043	1,086
DÍAS DE REMIFENTANILO	2,870	0,090	1,209
DÍAS DE PENTOTAL	11,223	0,001	2,025

Tabla 16. Variables significativas bloque 3 (VM y días de sedorrelajación).

4.- Variables bioquímicas.

En la construcción del último bloque se incluyeron las siguientes variables:

- Continuas: pH, pCO₂ y pO₂ arterial; niveles sanguíneos de urea, glucemia, bilirrubina, sodio, potasio y cloro; osmolaridad plasmática.

Según se muestra en la tabla 17, se asociaron significativamente al desarrollo de ENMEC los niveles sanguíneos de urea y cloro y la pCO₂

arterial, con odds ratio mayor a 1, mientras que la osmolaridad plasmática mostró asociación con odds ratio menor a 1.

	-2LL	p de -2LL	OR
pCO2 ARTERIAL	11,574	0,001	1,023
UREA	8,862	0,003	1,006
COLORO	19,604	<0,001	1,082
OSMOLARIDAD	16,376	0,065	0,984

Tabla 17. Variables significativas bloque 4 (valores bioquímicos).

4.- Modelo máximo.

El modelo máximo para el análisis multivariante se construyó a partir de todas las variables que mostraron asociación significativa con el desarrollo de ENMEC en los cuatro bloques previamente definidos.

Se incluyeron las siguientes variables:

- Categóricas: administración de esteroides, colistina, insulina intravenosa, bloqueo neuromuscular, propofol, remifentanilo y pentotal; empleo de técnicas de depuración extrarrenal.
- Continuas: puntuación en la escala SOFA, estancia en UCI previa al diagnóstico, número de concentrados de hematíes transfundidos, pCO2 arterial, urea, cloro y osmolaridad plasmática.

Las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ENMEC fueron el tiempo de ventilación mecánica y la administración de bloqueantes neuromusculares, insulina, propofol y pentotal, según se muestra en la tabla siguiente.

	-2LL	p de -2LL	OR
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	36,835	<0,001	1,275
BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES	14,760	<0,001	12,818
INSULINA INTRAVENOSA	7,917	0,005	5,781
PROPOFOL	4,343	0,037	3,392
PENTOTAL	13,105	<0,001	2,7x10 ⁹

Tabla 18. Análisis multivariante: modelo máximo.

Definiendo las variables de sedación en función del número de días de administración de cada fármaco, también mostró asociación significativa con el desarrollo de ENMEC la duración del tratamiento con bloqueantes neuromusculares, midazolam y cloruro mórfico, del siguiente modo:

	-2 LL	p de -2LL	OR
DÍAS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR	17,172	<0,001	0,767
DÍAS DE MIDAZOLAM	5,598	0,018	1,345
DÍAS DE CLORURO MÓRFICO	6,455	0,011	0,715

Tabla 19. Análisis multivariante: modelo máximo 2.

De este modo, las variables que muestran asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ENMEC son:

- Asociadas a mayor incidencia de ENMEC (odds ratio mayor a 1): días de ventilación mecánica, días de tratamiento con midazolam, administración de bloqueo neuromuscular, propofol, pentotal e insulina intravenosa.
- Asociadas a menor incidencia de ENMEC (odds ratio menor a 1): días de tratamiento con bloqueo neuromuscular y cloruro mórfico.

Finalmente, se incluyeron en el análisis las interacciones entre variables que mostraron asociación con el desarrollo de ENMEC en el análisis univariante.

Las interacciones entre variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ENMEC fueron las que se muestran en la siguiente tabla:

	-2 LL	p de -2 LL	OR
DÍAS DE ESTANCIA x TRATAMIENTO CON PROPOFOL	12,035	0,001	1,119
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA x SODIO	33,432	<0,001	1,004
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA x TIEMPO HASTA MÁXIMO SOFA	5,720	0,017	0,942
BLOQUEO NEUROMUSCULAR x ALBÚMINA	14,622	<0,001	14,515
BLOQUEO NEUROMUSCULAR x SODIO	10,521	0,001	0,947

Tabla 20. Análisis multivariante: interacciones entre variables.

Excepto en el caso de las interacciones entre bloqueo neuromuscular y niveles de albúmina, el resto de las interacciones presentan valores de odds ratio cercanos a 1.

E.- ÍNDICE DE RIESGO.

Dado que el tiempo de ventilación mecánica resultó ser el factor de riesgo que mayor asociación mostraba con el desarrollo de ENMEC, evaluamos su comportamiento al recodificarla en 4 ó 10 categorías, según cuarteles y deciles. Prácticamente en todos los tramos mantenía su asociación con el desarrollo del cuadro, siendo especialmente llamativa la relación en los rangos más altos, en los que la odds ratio llegó a alcanzar valores por encima de 100, como se muestra en las siguientes tablas:

DURACIÓN VM	OR	SIGNIFICACIÓN (p)
1-6 días	2,533	0,451
7-14 días	32,759	0,001
>14 días	173, 621	<0,001

Tabla 21. Odds ratio de los cuartiles superiores de duración de la VM.

DURACIÓN VM	OR	SIGNIFICACIÓN (p)
1-3 días	1	0,999
4-6 días	1	0,998
7-9 días	5,9	0,151
10-12 días	11,9	0,029
13-14 días	22,6	0,005
15-17 días	150,8	<0,001
18-22 días	190	<0,001
>22 días	221,7	<0,001

Tabla 22. Odds ratio de los deciles superiores de duración de la VM.

Combinando las variables más estrechamente asociadas con el desarrollo de enfermedad neuromuscular de enfermo crítico (tiempo de ventilación mecánica, bloqueo neuromuscular, midazolam, propofol y pentotal), creamos un índice de riesgo cuya puntuación oscilaba de 1 a 5, del siguiente modo:

1.- Duración de la ventilación mecánica:

- No ventilación mecánica: 0 puntos.
- Ventilación mecánica de 1 a 6 días: 1 punto.
- Ventilación mecánica de 7 a 14 días: 2 puntos.
- Ventilación mecánica >14 días: 3 puntos.

2.- Empleo de fármacos:

- Bloqueo neuromuscular: 1 punto.
- Sedación con midazolam, propofol o pentotal durante al menos 24 horas: 1 punto.

Se trata de un índice dinámico, cuya puntuación puede variar a lo largo de la evolución del paciente.

Analizado mediante análisis univariante, este índice de riesgo presentaba una relación directa con el desarrollo de enfermedad neuromuscular, que se mantenía al incluir en un análisis multivariante la duración de la ventilación mecánica y el empleo de los distintos fármacos sedantes o relajantes musculares.

La incidencia de enfermedad neuromuscular fue nula en pacientes con índice de 1 y alcanzó el 68,3% en pacientes con índice de 5. Los siguientes gráficos muestran la distribución del índice de riesgo en nuestra serie, y la incidencia de enfermedad neuromuscular en función de la puntuación del índice de riesgo:

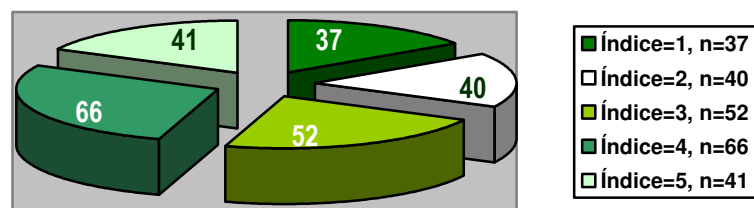


Gráfico 20. Distribución del índice de riesgo en la muestra.

