

Ladislao Pablo Diaz Ballve^{1,2}, Nahuel Dargains¹, José García Urrutia Inchaustegui^{1,3}, Antonella Bratos¹, María de los Milagros Percaz¹, Cesar Bueno Ardariz¹, Sabrina Cagide¹, Carolina Balestrieri¹, Claudio Gamarra¹, Dario Paz¹, Eliana Rotela¹, Sebastian Muller¹, Fernando Bustos¹, Ricard Aranda Castro¹, Esteban Settembrino¹

1. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas - Buenos Aires, Argentina.
2. Universidad Nacional de la Matanza - Buenos Aires, Argentina.
3. Clínica Olivos - SMG - Olivos, Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: Ninguno.

Presentado el 11 de abril de 2017
Aceptado el 19 de junio de 2017

Autor para la correspondencia:

Ladislao Pablo Diaz Ballve
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas
Av. Pres. Arturo U. Illia, s/n - El Palomar
Buenos Aires 1684
Argentina
E-mail: pablodiazballve@hospitalposadas.org.ar

Editor responsable: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20170063

Debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos. Incidencia, factores de riesgo y su asociación con la debilidad inspiratoria. Estudio de cohorte observacional

Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study

RESUMEN

Objetivo: Conocer la incidencia acumulada y analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos y su asociación con la debilidad inspiratoria.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo en un solo centro, unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica polivalente. Se incluyeron pacientes adultos, que hayan requerido ventilación mecánica ≥ 24 horas entre julio de 2014 y enero de 2016. No hubo intervenciones. Se registraron datos demográficos, diagnóstico clínico y factores relacionados con el desarrollo de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos y Presión inspiratoria máxima.

Resultados: Ciento once pacientes incluidos, 66 desarrollaron debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos, con una incidencia acumulada del 40,5% en 18 meses. El grupo con debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos presentó mayor edad ($55,9 \pm 17,6$ versus $45,8 \pm 16,7$), además de más días con ventilación mecánica (7 [4 - 10] versus 4 [2 - 7,3]), más días en unidad de cuidados intensivos (15,5 [9,2 - 22,8] versus 9 [6 - 14]). Hubo más pacientes con delirio (68% versus 39%), con hiperglucemia > 3 días (84% versus 59%);

y con balance positivo > 3 días (73,3% versus 37%). Todas las comparaciones fueron significativas con $p < 0,05$. La regresión logística múltiple identificó a la edad, la hiperglucemia ≥ 3 días, el delirio y la ventilación mecánica > 5 días como predictores independientes para debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos. La presión inspiratoria máxima baja se asoció a debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos ($p < 0,001$) y el punto de corte presión inspiratoria máxima $< 36\text{cmH}_2\text{O}$ obtuvo una sensibilidad y especificidad del 31,8% y 95,5% para clasificar al grupo con debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusión: La debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos es una condición con un alta incidencia en nuestro medio. El desarrollo de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos se asoció a la edad, delirio, hiperglucemia y la ventilación mecánica > 5 días. La presión inspiratoria máxima $\geq 36\text{cmH}_2\text{O}$ demostró un alto valor diagnóstico para descartar la presencia de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos.

Descriptor: Debilidad muscular; Respiración artificial; Delirio; Presiones inspiratorias máximas; Hiperglucemia

INTRODUCCIÓN

La debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI) representa un importante problema clínico y es cada vez más frecuente en los pacientes internados en la UCI.⁽¹⁾ Se caracteriza por una disminución de la fuerza

muscular, en general, asociada a atrofia, de comienzo agudo, difuso, simétrico y generalizado, que se desarrolla luego del comienzo de una enfermedad crítica, sin otra causa identificable. Suele manifestarse, de manera bilateral, en las extremidades con hiporreflexia o arreflexia y preservación de los nervios craneales.⁽²⁻⁴⁾

Otros hallazgos comunes son la reducción del área transversal del músculo, el descenso de la síntesis de proteínas musculares con aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, proteólisis y catabolismo muscular. Además, suele describirse deterioro de la función microvascular, que trae aparejado resistencia a la insulina.⁽⁵⁾

La debilidad adquirida en la UCI y la disfunción neuromuscular asociada se detectan en un 25 - 50% de los pacientes que requieren más de 5 días de ventilación mecánica (VM) invasiva,⁽⁶⁾ lo que se asocia a dificultad en el destete, estancia prolongada en la UCI y un incremento de la morbilidad.⁽⁷⁻⁹⁾ A su vez, puede persistir durante años después del alta hospitalaria, y afectar la calidad de vida.^(10,11)

Su etiología es multifactorial y se relaciona con diversos factores de riesgo, tales como VM prolongada, estancia en la UCI, inmovilidad prolongada, utilización de bloqueantes neuromusculares o corticoterapia, hiperglucemia, shock, sepsis, insuficiencia renal.^(2,10,12,13)

La debilidad no se circunscribe solo a los músculos de las extremidades. Powers et al. observaron que la atrofia de la musculatura diafragmática se produce luego de las 18 horas de iniciada la VM controlada y se ha descrito como causa de retraso del destete ventilatorio, mientras que el mismo nivel de atrofia en los músculos esqueléticos de las extremidades se produciría luego de las 96 horas de VM controlada.⁽⁸⁾

En la actualidad, no hay consenso acerca del patrón oro para el diagnóstico de la debilidad adquirida en la UCI.⁽¹⁴⁾ Existen diferentes métodos para identificar este cuadro, entre ellos, se destacan la biopsia muscular, el electromiograma y la valoración de la fuerza de los músculos esqueléticos del *Medical Research Council* (efm-MRC). Tanto la biopsia muscular, como el electromiograma son pruebas invasivas con limitaciones para la aplicación en la UCI y que deberían ser usadas para definir o esclarecer una sospecha diagnóstica, su utilidad como método de pesquisa es limitada.^(12,14,15) La herramienta más sencilla y ampliamente aceptada para diagnosticar la debilidad adquirida en la UCI es la efm-MRC.^(12,16-18) En el caso de los músculos inspiratorios, su fuerza se mide a través de la presión inspiratoria máxima (Pimáx).^(19,20)

El objetivo de este estudio fue calcular la incidencia acumulada en 18 meses de debilidad adquirida en la UCI, en los pacientes internados en una UCI médico-quirúrgica. Además, se analizó si las variables identificadas como factores de riesgo muestran asociación, tanto de forma conjunta como independiente, con el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI y, de forma secundaria, se evaluó la relación entre debilidad adquirida en la UCI y debilidad de los músculos inspiratorios medida a través de la Pimáx.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en una sola institución. El protocolo del estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y al Comité de Bioética (Comité de Bioética "Dr. Vicente Federico del Giudice") del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.

Estudio se realizó en UCI polivalente con 26 camas, que recibe pacientes con patologías tanto médicas como posquirúrgicas, de un hospital general de agudos. Se incluyeron pacientes >18 años, internados en la UCI, que hubieran requerido VM invasiva por más de 24 horas durante el período de julio de 2014 a enero de 2016. El paciente o el familiar a cargo otorgó su consentimiento informado para participar del estudio. Se excluyó a aquellos con lesión del sistema nervioso central o periférico, con secuela motora como motivo de ingreso, antecedente de enfermedad neuromuscular, antecedentes de trastorno cognitivo que impidiera la comprensión de órdenes simples, o con limitación ortopédica o traumatológica al ingreso, a quienes no alcanzaron un valor del índice de Barthel ≥ 35 puntos (la semana anterior a ingresar en la UCI, referido por el paciente o el familiar).

Las variables medidas en el estudio han sido edad, sexo, motivo de ingreso a la UCI, antecedentes previos al ingreso a la UCI, índice de Barthel (interrogado al paciente o al familiar más cercano interrogando sobre la semana previa a su ingreso a la UCI). Se recolectaron de forma diaria los factores relacionados al desarrollo de debilidad a saber; días con analgésicos, días con sedación, días con interrupción de la sedación, días con falla renal (creatinina plasmática $\geq 1,2$ mg/dL y/o requerimiento de hemodiálisis), días con drogas vasopresoras (administración continua o intermitente), días de tratamiento con antibióticos. Las variables que se conocían puntos de corte previamente identificados se las recolectó de forma dicotómica, saber; VM > a 5 días, bloqueantes neuro-musculares (2 o más días de bloqueantes), hiperglucemia (presencia de 3 o más

días consecutivos o no con un valor de glucosa plasmática \geq a 150mg/dL por hemoglucotest y que haya requerido la corrección con insulina endovenosa), corticoterapia prolongada (3 o más días de uso de cualquier tipo de corticoide), Balance positivo (3 o más días con egresos totales menores que los ingresos), presencia de delirio [(*Confusion Assessment Method of the Intensive Care Unit* - CAM-ICU) positivo por lo menos una vez al día],⁽¹¹⁾ Pimáx (en cmH₂O) y el límite inferior de normalidad (valor teórico mínimo de Pimáx para cada sujeto en cmH₂O, calculado mediante la fórmula de Evans).⁽¹²⁾

Antes de determinar la efm-MRC, se valoró el estado de alerta mediante la escala de sedación y analgesia de Richmond (*Richmond Agitation-Sedation Scale* - RASS) que debía estar entre 1 y -1. La infusión de sedantes se suspendió, al menos, 30 minutos antes de la determinación. La capacidad de comprensión se valoró solicitándole al paciente que realice entre 4 y 6 comandos sencillos: “Abra los ojos” o “Cierre los ojos”, según corresponda; “Levante la ceja”, “Mueva la cabeza hacia un lado o el otro”, “Apriéteme la mano”, “Abra la boca”, “Saque la lengua”; al cumplir cuatro de estos comandos, se procedió a la valoración de la fuerza mediante la efm-MRC (Apéndice 1).

El algoritmo para arribar al diagnóstico se muestra en la figura 1. El valor obtenido clasificó al paciente como “sin debilidad adquirida en la UCI”, si alcanzaba \geq 48 puntos o se consideró como “re-evaluable” a aquel que no alcanzó el punto de corte (efm-MRC < 48). Durante la mañana del día siguiente, a quienes resultaron “re-evaluables” se les efectuó una segunda efm-MRC, que estuvo a cargo de un operador diferente del anterior (que desconocía el resultado de la primera medición). Si el paciente superaba el punto de corte, se lo consideraba “sin debilidad adquirida en la UCI”, así pues si el valor obtenido nuevamente por este evaluador a ciego era < 48 puntos, se consideró al paciente como “con debilidad adquirida en la UCI”.

A los 30 minutos de la primera medición de la efm-MRC, se determinó la Pimáx. Se colocó a los pacientes en sedestación a 45° y se utilizó un manovacuómetro aneroides, válvula unidireccional y la interfase elegida fue boquilla en quienes no poseían vía aérea artificial o adaptador de 15mm en pacientes con tubo oro-traqueal o traqueostomía. Se cuantificó la Pimáx alcanzada en 20 segundos⁽²¹⁾ y se reporta el mayor valor de tres repeticiones. La confiabilidad interobservador se midió en una muestra con los primeros 10 sujetos en quienes las evaluaciones de la efm-MRC y la Pimáx fueron repetidas por diferentes operadores consecutivamente.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan para las variables categóricas como recuento y su proporción dentro de la categoría. Las variables numéricas ya sean continuas o discretas se observan según corresponda a su distribución como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

Se utilizó el test de ji al cuadrado o el test exacto de Fisher según corresponda, para comparar la asociación entre variables categóricas y el test t de Student o test U de Mann-Whitney para las variables numéricas de acuerdo con la distribución.