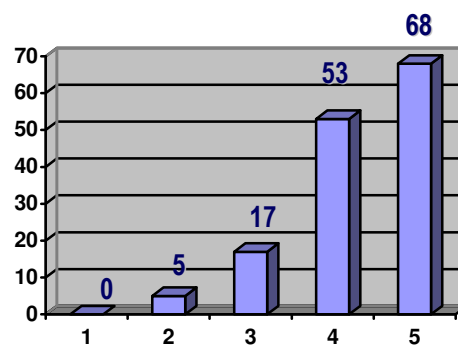


Gráfico 21. Incidencia de aparición de enfermedad neuromuscular en función del índice de riesgo.

Se aprecia cómo, a partir de una puntuación de 4 puntos, la incidencia de enfermedad neuromuscular supera el 50%. Este grupo corresponde a los pacientes con ventilación mecánica de más de una semana que han recibido simultáneamente sedantes y bloqueantes neuromusculares, o bien pacientes con ventilación mecánica mayor de dos semanas y que han recibido al menos sedación.

F.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD.

De los 333 pacientes incluidos en el análisis, 121 (36,3%) fallecieron antes de recibir el alta hospitalaria. De ellos, 95 pacientes (28,5%) murieron en la UCI y otros 26 (7,8%) fallecieron tras haber sido trasladados a una planta de hospitalización convencional o a una unidad de cuidados intermedios.

Entre los pacientes que desarrollaron ENMEC, fallecieron 33 pacientes (42,9%) en la UCI, de un total de 41 pacientes (53,2%) fallecidos antes de recibir el alta hospitalaria.

Mediante regresión logística binaria se estudió la asociación entre el desarrollo de enfermedad neuromuscular y la mortalidad, desglosando ésta como mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.

Se consideraron éxitos en UCI los fallecimientos ocurridos antes del primer alta de la unidad, o bien los que tuvieron lugar durante el reingreso inmediato al traslado a planta. En la categoría de mortalidad

hospitalaria se incluyeron tanto los éxitos en UCI como los ocurridos tras el traslado a planta del paciente, excluyéndose aquellos pacientes que fallecieron en reingresos hospitalarios tras haber recibido el alta domiciliaria.

El desarrollo de enfermedad neuromuscular se asoció significativamente tanto con la mortalidad en UCI como con la mortalidad hospitalaria en el análisis univariante, como se muestra en la siguiente tabla.

	-2 LL	p de -2 LL	OR
ÉXITUS EN UCI	11,127	0,001	2,531
ÉXITUS EN HOSPITAL	14,553	<0,001	2,803

Tabla 23. Mortalidad en UCI y hospitalaria.

Mediante regresión logística multivariante se estudió la asociación entre el desarrollo de enfermedad neuromuscular y la mortalidad, tanto en UCI como en el hospital, ajustada por las otras variables que hacen referencia a la gravedad.

Además del desarrollo de enfermedad neuromuscular, se incluyeron en el modelo las variables edad, puntuación APACHE II, puntuación SOFA, máxima puntuación en la escala SOFA alcanzada durante el ingreso y tiempo desde el inicio de la sepsis hasta alcanzar la máxima puntuación SOFA.

En nuestra serie, mostraron asociación significativa con la mortalidad hospitalaria las variables edad, puntuación máxima en la escala SOFA y tiempo desde el inicio de la sepsis hasta la máxima puntuación en la escala SOFA, según se muestra en la siguiente tabla.

	- 2 LL	p de -2 LL	OR
EDAD	19,665	<0,001	1,039
SOFA MÁXIMO	33,440	<0,001	1,245
TIEMPO HASTA SOFA MÁXIMO	47,152	<0,001	1,282

Tabla 24. Mortalidad hospitalaria: análisis multivariante.

Ni la puntuación en la escala APACHE II, ni la puntuación en la escala SOFA en las primeras 24 horas, ni el desarrollo de ENMEC se asociaron a la mortalidad hospitalaria en el análisis multivariante en nuestra serie.

Las mismas variables mostraron asociación significativa con la mortalidad en UCI. En la tabla 25 se muestran estas variables con sus valores de odds ratio, -2 logaritmo de verosimilitud y significación.

	- 2 LL	p de -2 LL	OR
EDAD	11,816	0,001	1,034
SOFA MÁXIMO	39,019	<0,001	1,300
TIEMPO HASTA SOFA MÁXIMO	59,042	<0,001	1,307

Tabla 25. Mortalidad en UCI: análisis multivariante.

Tampoco en este caso resultó estadísticamente significativa la asociación entre el APACHE II, la puntuación SOFA al ingreso o el desarrollo de enfermedad neuromuscular y la mortalidad.

Discusión

DISCUSIÓN

Desde la década de 1980 existen múltiples trabajos que intentan definir los factores de riesgo asociados a la enfermedad neuromuscular del paciente crítico, si bien son escasos los estudios prospectivos con series amplias. La mayoría de los datos de que disponemos se deben, por tanto, a conclusiones obtenidas de series de casos, estudios retrospectivos y pequeñas cohortes prospectivas.

Para interpretar nuestros datos a la luz de estudios previos, realizamos una búsqueda en la base de datos MEDLINE, sin límite de fecha, combinando las palabras clave (MeSH) y a texto libre “polyneuropathy”, “myopathy”, “neuromuscular disease” y “UCI-acquired paresis” con “critical illness”, “intensive care unit” y “critical care”. Además, revisamos la bibliografía reseñada en cada artículo recuperado de la búsqueda inicial.

Encontramos más de 800 publicaciones que se referían a la enfermedad neuromuscular del paciente crítico en cualquiera de sus variantes. Son más de 200 los trabajos originales publicados sobre algún aspecto del tema, y también más de 200 las revisiones sobre el proceso. Varios de estos estudios valoran diversos factores de riesgo, la mayoría de forma aislada. La falta de estudios grandes que integren toda esa evidencia científica provoca que las medidas destinadas a prevención y manejo de esta patología sigan siendo consideradas como algo secundario, e incluso prescindible, en muchas unidades de críticos.

Debemos reseñar que **el presente trabajo constituye la serie más amplia** entre los trabajos sobre enfermedad neuromuscular asociada a sepsis grave publicados hasta el momento a nivel internacional.

1.- INCIDENCIA.

La **incidencia** de enfermedad neuromuscular en el paciente séptico con fracaso orgánico oscila entre el 7 y el 80%(8;15;16;16-18;20;25;35;85-90) en la literatura. Este amplio intervalo se debe fundamentalmente a la diferente gravedad de los enfermos incluidos en cada estudio.