La confiabilidad interobservador para el desempeño de la efm-MRC en el diagnóstico de debilidad adquirida en la UCI (efm-MRC \geq 48) se valoró mediante el índice de concordancia para variables nominales (kappa de Cohen) y para la Pimáx se utilizó el índice de correlación intraclase (ICC).

Para estimar el efecto simultáneo que pudiesen tener las variables identificadas como posibles factores de riesgo sobre la incidencia de debilidad, se utilizó un modelo de regresión logística binaria condicional. La inclusión de las variables en el modelo se decidió mediante un valor $p < 0,1$ en la comparación univariada. Además, a aquellas variables numéricas que fueron significativas en el análisis univariado y que hayan sido previamente individualizadas como subgrupos clínicamente relevantes, se las incluyó en el análisis multivariado de manera dicotómica (días de VM invasiva > 5 días) para una mejor interpretación. Se utilizó un método de selección por pasos hacia atrás con el método de Wald. El resultado del análisis multivariado de regresión logística binaria se expresa como cociente de posibilidades (*odds ratio* - OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

La calibración final del modelo se evaluó por medio del test de Hosmer-Lemeshow, y el poder de discriminación se estableció mediante el análisis de área bajo la curva (ABC).

Se utilizó un análisis de supervivencia mediante la curva de Kaplan-Meier para las variables tiempo al diagnóstico con respecto al evento (debilidad adquirida en la UCI) y, se compararon los subgrupos con delirio y sin él y con hiperglucemia y sin ella (variables que mostraron significación en el análisis de regresión logística binaria) en cuanto al desarrollo de debilidad adquirida en la UCI en el tiempo. Se utilizó la prueba del orden logarítmico (*log-rank test*) para la comparación entre los subgrupos.

En el caso de la Pimáx, se calculó el riesgo asociado a una Pimáx de 36cmH₂O y su relación con el diagnóstico

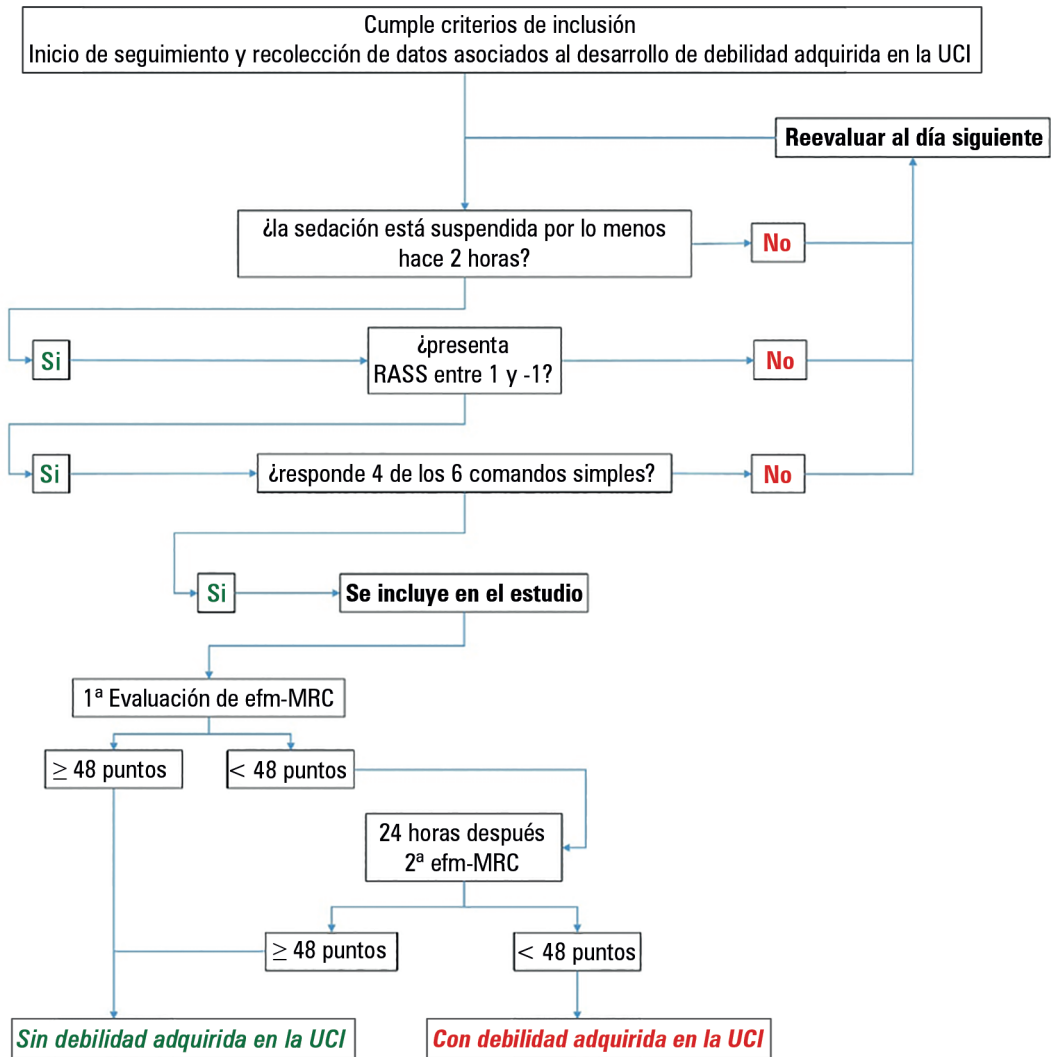


Figura 1 - Algoritmo de procedimientos realizados en el estudio. UCI - unidad de cuidados intensivos; efm-MRC- escala de fuerza muscular del Medical Research Council.