En nuestra serie, la incidencia de enfermedad neuromuscular (23,1%) se encuentra en el rango bajo de lo publicado, posiblemente porque al definir como fracaso orgánico el primer grado de disfunción puntuable en la escala SOFA incluye pacientes de menor gravedad. Así mismo, al considerar como criterio de inclusión en el análisis estadístico la supervivencia durante al menos 5 días, se excluyó del análisis a los pacientes de mayor gravedad, si bien esta última circunstancia no debería modificar sustancialmente la incidencia.

El siguiente gráfico refleja de forma comparativa la incidencia de enfermedad neuromuscular en diversos estudios.

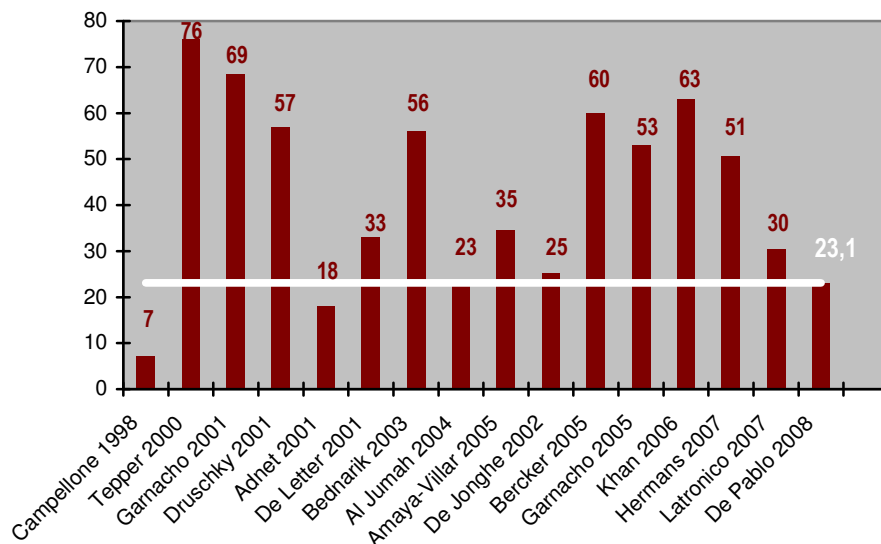


Gráfico 22. Incidencia de enfermedad neuromuscular.

Tanto el empleo de diferentes métodos y criterios para diagnosticar el síndrome, como la amplia variedad de cuadros clínicos y electrofisiológicos distintos que componen el espectro de la enfermedad neuromuscular del enfermo crítico, justifican también la dispersión de la incidencia.

En nuestro trabajo consideramos el diagnóstico mediante criterios clínicos, puesto que los cuadros subclínicos no han demostrado tener influencia en la recuperación del paciente. La utilidad fundamental de los estudios electrofisiológicos e histológicos es la caracterización de las diversas entidades que forman parte de la enfermedad neuromuscular de paciente crítico. Autores que realizan estudio neurofisiológico a todos los enfermos han comunicado incidencias mayores.

También influye en la dispersión de incidencias la diversidad de la muestra de pacientes analizada (sépticos con y sin fracaso orgánico o shock séptico, quemados, postquirúrgicos, broncópatas, con ventilación mecánica prolongada, niños, etcétera) en los diversos estudios. La incidencia es llamativamente baja en algunos trabajos con población pediátrica.

La incidencia de sepsis grave se estima en 3 casos por 1000, lo que supone 18 millones de personas en el mundo al año, el equivalente a la población de Dinamarca, Finlandia, Irlanda y Noruega juntos(91).

Considerando una incidencia del 23,1%, el número de personas que sufrirían enfermedad neuromuscular en el mundo en un año asciende a 4.158.000. El aumento de la morbilidad y los costes que supone esta entidad son de tal magnitud que resulta imprescindible poner en marcha estrategias destinadas a su prevención(6).

En cuanto a la **distribución de patrones neurofisiológicos**, aunque sólo pudo realizarse estudio electrofisiológico a 44 pacientes, nuestros resultados muestran una incidencia mayor de miopatía. Este dato concuerda con el de la mayoría de los trabajos que estudian el patrón electrofisiológico del cuadro, especialmente los más recientes(31;86;92-94).

2.- FACTORES DE RIESGO.

En cuanto a los **factores asociados al desarrollo de enfermedad neuromuscular**, la mayoría de los datos provienen de estudios pequeños o retrospectivos, aunque en los últimos años se han publicado series prospectivas más amplias.

Las siguientes tablas recogen los datos obtenidos de los 16 trabajos más importantes publicados hasta el momento sobre factores de riesgo de ENMEC:

Trabajo	Pacientes	Tamaño	Tipo de estudio	Factores predisponentes	Factores protectores	Otros factores estudiados
Witt 1991(10)	Sepsis y SDMO	43	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Días de ingreso ✓Número de procedimientos invasivos ✓Hiperglucemia ✓Hipoalbuminemia ✓Hipofosfatemia 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Causa de ingreso ✓Nº órganos afectados ✓Nº antibióticos ✓Niveles AG ✓Factores nutricionales ✓Alteraciones hidroelectrolít. ✓Fracaso renal o hepático
Douglass 1992(95)	Asmáticos en VM	25	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Dosis de vecuronio 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Esteroides
Kupfer 1992(96)	BNM	10	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Dosis BNM ✓Tipo de BNM 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Edad ✓Dosis BZD ✓Aminofilina ✓Metilprednisolona
Leijten 1995(13)	VM >7 días	50	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Aminoglucósidos 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Vecuronio ✓Midazolam ✓APACHE II ✓SDMO
Leatherman 1996(19)	Asmáticos en VM	107	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓BNM 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Tiempo de BNM ✓Esteroides
Leijten 1996(14)	VM>7 días	38	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Aminoglucósidos 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Edad ✓Sexo ✓VM ✓APACHE II ✓MODS ✓Sepsis ✓Vecuronio ✓Midazolam
Campellone 1998(18)	Transplante hepático	77	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Esteroides ✓APACHE II 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Hiperglucemia ✓Tacrolimus
Behbehani 1999(28)	Asmáticos en VM	86	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓Días de BNM 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Dosis esteroides ✓Tipo de esteroide ✓APACHE II
De Letter 2001(15)	UCI general	98	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓APACHE II ✓SRIS 		<ul style="list-style-type: none"> ✓Sepsis severity score ✓Vecuronio ✓Midazolam ✓Esteroides ✓Aminoglucósidos

Tabla 26. Estudios de factores de riesgo.

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; AG: aminoglucósidos; VM: ventilación mecánica; BNM: bloqueo neuromuscular; BZD: benzodicepinas; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MODS: multiorgan dysfunction system; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Trabajo	Pacientes	Tamaño	Tipo estudio	Factores predisponentes	Factores protectores	Otros factores estudiados
Garnacho 2001(20)	Sepsis y SDMO	73	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiperosmolaridad ✓ NPT ✓ BNM ✓ Fracaso neurológico 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Depuración extrarrenal 	
Druschky 2001(35)	Neurocríticos	28	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Score de FMO ✓ Tiempo de VM ✓ Sepsis ✓ Fracaso respiratorio 		
De Jonghe 2002(87)	UCI general	95	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sexo femenino ✓ Días con >2 órganos disfuncionantes ✓ Días de VM ✓ Esteroides 		
Bercker 2005(17)	SDRA	50	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad ✓ Hiperglucemia 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ APACHE II ✓ SOFA ✓ Aminoglucósidos ✓ BNM ✓ NPT ✓ Actocortina ✓ Depuración extrarrenal
Amaya-Villar 2005(16)	EPOC en VM	26	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ APACHE II ✓ Sepsis ✓ Esteroides 		
Van den Berghe 2005(71)	Postquirúrgicos	1548	Subanálisis de ensayo clínico		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normoglicemia 	
Bednarik 2005(97)	UCI general	61	Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presencia y duración de SRIS ✓ Severidad de FMO ✓ Fracaso neurológico, respiratorio y hemodinámico ✓ Días VM ✓ SOFA Y SOFA secuencial 		

Tabla 27. Estudios de factores de riesgo (2).

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; NPT: nutrición parenteral total; BNM: bloqueo neuromuscular; FMO: fracaso multiorgánico; VM: ventilación mecánica; SDRA: síndrome de distress respiratorio del adulto; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: sepsis-related organ failure assesment score; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Entre los **factores demográficos** analizados, únicamente el sexo femenino mostró asociación con la enfermedad neuromuscular en el análisis univariante en nuestra serie, si bien esa asociación no se confirmó en el modelo multivariante. Prácticamente todos los estudios han buscado una relación con factores como la edad y el sexo, pero únicamente De Jonghe(87) encontró mayor frecuencia de enfermedad neuromuscular entre el sexo femenino en un trabajo en pacientes ingresados en una UCI polivalente, publicado en 2002.

La serie de Bercker(17) es la única que hasta el momento ha mostrado asociación entre la edad y el desarrollo de enfermedad neuromuscular, en este caso en pacientes diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio agudo. La media de edad de los pacientes que desarrollaron ENMEC fue de 44 años, con un intervalo comprendido entre 21 y 59 años, mientras que los que no la desarrollaron presentaban una edad media de 24 años, con intervalo de 18 a 35. Llama la atención que, siendo el único estudio que encuentra asociación con la edad, sea la serie que incluye pacientes más jóvenes, hasta el punto de que ninguno alcanza los 60 años.

El factor que sí mostró inicialmente una clara asociación con el desarrollo de ENMEC fue la estancia en UCI previa al diagnóstico. Sin embargo, este factor perdió su importancia al construir el modelo máximo, probablemente porque esta asociación se debía a que reflejaba un tiempo más prolongado de ventilación mecánica.

De modo paralelo, aunque varios trabajos han estudiado la asociación entre tiempo de ventilación mecánica y enfermedad neuromuscular, son pocos los que consideran la estancia previa al diagnóstico entre los posibles factores de riesgo. Únicamente Witt en 1991 describe no sólo mayor incidencia, sino también mayor gravedad cuanto más prolongada fuera la estancia previa. No obstante, no analiza la asociación con el tiempo de ventilación mecánica, que podría estar actuando como factor de confusión(10).

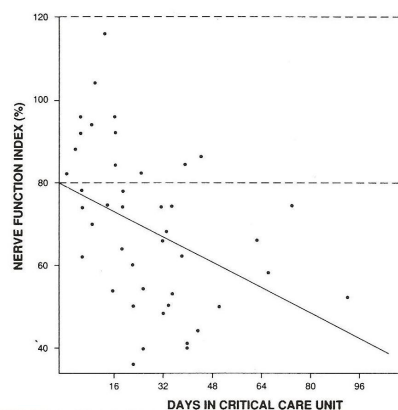


Ilustración 5. Reproducido de Witt 1991(10).

Respecto a los factores que hacen referencia a la **gravedad**, la asociación entre la puntuación APACHE II y el desarrollo de enfermedad neuromuscular está presente en varios estudios anteriores al nuestro(15;16;18), al igual que ocurre con las diversas escalas empleadas para medir la gravedad del fracaso orgánico (SOFA, SOFA secuencial, MODS)(35;97). Nosotros valoramos la gravedad de la disfunción orgánica mediante la escala SOFA(80) al ingreso y dos de sus variantes más extendidas: la puntuación máxima alcanzada en la escala durante la evolución, y el tiempo que media

entre el ingreso y la puntuación máxima. Entre estas cuatro variables, sólo la puntuación SOFA al ingreso mostró asociación con el desarrollo de enfermedad neuromuscular. Bednarik en 2005 sí encontró asociación del cuadro clínico con el SOFA secuencial, un concepto similar al de la puntuación máxima en la escala, así como con la suma de todas las puntuaciones diarias durante 7 días. En este trabajo, la diferencia en la suma semanal de SOFA entre los pacientes con y sin enfermedad neuromuscular aumenta sustancialmente de la primera a la cuarta semana de ingreso(97).

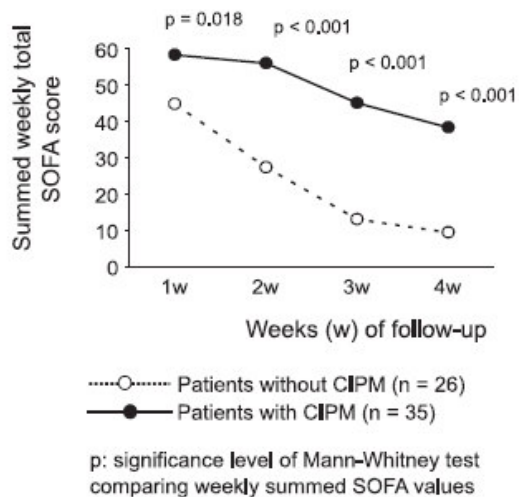


Ilustración 6. Reproducido de Bednarik; J Neurol 2005;252:343-351.(97)

No hemos encontrado constancia de que otros autores hayan empleado la puntuación máxima o el tiempo desde el ingreso hasta esa puntuación máxima en estudios sobre enfermedad neuromuscular.

Ligeramente distinta es la valoración de De Jonghe(87), que muestra asociación entre los días con fracaso de al menos dos órganos y la enfermedad. Nosotros no incluimos esta variable, ya que los pacientes debían presentar ya disfunción orgánica para ser incluidos en el presente estudio.

Muchos de los estudios más importantes sobre enfermedad neuromuscular se han realizado en pacientes no sépticos o sin fracaso orgánico, o bien en paciente crítico general, por lo que no han considerado la valoración de las escalas de fracaso orgánico(15-19;28;28;35;95;96).

Tomando en consideración las sugerencias de varios autores respecto a la necesidad de considerar la enfermedad neuromuscular como un fracaso orgánico más, este ítem debería ser incluido en las escalas de valoración de la gravedad de la disfunción orgánica, modificando de este modo la asociación entre ambas variables.