clínico de debilidad adquirida en la UCI; además, se analizó el rendimiento diagnóstico de este punto de corte y se calcularon la sensibilidad, la especificidad, la razón de probabilidad (*likelihood ratio* - LR) positiva y negativa de este parámetro como método para clasificar a los pacientes con debilidad adquirida en la UCI. Se reportan los LR+ y LR- debido a su estabilidad respecto a la posible variabilidad de prevalencia de debilidad adquirida en la UCI. Por último, se calculó el límite inferior de normalidad, a fin individualizar la cantidad de pacientes que no alcancen los valores teóricos para su edad.

Se estableció como significativo estadísticamente un valor $p = 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el Programa R versión 3.1.3.⁽²²⁾

RESULTADOS

Se incluyeron 111 pacientes de forma consecutiva (Figura 2). Sesenta y seis fueron clasificados “con debilidad adquirida en la UCI”, lo que arroja una incidencia acumulada de debilidad adquirida en la UCI en 18 meses de seguimiento del 40,5% (IC95% 31,8% - 49,8%). La tasa o densidad de incidencia de debilidad adquirida en la UCI fue de 0,0038 por paciente por día de seguimiento. El tiempo máximo de seguimiento para un sujeto fue de 156 días.

Las características de estos pacientes se detallan en la tabla 1. Se observaron diferencias entre los grupos con y sin debilidad adquirida en la UCI en cuanto a la edad 55.9

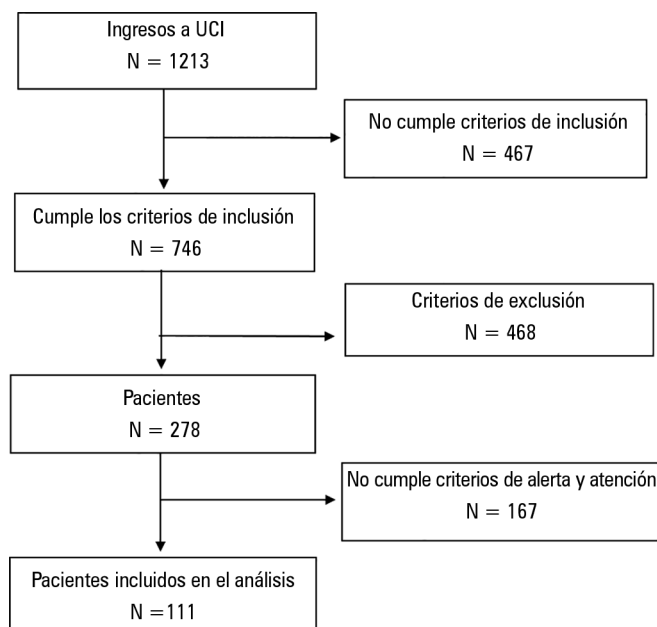


Figura 2 - Diagrama de flujo de los pacientes en estudio. UCI - unidad de cuidados intensivos.

($\pm 17,6$) *versus* 45.8 ($\pm 16,7$), la mediana de días con VM invasiva 7 [4 - 10] *versus* 4 [2 - 7,3], la mediana de días en la UCI 15.5 [9,2 - 22,8] *versus* 9 [6 - 14], la mediana de días con sedación 2,5 [1 - 6] *versus* 2 [0 - 3], la mediana de días con vasopresores 1 [0 - 3,75] *versus* 1 [0 - 1,2], la mediana de días con insuficiencia renal 1 [0 - 23] *versus* 0 [0 - 9,6] y la mediana de días con antibióticos 5.5 [3 - 9,75] *versus* 4 [2,7 - 6]. Además, en el grupo con debilidad adquirida en la UCI, hubo más pacientes con delirio [31 (68,9) *versus* 26 (39,4)], hiperglucemia > 3 días [37 (84,1) *versus* 39 (59,1)], corticoterapia > 3 días [21 (46,7) *versus* 19 (18,8)] y balance positivo > 3 días 33 [(73,3) *versus* 25 (37,9)]. Todas estas comparaciones resultaron significativas $p < 0,05$.

A partir de los primeros 15 pacientes evaluados, se midió la confiabilidad entre los cinco evaluadores de la efm-MRC y se obtuvo un valor del estadístico kappa = 0,74 (IC95% 0,51 - 0,97; $p < 0,001$) con una fuerza de acuerdo “sustancial”⁽²³⁾ para confirmar o descartar debilidad adquirida en la UCI. De igual manera, se midió el grado de acuerdo entre los cinco evaluadores para la Pimáx en cmH_2O y resultó un acuerdo “excelente”⁽²⁴⁾ (ICC = 0,97; IC95% 0,93 - 0,99; $p < 0,001$).

En la tabla 2, se muestra el resultado del análisis multivariado de regresión logística. Las variables que se asociaron, de forma independiente, con el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI fueron la edad (OR 1,03; IC95% 1,002 - 1,03; $p = 0,035$), la hiperglucemia > 3 días (OR

3,85; IC95% 1,28 - 11,54; $p = 0,016$), la presencia de delirio (OR 3,34; IC95% 1,31 - 8,50; $p = 0,011$) y el uso de VM invasiva > 5 días (OR 2,83; IC95% 1,00 - 7,97; $p = 0,049$).

El modelo de regresión demostró un poder de clasificación correcta del 73,6% de los eventos en la variable de respuesta.

El modelo final de regresión logística obtuvo una calibración correcta medida a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,854$). La discriminación se clasificó como “buena” evaluada mediante el área bajo la curva ROC (ABC = 0,815; IC95% 0,73 - 0,89, $p < 0,001$).

La curva de Kaplan-Meier (Figura 3) muestra la probabilidad de presentar debilidad adquirida en la UCI según si el paciente tuvo o no delirio durante el seguimiento. Se muestra el grupo que presentó delirio (línea de puntos) *versus* aquellos sin delirio (línea trazos largos). La comparación mediante la prueba de log-rank resultó significativa ($p = 0,03$). Para el caso de la probabilidad de presentar debilidad adquirida en la UCI, según si el paciente tuvo o no hiperglucemia sostenida (> 3 días), el análisis de supervivencia y la comparación entre grupos no fueron significativos (prueba de log-rank $p = 0,159$).

Con respecto a la fuerza de los músculos inspiratorios, se compararon los valores absolutos de Pimáx entre el grupo que desarrolló debilidad adquirida en la UCI 41,6 ($\pm 11,4$) cmH_2O y aquel sin debilidad adquirida en la UCI 48,8 ($\pm 4,67$) cmH_2O ($p < 0,0001$) (Figura 4). Mediante el valor de corte antes descrito (Pimáx < 36 cmH_2O *versus* Pimáx $\geq 36\text{cmH}_2\text{O}$), se observó que 30 (66%) de los 45 pacientes que desarrollaron debilidad adquirida en la UCI estuvieron por debajo del punto de corte; en cambio, en el grupo que no tuvo diagnóstico clínico de debilidad adquirida en la UCI, solo 15 (22%) obtuvieron un valor de Pimáx < 36 cmH_2O ($p < 0,001$). El OR de presentar debilidad adquirida en la UCI y no alcanzar los 36 cmH_2O fue de 9,48 (IC95% 2,53 - 35,4) ($p < 0,001$). Según el punto de corte elegido (< 36 cmH_2O), se obtuvo una sensibilidad del 31,8% (IC95% 18,1 - 45,6), una especificidad del 96,6% (IC95% 91 - 100), y LR+ de 7,11 (IC95% 2,17 - 23,3) y un LR- de 0,71 (IC95% 0,57 - 0,90) para clasificar correctamente a los pacientes con debilidad adquirida en la UCI diagnosticada por la efm-MRC.

La media del límite inferior de normalidad fue de 60,3 cmH_2O (desviación estándar $\pm 9,8$), y los valores máximos y mínimos predichos fueron 84,7 y 46,5 cmH_2O , respectivamente. Ningún valor de Pimáx predicho para cada paciente estuvo por debajo del punto de corte definido en la literatura (Pimáx < 36 cmH_2O).⁽¹⁹⁾

Tabla 1 - Características de la muestra

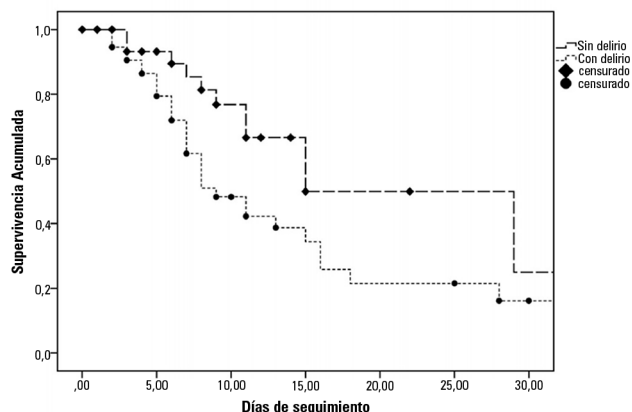
Características	Debilidad adquirida en la UCI		Valor de p
	Si N = 45	No N = 66	
Edad [†]	55,9 ± 17,6	45,8 ± 16,7	0,004
Sexo masculino	23 (51,1)	38 (57,6)	0,56
APACHE II	16,7 (5,1)	19,1 (7,3)	0,28
Score de Barthel previo a UCI [‡]	100 [40 - 100]	100 [65 - 100]	0,82
Motivos de ingreso			
Médico	31 (68,9)	46 (69,7)	0,99
Quirúrgico programado	4 (8,9)	5 (7,6)	0,99
Quirúrgico de urgencia	10 (22,2)	11 (16,7)	0,47
Politrauma/TEC	0 (0)	4 (6,1)	0,14
Principales diagnósticos			
Sepsis	11 (24,4)	21 (31,8)	0,52
Neumonía	5 (11,1)	7 (10,6)	0,99
EPOC	4 (8,9)	6 (9,1)	0,99
Crisis asmática	2 (4,4)	5 (7,6)	0,69
Cirugía abdominal	11 (24,4)	9 (13,6)	0,20
Cirugía torax/cardiovascular	1 (2,2)	6 (9,1)	0,23
Hemorragia cerebral/neurocirugía	0 (0)	1 (1,5)	0,99
TEC	0 (0)	1 (1,5)	0,99
Cetoacidosis diabética	3 (6,7)	2 (3,0)	0,39
Otra	8 (17,8)	8 (12,1)	0,43
Días de VM [‡]	7 [4 - 10]	4 [2 - 7,3]	< 0,001
VM > a 5 días	30 (66,6)	20 (30,3)	< 0,001
Reintubaciones	8 (17,7)	16 (24,2)	0,48
1 episodio	5 (11,1)	7 (10,6)	
2 episodios	1 (2,2)	6 (9,1)	
3 episodios	2 (4,4)	3 (4,5)	
Días en UCI [‡]	15,5 [9,2 - 22,8]	9 [6 - 14]	< 0,001
Días con sedación [‡]	2,5 [1 - 6]	2 [0 - 3]	0,03
Días con analgesia [‡]	4 [2 - 8]	3 [1,7 - 6]	0,12
Días con ventana sedo-analgesia [‡]	2 [1 - 3]	2 [1 - 3]	0,31
Días con vasopresores [‡]	1 [0 - 3,75]	1 [0 - 1,2]	0,03
Días con falla renal [‡]	1 [0 - 23]	0 [0 - 9,6]	0,03
Días con antibióticos [‡]	5,5 [3 - 9,75]	4 [2,7 - 6]	0,049
Uso de bloqueantes neuromusculares	8 (17,8)	10 (15,2)	0,79
Hiperglucemia > a 3 días	37 (84,1)	39 (59,1)	< 0,001
Corticoterapia > a 3 días	21 (46,7)	19 (18,8)	0,07
Delirio (CAM-ICU positivo)	31 (68,9)	26 (39,4)	0,004
Balance positivo > a 3 días	33 (73,3)	25 (37,9)	0,006
PiMAX en cmH ₂ O	41,6 ± 11,4	51 [50 - 51]	< 0,001
PiMAX < 36cmH ₂ O	15 (28,8)	3 (4,54)	< 0,001
Mortalidad en UCI	4 (8,8)	4 (6,1)	0,71