Estudiamos también la presencia de los fracasos orgánicos individuales (hemodinámico, respiratorio, renal, hepático, hematológico o neurológico, por ser los más frecuentemente aceptados en la literatura), pero ninguno de ellos mostró asociación significativa con el cuadro clínico en el análisis multivariante. Otros estudios, en cambio, sí encontraron asociación con el fracaso respiratorio, neurológico y hemodinámico(20;35;97). En el estudio de

Garnacho en pacientes sépticos, la asociación entre el fracaso neurológico y la enfermedad neuromuscular resulta especialmente significativa, presentando un odds ratio mayor de 24 (IC 95%: 3,7-156,7) (20). De hecho, muchos autores consideran la encefalopatía asociada a la sepsis y la enfermedad neuromuscular del enfermo crítico dos aspectos de un mismo cuadro clínico.

Se da la circunstancia de que en estos estudios que relacionan el desarrollo de enfermedad neuromuscular con el fracaso neurológico, hemodinámico o respiratorio, se encontraba también asociación con el tiempo de ventilación mecánica, que podría actuar como factor de confusión, ya que los pacientes con fallo de estos órganos requieren, en la mayoría de los casos, ventilación mecánica más o menos prolongada.

En cuanto a los **parámetros analíticos**, en nuestra serie ninguno de los valores estudiados se asoció de forma estadísticamente significativa al desarrollo de enfermedad neuromuscular una vez construido el modelo máximo, de modo semejante a la mayoría de los estudios. No obstante, Garnacho demostró la existencia de una importante asociación en su serie entre la hiperosmolaridad y el desarrollo del cuadro(20). De igual modo, Witt publicó en 1991 un estudio prospectivo en pacientes de características similares a los nuestros, encontrando asociación entre la hiperglucemia, la hipoalbuminemia y la hipofosfatemia y el desarrollo de enfermedad

neuromuscular(10). Cabe destacar que la hipofosfatemia constituye una causa de debilidad muscular por sí misma, incluso en ausencia de enfermedad crítica(98).

La asociación de la hiperglucemia con la enfermedad neuromuscular ha sido observada en dos estudios(17;71), además del ya mencionado de Witt(10). No obstante, el primero de ellos es un estudio retrospectivo(17), mientras que el trabajo de Van den Berghe consiste en un análisis de subgrupos “a posteriori” de un ensayo clínico que engloba 1548 pacientes postquirúrgicos, si bien el análisis de factores de riesgo de polineuropatía no se incluía entre los objetivos primarios del estudio(71).

En el análisis de subgrupos de este ensayo clínico, Van den Berghe concluye que es el nivel de control glucémico, y no la insulina, el factor asociado independientemente con la reducción del riesgo de desarrollar polineuropatía de enfermo crítico, con un odds ratio de 1,26 (IC 95%: 1,09-1,46) por cada elevación de un miligramo/dl en el nivel de glucemia.

Un segundo estudio, llevado a cabo por el mismo grupo en pacientes de larga estancia en una UCI médica, también encontró asociación entre el control estricto de la glucemia y una menor incidencia de enfermedad neuromuscular: del 50,5% en los pacientes con terapia

convencional al 38,9% en los que recibieron tratamiento insulínico intensivo, con $p=0,02(89)$.

En nuestra unidad, durante la época en que se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes, existía un protocolo mediante el cual los pacientes sometidos a ventilación mecánica eran tratados con perfusión intravenosa de insulina, independientemente de los niveles de glucemia previos. Es probable que la asociación entre la necesidad de ventilación mecánica y el empleo de insulina intravenosa justifique la asociación, en nuestra serie, de dicho tratamiento con el desarrollo de enfermedad neuromuscular. En cuanto a los niveles de glucemia, no mostraron asociación con el cuadro entre nuestros pacientes.

En relación con las **medidas terapéuticas** analizadas, llama la atención la intensa asociación entre el desarrollo del cuadro clínico y los días de ventilación mecánica, así como los distintos fármacos empleados para la sedorrelajación del paciente ventilado. Aparte de éstos, únicamente el empleo de insulina intravenosa se asoció a mayor incidencia de enfermedad neuromuscular, probablemente en relación con la gravedad y su asociación con la necesidad de ventilación mecánica, como ya se ha comentado.

En cuanto a los fármacos **hipnóticos y bloqueantes de la unión neuromuscular**, prácticamente todos los analizados mostraron asociación con el desarrollo de enfermedad neuromuscular, de

manera independiente respecto a la duración de la ventilación artificial. El único sedante de uso frecuente en nuestra unidad que no mostró esta asociación fue el remifentanilo, precisamente el más empleado en sedaciones de muy corta duración. Entre los que sí mostraron asociación se incluyen midazolam, pentotal y propofol.

Ninguno de los 16 estudios reseñados había mostrado asociación entre la sedación y la enfermedad neuromuscular, a pesar de que una de las hipótesis patogénicas más defendidas considera la inmovilidad secundaria a la sedación, incluso sin bloqueo neuromuscular asociado, como uno de los factores causales más importantes. Sí que existen cuatro trabajos que incluyeron entre las variables a analizar la administración de benzodiazepinas. Es el caso de Kupfer en 1992(96), De Letter en 2001(15) y los dos llevados a cabo por Leijten en pacientes con más de 7 días de ventilación mecánica(13;14). Ninguno de ellos encontró asociación entre el uso de midazolam (la benzodiazepina más frecuentemente usada para sedación prolongada en UCI) y la polineuropatía. El resto de sedantes incluidos en nuestro estudio (propofol, pentotal, remifentanilo y morfina) no habían sido estudiados previamente.

Desde los primeros casos publicados, existe literatura abundante que relaciona el tratamiento con **relajantes musculares** y la presencia de enfermedad neuromuscular. De hecho, es quizá el factor más frecuentemente analizado en estudios de todo tipo(19;20;28;96).

Nuestro trabajo arroja en este sentido datos similares a las series más importantes publicadas hasta el momento. Entre los estudios más significativos, únicamente De Letter(15), Bercker(17) y Leijten(13;14) no encontraron asociación entre el empleo de bloqueantes de placa motora y la enfermedad neuromuscular.

Resulta llamativo el hecho de que, mientras que el empleo de bloqueantes neuromusculares considerados de forma categórica como empleo/no empleo se asocia con una mayor incidencia de enfermedad neuromuscular, el número de días de bloqueo se asocia de forma inversa. La explicación de este dato aparentemente paradójico es sencilla: los pacientes que desarrollan enfermedad neuromuscular se encuentran paralizados por el propio cuadro clínico, de forma que no requieren recibir el tratamiento relajante, mientras que los que no sufren la enfermedad tendrán más problemas de adaptación al respirador ya que conservan la movilidad, y por tanto requerirán más días de tratamiento. Leatherman en 1996 publicó un resultado similar(19).

La monitorización mediante **tren de cuatro estímulos** se ha convertido en un estándar para el manejo del paciente relajado. El objetivo principal de su uso en la práctica clínica es evitar la sobredosificación del fármaco y minimizar de ese modo el riesgo de enfermedad neuromuscular(82). No obstante, si bien existen estudios en parálisis prolongada postquirúrgica, no hemos encontrado trabajos

en la literatura que valoren la eficacia de la monitorización mediante tren de cuatro estímulos en la prevención de la enfermedad neuromuscular.

Nosotros valoramos la relación entre los valores mínimo y medio del tren de cuatro estímulos con la enfermedad neuromuscular en los 62 pacientes que recibieron bloqueantes neuromusculares, encontrando asociación estadísticamente significativa únicamente con el valor medio, con una odds ratio cercana a 3 ($p=0,07$).

En relación con los **días de ventilación mecánica** previos al diagnóstico, constituye el factor que mayor asociación muestra con la enfermedad neuromuscular del enfermo crítico. De hecho, sólo uno de los casos de enfermedad neuromuscular no había recibido previamente ventilación mecánica, como se muestra en la siguiente tabla:

	VM	NO VM
ENMEC (n=77)	76 (98,7%)	1
NO ENMEC (n=256)	161 (62,9%)	95

Tabla 28. Número de pacientes que recibieron VM.

Parecidos resultados obtuvieron estudios previos, como es el caso de los trabajos de Druschky en 2001(35), De Jonghe en 2002(87) y Bednarik en 2005(97). Algunos trabajos, como el de Leijten en 1996(14) no diferencian los días de ventilación mecánica previos al

diagnóstico del total de días de ventilación mecánica. Esto supone un problema para la valoración de la influencia de la ventilación mecánica sobre el desarrollo del cuadro, habida cuenta de que los pacientes con enfermedad neuromuscular suelen requerir soporte respiratorio más prolongado tras el diagnóstico.

Otros factores que habían mostrado asociación con el desarrollo del cuadro en los estudios ya mencionados no lo hicieron en nuestra serie. Es el caso de la hipoalbuminemia(10), hipofosfatemia(10) e hiperosmolaridad(20), así como el tratamiento con esteroides(16;18), aminoglicósidos(13;14) y nutrición parenteral(20).

En nuestro trabajo, ni el empleo de esteroides como tratamiento antiinflamatorio ni su uso en los casos de insuficiencia suprarrenal relativa en el seno de sepsis grave se asoció a mayor incidencia de enfermedad neuromuscular. Tampoco se encontró relación con la administración de aminoglicósidos, ni con el empleo de nutrición parenteral frente al uso de la vía enteral.

Aparte de la normoglicemia, el único **factor protector** descrito en la literatura es el empleo de técnicas de depuración extrarrenal, que en el estudio de Garnacho presentaba odds ratio de 0,02 (IC 95%: 0,05-0,15) con $p < 0,001$ (20). En nuestra serie no mostró ninguna asociación con el cuadro clínico en el análisis multivariante.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que agrupa a 1421 pacientes de 24 estudios realizados en adultos sépticos, de los cuales 655 fueron diagnosticados de polineuropatía de paciente crítico, que corrobora parcialmente los datos obtenidos en nuestra serie, puesto que confirma la asociación del cuadro con la ventilación mecánica prolongada y pone en duda su relación con el empleo de esteroides y bloqueantes neuromusculares(99).

Con los datos obtenidos del estudio de factores de riesgo, hemos desarrollado y aportamos un **índice de riesgo** de fácil manejo en la práctica. La posibilidad de contar con esta herramienta es fundamental en el manejo diario del paciente crítico, ya que permite extremar las medidas preventivas en los pacientes con mayor riesgo. No hemos encontrado constancia en la literatura de la existencia de un índice similar.

El hecho de que los pacientes que han recibido sedorrelajación presenten alta incidencia de enfermedad neuromuscular a partir de la primera semana de ventilación mecánica resulta llamativo, si bien mayor importancia clínica tiene el hecho de que pacientes que únicamente han recibido sedación presenten incidencias similares a partir de la segunda semana de ventilación mecánica, algo que no es infrecuente en el paciente séptico grave.

En los últimos años se ha constituido un comité de expertos que ha desarrollado las guías clínicas de manejo de la sepsis, bajo el nombre de “**Surviving Sepsis Campaign**” (100;101). Estas guías, creadas en 2005 y revisadas en enero de 2008, incluyen un paquete de medidas destinado a disminuir la morbimortalidad del paciente séptico.

De las medidas propuestas por la Surviving Sepsis Campaign, nosotros hemos incluido entre las variables a estudio la necesidad de vasopresores, el tratamiento con esteroides y proteína C activada y el empleo de un protocolo de control estricto de glucemia mediante el empleo de insulina en perfusión continua. Así mismo, valoramos las necesidades transfusionales del paciente mediante el número de concentrados de hematíes requeridos.

Únicamente el control estricto de glucemia había demostrado previamente disminuir la incidencia de enfermedad neuromuscular. Teniendo en cuenta la influencia de la debilidad muscular en la morbilidad del paciente séptico, es de esperar que próximas revisiones de la guía incluyan otras medidas destinadas a minimizar su impacto. Esto debería incluir la monitorización estricta de la sedación y la relajación, las estrategias de suspensión diaria de la sedación y todas aquellas actuaciones dirigidas a emplear la mínima dosis posible de sedantes y bloqueantes neuromusculares, junto con

estrategias de destete precoz y prevención de la ventilación prolongada.

3.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD.

En nuestra serie, tanto la mortalidad en UCI como la hospitalaria fueron mayores en los pacientes con enfermedad neuromuscular. No obstante, en el análisis multivariante los únicos factores relacionados con la mortalidad fueron la edad, la puntuación SOFA y la máxima puntuación en dicha escala.

Esto contrasta con los resultados de algunos de los trabajos publicados previamente. En el estudio de Garnacho, realizado sobre pacientes sépticos, la polineuropatía de enfermo crítico se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad hospitalaria, con un odds ratio de 7,11 (IC 95% 1,54-32,75). También mostraron esa asociación la edad mayor de 60 años y la peor puntuación en el apartado de disfunción renal de la escala SOFA(20). Similares resultados presenta Leijten en su cohorte de pacientes sometidos a más de 7 días de ventilación mecánica, puesto que comunica una mortalidad 3,5 veces mayor entre los que desarrollaron polineuropatía(13).

Sin embargo, el estudio de Amaya-Villar sobre una cohorte de pacientes con bronconeumopatía crónica no mostró asociación entre la miopatía y la mortalidad hospitalaria(16).

No obstante, apenas existen en la literatura estudios dirigidos a confirmar la asociación entre mortalidad y enfermedad neuromuscular, basándose los datos disponibles en pequeñas series de casos, análisis a posteriori de otros estudios y opiniones de expertos.

Algunos autores han pretendido relacionar la gravedad de la polineuropatía con la mortalidad, con resultados negativos(74). Nuestros datos no permiten tal análisis, ya que no se registraron criterios clínicos ni electrofisiológicos de gravedad.

Otros factores relacionados con el pronóstico, como la influencia del cuadro clínico sobre el tiempo de ventilación mecánica o la duración del destete, no se consideraron en nuestro estudio.

4.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones que es necesario considerar a la hora de analizar los resultados obtenidos.