UCI - unidad de cuidados intensivos; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; TEC - traumatismo encéfalo craneano; EPOC - enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VM - ventilación mecánica; CAM-ICU - *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. Los valores son expresados en N (%) excepto cuando se indica. [†] Media ± SD; [‡] Mediana [Percentil 25-27].

Tabla 2 - Análisis multivariado de regresión logística binaria

Variables	OR	IC95%	Valor de p
Edad (años)	1,03	1,002 - 1,03	0,035
VM > 5 días	2,83	1,005 - 7,97	0,049
Delirio (CAM-ICU positivo)	3,34	1,31 - 8,50	0,011
Hiperglucemia > 3 días	3,85	1,28 - 11,54	0,016

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confianza del 95%; VM - ventilación mecánica; CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the intensive care unit.



Nro. en riesgo							
Sin delirio:	54	51	47	43	43	43	41
Con delirio:	57	47	35	31	24	24	16

Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollar debilidad ante la presencia de delirio (línea punteada) versus sin delirio (línea discontinua), seguimiento de 30 días. (log-rank, p = 0,03).

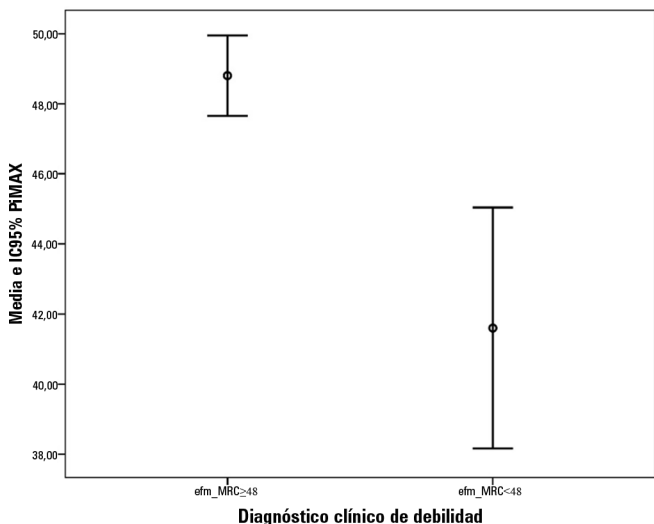


Figura 4 - Barras de error. Media y su IC95% de la presión inspiratoria máxima de los pacientes con valores ≥ 48 y < 48 de la escala de fuerza muscular del Medical Research Council. IC95% - intervalo de confianza del 95%; Pimáx - presión inspiratoria máxima; efm-MRC - escala de fuerza muscular del Medical Research Council.

DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante del estudio fue la asociación independiente entre el delirio y el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI. Hasta el momento, no existe evidencia que vincule directamente el delirio y la debilidad.⁽²⁵⁾ Sin embargo, hay cada vez más pruebas que no los asocian directamente, pero que sí describen factores y resultados comunes en ambas condiciones. Así los pacientes que cursan con delirio o desarrollan debilidad adquirida en la UCI se asocian a un mayor uso de sedación, más día de VM invasiva, estancia más prolongada tanto en la UCI como en el hospital, mortalidad más alta en la UCI, en el hospital y al año del alta.⁽²⁶⁻³⁰⁾ El hallazgo adquiere mayor importancia, al tener en cuenta que la evaluación de la fuerza muscular se efectuó solo en pacientes en estado de alerta (RASS de 1 a -1) y comprensión (cumplían 4 de 6 comandos); de esta manera, creemos que se evitó la posibilidad de obtener un valor bajo en la efm-MRC debido a la presencia de delirio no identificado. Existe, además, otro punto de encuentro entre ambas condiciones, la movilidad temprana en la UCI como estrategia de tratamiento para evitar tanto el desarrollo de la debilidad adquirida en la UCI, como la instauración del delirio o para disminuir su impacto.⁽³¹⁾ Esto sustenta la teoría propuesta en la que sugerimos que ambas condiciones pueden asociarse de manera causal y deben ser estudiadas con mayor detalle en forma conjunta.