En primer lugar, el **tamaño muestral** es pequeño en relación con el número de variables introducidas en el análisis. Hasta la fecha únicamente se habían publicado series pequeñas que analizaban sólo algunos de los posibles factores de riesgo de la enfermedad neuromuscular. Era necesario, pues, un estudio que integrara todos los datos conocidos hasta la fecha. Dotar de la suficiente potencia

estadística a un trabajo de esa envergadura hacía necesaria una serie de enormes proporciones, inasequible para un único centro investigador. Por este motivo se optó por crear una muestra más pequeña y llevar a cabo un estudio que generara hipótesis plausibles, que podrían ser corroboradas en trabajos posteriores.

En cuanto al protocolo de estudio, existen 33 pacientes a los que no se pudo realizar **estudio neurofisiológico** por diversas razones. No obstante, puesto que el análisis se realiza sobre todos los pacientes que desarrollaron el cuadro clínico, este aspecto no debería influir sobre la validez de los resultados. Lo mismo ocurre con el análisis anatomopatológico de las muestras.

El pequeño tamaño muestral, añadido a la pérdida de pacientes para el estudio electrofisiológico impide el análisis de la posible **asociación de los factores de riesgo** con cada una de las formas clínicas de enfermedad neuromuscular, si bien no era éste uno de los objetivos del estudio.

Por otro lado, el **diagnóstico mediante criterios clínicos** podría suponer la pérdida de los casos subclínicos. No obstante, el objetivo del estudio es, desde el inicio, la valoración de la enfermedad neuromuscular clínicamente significativa, por lo que no se consideró necesario realizar estudio neurofisiológico a todos los pacientes incluidos en el mismo.

Por último, no se registró la **dosis acumulada** de los fármacos estudiados, aunque sí los días de tratamiento con cada uno de ellos.

A la luz de los resultados obtenidos, resultaría interesante conocer la posible asociación entre dosis acumulada de sedantes y relajantes con el desarrollo de enfermedad neuromuscular, así como la dosis mínima que se podría considerar de riesgo.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1- La enfermedad neuromuscular constituye una entidad muy frecuente en los pacientes sépticos.

2- Los pacientes con sepsis grave que requieren ingreso en UCI presentan un alto índice de gravedad, independientemente del desarrollo o no de enfermedad neuromuscular.

3- El patrón miopático es el más frecuente entre los pacientes sépticos que desarrollan enfermedad neuromuscular durante su estancia en UCI.

4- La enfermedad neuromuscular de paciente crítico es excepcional entre los pacientes con sepsis grave que no requieren ventilación mecánica.

5- Los pacientes con ventilación mecánica mayor de una semana y uso concomitante de propofol, pentotal, midazolam o bloqueantes neuromusculares representan el grupo con mayor riesgo de desarrollar enfermedad neuromuscular.

6- Los métodos de monitorización de la profundidad del bloqueo neuromuscular en los pacientes que reciben relajantes constituye una medida fundamental en cualquier estrategia de prevención de la enfermedad neuromuscular, ya que el excesivo bloqueo se asocia a mayor incidencia del cuadro.

7- La sedación de larga duración, independientemente del fármaco empleado o del uso concomitante de relajantes musculares, se asocia a mayor incidencia de enfermedad neuromuscular.

8- Algunos factores clásicamente relacionados con el desarrollo de enfermedad neuromuscular, como es el caso de los esteroides y los aminoglicósidos, no muestran clara asociación con ella, en nuestra experiencia.

9- El desarrollo de enfermedad neuromuscular no se asocia a un aumento de la mortalidad en UCI o en el hospital.

10- En nuestra experiencia, es posible utilizar un índice de riesgo, de fácil manejo en la práctica, con carácter predictivo, en la prevención del cuadro clínico. Dicho índice está basado en la duración de la ventilación mecánica y el empleo de distintos fármacos.

11- Son necesarios más estudios para confirmar los datos obtenidos en este trabajo.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mac Farlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2[8038], 615.
2. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 ; 47(11) :1223-1231.
3. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49(5) :563-573.
4. 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(6):323-328.
5. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1012-1016.
6. Rudis MI, Guslits BJ, Peterson EL, Hathaway SJ, Angus E, Beis S et al. Economic impact of prolonged motor weakness complicating

- neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24(10):1749-1756.
7. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33(1):94-100.
 8. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29(9):1505-1514.
 9. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27(11):2544-2547.
 10. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99(1):176-184.
 11. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159(2):186-193.
 12. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15(6):682-686.

13. 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(15):1221-1225.
14. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, Hainck-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22(9):856-861.
15. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(12):2281-2286.
16. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31(1):157-161.
17. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33(4):711-715.

18. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50(1):46-53.
19. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5):1686-1690.
20. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodovar A et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27(8):1288-1296.
21. 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(5):610-617.
22. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 1997 ;78(3) :274-278.
23. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996;22(9):849-855.

24. 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(6):696-701.
25. Adnet F, Dhissi G, Borron SW, Galinski M, Rayeh F, Cupa M et al. Complication profiles of adult asthmatics requiring paralysis during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1729-1736.
26. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004;30(6):1117-1121.
27. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33(2):349-354.
28. Behbehani NA, Al-Mane F, D'Yachkova Y, Pare P, Fitzgerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 1999; 115(6): 1627-1631.

29. Thiele RI, Jakob H, Hund E, Tantzky S, Keller S, Kamler M et al. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(3):145-150.
30. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl* 2000; 9:S49-S52.
31. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy – a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(9):1586-1593.
32. Heckmatt JZ, Pitt MC, Kirkham F. Peripheral neuropathy and neuromuscular blockade presenting as a prolonged respiratory paralysis following critical illness. *Neuropediatrics* 1993;24(3):123-125.
33. Miranda M, Arroyo HA, Ledesma D, Sasbon J, Medina C, Fejerman N. Polineuropatía del paciente crítico pediátrico: una causa poco reconocida de dependencia al respirador. *Rev Neurol* 2001; 32(9): 838-843.
34. Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1360-1363.

35. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Troger M, Druschky K, Hund E, Becker CM et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001; 27(4):686-693.
36. Márquez S, Turley JJ, Peters WJ. Neuropathy in burn patients. *Brain* 1993; 116(2):471-483.
37. Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(11):1302-1306.
38. Van Oldenbeek C, Knowles P, Harper NJ. Residual neuromuscular block caused by pancuronium after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1999 ; 83(2) :338-339.
39. Piper SN, Koetter KP, Triem JG, Guerler S, Schmidt C, Saggau W et al. Critical illness polyneuropathy following cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 1998;32(5):309-312.
40. Faragher MW, Day BJ, Dennett X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve* 1996;19(4):516-518.

41. Tabarki B, Coffinieres A, Van den BP, Huault G, Landrieu P, Sebire G. Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects. *Arch Dis Chile* 2002;86(2):103-107.
42. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46(3):731-736.
43. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997 ;20(11) :1371-1380.
44. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110 (Pt 4):819-841.
45. Friedrich O. Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008 ; 42 :73-82.
46. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24(1):165-177.
47. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40(4):645-654.

48. Verheul GA, De Jongh-Leuvenink J, Op de Coul AA, Van Landeghem AA, Van Puyenbroek MJ. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuromyopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96(4) :300-304.
49. Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B et al. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2007; 255(2):265-272.
50. Young GB. Critical illness myopathy: a direct role for endotoxin. *Crit Care Med* 2008;36(4):1381-1382.
51. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. *J Nutr* 2005; 135(7):1818S-1823S.
52. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347(9015): 1579-1582.
53. Sander HW, Saadeh PB, Chandswang N, Greenbaum D, Chokroverty S. Diaphragmatic denervation in intensive care unit patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39(1):3.5.

54. Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martínez Abad Y. Función de los músculos respiratorios en la desnutrición y en el paciente crítico. Arch Bronconeumol 2002;38(3):131-136.
55. De Jonghe B, Sharshar T, Hopkinson N, Outin H. Paresis following mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care 2004;10(1):47-52.
56. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. Muscle Nerve 2008;37(1):14-22.
57. Coronel B, Mercatello A, Couturier JC, Durand PG, Holzapfel L, Blanc PL et al. Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. Crit Care Med 1990;18(5):486-489.
58. Davis WS, Roher CL, Leatherman JW. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics. Clinical and electrophysiologic correlation. Electromyogr Clin Neurophysiol 1998; 38(6): 371-376.
59. Garnacho-Montero J. Polineuropatía del paciente crítico. En: M. Palomar. Patología neuromuscular que cursa con alteraciones respiratorias. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Edikamed 2004.

60. Grau JM, Miró O. Polineuropatía del enfermo crítico. *Neurología* 1996; 11(8):287-293.
61. Garnacho-Montero J. Enfermedad neuromuscular en la sepsis. En: Palencia E. *Sepsis grave*. 2006.
62. Marinelli WA, Leatherman JW. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18(4):915-29.
63. Ortiz Leyba C. Tratamiento farmacológico de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr Hosp*. 2006; 21 Suppl 3: 114-117.
64. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23(11):1144-1149.
65. Hussain SN, Vassilakopoulos T. Ventilator-induced cachexia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1307-1308.
66. Wijdicks EF, Litchy WJ, Harrison BA, Gracey DR. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(10): 955-959.

67. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367.
68. Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 ;26 Suppl 3:S3-S8.
69. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone* 2003;5(2):56-63.
70. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31(2):359-366.
71. 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(8):1348-1353.
72. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55(11):3151-3159.

73. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(4):381-390.
74. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995;21(9):737-743.
75. Gurtubay IG, Morales G, Navajas D, Carrera B, Iragui M. Alteraciones neuromusculares del paciente crítico. *Rev Neurol* 1998;26(149):53-57.
76. Crozier T, Pilcher D, Bailey M, George C, Hart G. Long-stay patients in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc* 2007;9(4):327-333.
77. De Seze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000;43(2):61-69.
78. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy. The italian multi-centre CRYMINE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Epub ahead of print 3/2008.
79. Bone RC, Balk RA, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of

innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(&):1644-1655.

80. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H 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(7): 707-710.

81. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981; 9(8): 591-597.

82. Riker RR, Fraser GL. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockades and delirium in adult ICU patients. Semin Respir Crit Care Med 2001;22(2):189-198.

83. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(10):1338-1344.

84. John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. *Int J Rehabil Res* 1984 ;7(2) :173-181.
85. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000;56(6):211-214.
86. Al Jumah MA, Awada AA, Al Ayafi HA, Kojan SW, Al Shirawi N. Neuromuscular parálisis in the intensive care unit. *Saudi Med J* 2004; 25(4):474-477.
87. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288(22):2859-2867.
88. Khan J, Burnham EL, Moss M. Acquired weakness in the ICU: critical illness myopathy and polyneuropathy. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72(6): 401-406.
89. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H 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(5): 480-489.

90. Latronico N, Bertolini G, Guameri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11(1):R11.
91. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Cencillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-1310.
92. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology* 2003; 61(12): 1779-1782.
93. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002;26(4):499-505.
94. De Letter MA, Van Doorn PA, Savelkoul HF, Laman JD, Schmitz PI, Op de Coul AA et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 200;106(1-2):206-213.

95. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czamy D et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(2):517-519.
96. Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, Tessler S. Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide. *Ann Intern Med* 1992; 117: 484-486.
97. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005; 252(3): 343-351.
98. Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20(8):591-592.
99. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Méndez-Téllez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1876-1891.
100. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-873.

101. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296-327.

Anexos

ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

NOMBRE _____ N° Hª _____ SEXO: V / M EDAD _____.

MOTIVO DE INGRESO _____ APACHE II ____ SOFA ____ FOCO _____.

CRITERIOS DE SEPSIS:

- Tª > 38 ó <36.
- FC >90 lpm.
- FR >20 rpm.
- Leucocitos >12.000 ó <4.000 ó >10% inmaduros.

CRITERIOS DE FALLO ORGÁNICO:

- Hemodinámico.
- Respiratorio.
- Renal.
- Hepático.
- Neurológico.
- Hematológico.

INGRESO UCI __/__/__ FECHA SEPSIS __/__/__ FECHA FMO __/__/__

FECHA INICIO VM __/__/__ FECHA FIN VM __/__/__

CRITERIOS CLÍNICOS DE ENMEC:

- Debilidad muscular.
- Alteración ROT.
- Fracaso destete.

FECHA SOSP ENMEC (Clín/ENF) __/__/__ FECHA ENF __/__/__

ELECTROMIOGRAMA

- Normal.
- Polineuropatía.
- Miopatía. Tipo: _____
- Mixto.

BIOPSIA MUSCULAR __/__/__

- NO.
- Normal.
- Polineuropatía.
- Miopatía.
- Mixto.

ALTA UCI __/__/__ EXITUS __/__/__ ALTA HOSPITALARIA __/__/__

BLOQUEO NEUROMUSCULAR		días	EUFILINA	
SEDACIÓN	MIDAZOLAM		COLISTINA	
	MÓRFICO		ESTATINAS	
	PROPOFOL		NPT	
	REMIFENTANILO		INSULINA	IV
	PENTOTAL			SC
	OTROS		PROT.C ACTIV.	
AMINOGLUCÓSIDOS			HEMOFILTRAC.	
ESTEROIDES			Nº CONCENTR.	
SALBUTAMOL			OTROS	
INOTRÓPICOS	NORADRENA.			
	DOPAMINA			
	DOBUTAMINA			

FECHA																				
SOFA																				
RASS																				
TOF																				

FECHA																			
pH																			
pCO2																			
pO2																			
Albúmina																			
Urea																			
Creatinina																			
Bilirrubina																			
Glucosa																			
CPK																			
GOT																			
LDH																			
Sodio																			
Potasio																			
Cloro																			
Magnesio																			
Fosfato																			
HCO3																			
Osmolarid																			
Lactato																			

Observaciones:

ANEXO 2. CÁLCULO DEL ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR.

ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR (IRENE)		
		PUNTUACIÓN
DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA	No ventilación mecánica invasiva	0
	Menos de una semana	1
	Entre una y dos semanas	2
	Más de dos semanas	3
ADMINISTRACIÓN DE MIDAZOLAM, PROPOFOL O PENTOTAL DURANTE MÁS DE 24 HORAS		1
ADMINISTRACIÓN DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR DURANTE MÁS DE 24 HORAS		1
PUNTUACIÓN TOTAL:		