Como era de esperar, el promedio de edad fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron debilidad adquirida en la UCI y resultó ser un factor independiente que propicia el desarrollo de este cuadro. Se sabe que las personas ancianas desarrollan sarcopenia que se agrava aún más en aquellos ancianos internados en la UCI,⁽³²⁾ y se puede comportar como la causa o el agravante de la debilidad encontrada.⁽³³⁾

La hiperglucemia sostenida > 3 días resultó ser un factor independiente para el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI. Bercker et al.⁽³⁴⁾ describieron hallazgos similares al observar que los pacientes con altos niveles diarios de glucosa en sangre desarrollaron debilidad adquirida en la UCI. Sabemos, además, que evitar, de forma sistemática, la hiperglucemia al implementar una terapia continua de corrección con insulina, permitió obtener una disminución significativa del riesgo de desarrollar debilidad adquirida en la UCI, como así también los días de VM invasiva y la estancia en la UCI.^(35,36) La relación observada entre terapia con insulina y menor desarrollo de debilidad

adquirida en la UCI podría justificar la asociación entre la hiperglucemia y el riesgo aumentado para el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI que observamos en nuestros pacientes.

En este estudio, la mortalidad de los pacientes con debilidad adquirida en la UCI o sin ella fue más baja que la publicada en otras series.^(37,38) De manera similar, el puntaje APACHE también resultó ser más bajo, al compararlo con otros estudios similares.^(29,39) Este hallazgo puede explicar la baja mortalidad observada en pacientes con debilidad adquirida en la UCI. Asimismo, consideramos que el diagnóstico de debilidad mediante la efm-MRC es aplicable a pacientes que logran cierto grado de atención y compresión, tal como sugieren varios autores, y su aplicación es limitada en pacientes comatosos o con sedoanalgesia.^(25,40)

Por otro lado, de manera semejante a lo reportado por otros autores, observamos una asociación significativa entre los pacientes con debilidad de los músculos inspiratorios y debilidad adquirida en la UCI.^(19,37) Debido a que la evaluación mediante la efm-MRC requiere pacientes despiertos y colaboradores, una alternativa podría ser la evaluación de los músculos respiratorios, ya que es un método que puede prescindir de la voluntad, como la maniobra descrita por Marini para evaluar la Pimáx con válvula unidireccional.⁽²¹⁾

La asociación entre debilidad de los miembros y debilidad de los músculos respiratorios fue explorada en dos estudios. De Jonghe et al.⁽¹⁷⁾ utilizaron la mediana de su muestra y establecieron un valor de 30cmH₂O, el cual se asoció a debilidad adquirida en la UCI. Tzanis et al.⁽¹⁹⁾ definieron la Pimáx en 36cmH₂O que diagnosticó la debilidad inspiratoria en pacientes con debilidad adquirida en la UCI, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 76%.

En nuestros pacientes, la sensibilidad fue considerablemente más baja, pero los valores de especificidad fueron mayores. Esta diferencia, según nuestros hallazgos, sugiere que una Pimáx \geq 36cmH₂O es más útil para descartar debilidad respiratoria, más que como método de monitoreo para el diagnóstico temprano de la debilidad adquirida en la UCI.

Para finalizar, la incidencia hallada es similar a la reportada hasta el momento y varía según la definición adoptada de debilidad adquirida en la UCI, la modalidad

de diagnóstico y las características de la población incluida.^(3,6,41,42) La densidad de incidencia relativamente alta nos brinda una idea de un fenómeno que debe ser monitoreado a diario; para ello, es conveniente emplear métodos de diagnóstico sencillos, poco invasivos y reservar los métodos más invasivos solo para aquellos a los que no se les pueda realizar la valoración de músculos periféricos mediante la efm-MRC.

Los resultados encontrados requieren ser validados en la población general para discernir posibles sesgos locales y la reproducibilidad de los fenómenos encontrados.

El estudio presenta algunas limitaciones. La primera proviene del diseño, al ser un estudio de un solo centro, los hallazgos podrían deberse a sesgos locales, por ejemplo, poca adherencia a protocolos para prevenir el desarrollo de debilidad adquirida en la UCI. Esto obliga a replicar estos hallazgos antes de inferir en la población general los resultados del estudio. Otra clara limitación surge de la herramienta elegida para el diagnóstico de debilidad adquirida en la UCI (efm-MRC) y radica en la imposibilidad de utilizarla en pacientes con estado de conciencia alterado o que no puedan ejecutar órdenes simples. A raíz de ello creemos que la incidencia podría haber sido subestimada debido a esta dificultad.

Por otro lado, también fue una limitante la falta de confirmación diagnóstica mediante un escalamiento diagnóstico (biopsia muscular o electromiograma), como sugieren Latronico et al.,⁽⁹⁾ para discernir el tipo de afección y diferenciar el compromiso muscular del compromiso neural o ambos y, de esta forma, identificar, con más detalle, el origen de la debilidad.

CONCLUSIÓN

La debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos es una condición con un alta incidencia en nuestro medio. La presencia de delirio se asoció, de forma independiente, con el desarrollo de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos, al igual que la edad, la hiperglucemia sostenida y la ventilación mecánica > 5 días. La Pimáx en los pacientes con diagnóstico clínico de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos está significativamente disminuida y el límite de 36cmH₂O posee un alto valor de diagnóstico para descartar la presencia de debilidad inspiratoria asociada a la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos.

ABSTRACT

Objective: This paper sought to determine the accumulated incidence and analyze the risk factors associated with the development of weakness acquired in the intensive care unit and its relationship to inspiratory weakness.

Methods: We conducted a prospective cohort study at a single center, multipurpose medical-surgical intensive care unit. We included adult patients who required mechanical ventilation ≥ 24 hours between July 2014 and January 2016. No interventions were performed. Demographic data, clinical diagnoses, the factors related to the development of intensive care unit-acquired weakness, and maximal inspiratory pressure were recorded.

Results: Of the 111 patients included, 66 developed intensive care unit-acquired weakness, with a cumulative incidence of 40.5% over 18 months. The group with intensive care unit-acquired weakness were older (55.9 ± 17.6 versus 45.8 ± 16.7), required more mechanical ventilation (7 [4 - 10] days versus 4 [2 - 7.3] days), and spent more time in the intensive care unit (15.5 [9.2 - 22.8] days versus 9 [6 - 14] days). More patients

presented with delirium (68% versus 39%), hyperglycemia > 3 days (84% versus 59%), and positive balance > 3 days (73.3% versus 37%). All comparisons were significant at $p < 0.05$. A multiple logistic regression identified age, hyperglycemia ≥ 3 days, delirium, and mechanical ventilation > 5 days as independent predictors of intensive care unit-acquired weakness. Low maximal inspiratory pressure was associated with intensive care unit-acquired weakness ($p < 0.001$), and the maximum inspiratory pressure cut-off value of $< 36\text{cmH}_2\text{O}$ had sensitivity and specificity values of 31.8% and 95.5%, respectively, when classifying patients with intensive care unit-acquired weakness.

Conclusion: The intensive care unit acquired weakness is a condition with a high incidence in our environment. The development of intensive care unit-acquired weakness was associated with age, delirium, hyperglycemia, and mechanical ventilation > 5 days. The maximum inspiratory pressure value of $\geq 36\text{cmH}_2\text{O}$ was associated with a high diagnostic value to exclude the presence of intensive care unit-acquired weakness.

Keywords: Muscle weakness; Respiration, artificial; Delirium; Maximal respiratory pressures; Hyperglycemia

REFERÊNCIAS

- de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S309-15.
- Deem S. Intensive-care-unit-acquired muscle weakness. *Respir Care.* 2006;51(9):1042-52; discussion 1052-3.
- Stevens RD, Marshall SA, Comblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S299-308.
- Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest.* 2007;131(5):1541-9.
- Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respir Care.* 2012;57(6):933-44; discussion 944-6.
- Lipshutz AK, Gropper MA. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology.* 2013;118(1):202-15.
- Mendez-Tellez PA, Needham DM. Early physical rehabilitation in the ICU and ventilator liberation. *Respir Care.* 2012;57(10):1663-9.
- Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S347-53.
- Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):931-41.
- Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit—from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care.* 2009;13(4):216.
- Busico M, Intile D, Sivori M, Irastorza N, Alvarez AL, Quintana J, et al. Risk factors for worsened quality of life in patients on mechanical ventilation. A prospective multicenter study. *Med Intensiva.* 2016;40(7):422-30.
- Ibarra-Estrada MA, Briseño-Ramírez J, Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL. Debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos: Polineuropatía y miopatía del paciente en estado crítico. *Rev Mex Neuroci.* 2010;11(4):289-95.
- Rodriguez PO, Setten M, Maskin LP, Bonelli I, Vidomlansky SR, Attie S, et al. Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *J Crit Care.* 2012;27(3):319.e1-8.
- Latronico N, Gosselink R. A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):199-201.
- Jolley SE, Bunnell A, Hough CL. ICU-acquired weakness. *Chest.* 2016;150(5):1129-40.
- Nordon-Craft A, Moss M, Quan D, Schenkman M. Intensive care unit-acquired weakness: implications for physical therapist management. *Phys Ther.* 2012;92(12):1494-506.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T; Groupe de Réflexion et d'Étude des Neuromyopathies en Réanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2007-15.
- Bates B. A guide to physical examination and history taking. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1991. p. 500-60.
- Tzani G, Vasileiadis I, Zervakis D, Karatzanos E, Dimopoulos S, Pitsolis T, et al. Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness. *BMC Anesthesiol.* 2011;11:14.
- Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir Care.* 2009;54(10):1348-59.
- Marini JJ, Smith TC, Lamb V. Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximal inspiratory pressure. *J Crit Care.* 1986;1(1):32-8.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2015. Available from: <https://www.r-project.org>
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
- Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Boston: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.

25. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit - acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 13. [Epub ahead of print].
26. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1288-96.
27. 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):1117-21.
28. Shinotsuka CR, Salluh JI. Perceptions and practices regarding delirium, sedation and analgesia in critically ill patients: a narrative review. *Rev Bras Ter intensiva.* 2013;25(2):155-61.
29. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med.* 2015;43(3):557-66.
30. Hermans G, Van Mechelen H, Bruyninckx F, Vanhullebusch T, Clerckx B, Meersseman P, et al. Predictive value for weakness and 1-year mortality of screening electrophysiology tests in the ICU. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2138-48.
31. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.
32. Kizilarslanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth.* 2016;30(5):884-90.
33. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889-96.
34. 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):711-5.
35. 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):480-9.
36. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
37. Peñuelas O, Muriel A, Frutos-Vivar F, Fan E, Raymondos K, Rios F, et al. Prediction and outcome of intensive care unit-acquired paresis. *J Intensive Care Med.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print].
38. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Connors AF Jr, Marsh CB; Midwest Critical Care Consortium. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):261-8.
39. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2238-43.
40. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care.* 2011;15(1):R43.
41. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Bousarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-67.
42. de Letter MA, Schmitz PJ, 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):2281-6.

APÉNDICE

Apéndice 1 - Escala de fuerza muscular del *Medical Research Council*⁽¹⁸⁾

0:	No se detecta la contracción muscular
1:	Fasciculación apenas perceptible o traza de contracción
2:	Movimiento activo con gravedad eliminado
3:	Movimiento activo contra la gravedad
4:	Movimiento activo contra la gravedad y cierta resistencia
5:	Movimiento activo contra la gravedad y la plena resistencia