



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Parámetros de atrofia muscular como predictores de desenlaces clínicos en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos**

**Cristian Arvey Guzmán-David**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas  
Bogotá, Colombia  
2023

# **Parámetros de atrofia muscular como predictores de desenlaces clínicos en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos**

**Cristian Arvey Guzmán-David**

Estudiante de Maestría en Fisiología Universidad Nacional de Colombia

Tesis presentada como requisito para optar al título de:

**Magíster en Fisiología**

Director

**FT. Esp. MSc. Edgar Debray Hernández-Álvarez**

Docente Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Salud Muscular, Cuidado Crítico y Biomarcadores

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2023

# Agradecimientos

*A **María Fernanda Rojas Herrera** y **Martín Guzmán Rojas**, por el apoyo incondicional, por su paciencia, por darme la fuerza necesaria para alcanzar las metas que nos hemos planteado.*

*A **mis padres** por seguir aportando a la realización de todos esos sueños.*

*Al profesor **Edgar Debray Hernández Álvarez**, mi camino académico y profesional se ha construido gracias a su apoyo, enseñanza, paciencia y confianza.*

*A **Héctor Andrés Ruiz Ávila**, por ayudarme a innovar en mi área profesional, y apoyar constantemente esta línea de trabajo.*

*A **Vanesa Stefany Pinillos Malagón**, por su confianza, empatía y por permitirme desarrollar y desempeñar un papel profesional y académico tan enriquecedor.*

*A **mis estudiantes**, gracias por su confianza, constancia y dedicación.*

*A **Diana Alexandra Camargo Rojas** y **Claudio Jaime Gómez Alegría**, por apoyar y creer en este proyecto.*

*A la **Unidad de Cuidados Intensivos del HUN**, **auxiliares**, **enfermer@s**, **médic@s** y **fisioterapeutas** que siempre me apoyaron y me dejaron realizar todo aquello que se me ocurría.*

*A la **Maestría en Fisiología**, que hoy me permite dar un paso gigante hacia esos sueños.*

*A la **Universidad Nacional de Colombia**, desde hace más de 10 años me ha permitido crecer personal, profesional y académicamente.*

# Resumen

## **Parámetros de atrofia muscular como predictores de desenlaces clínicos en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos**

**Introducción:** La atrofia muscular implica alteraciones de tipo estructural y funcional relacionadas con la producción de fuerza muscular y movimiento. Esta condición se ha informado como la principal razón de la presencia de debilidad muscular generalizada; refleja la gravedad de la enfermedad y puede tener un impacto profundo en los resultados clínicos a corto y largo plazo, tales como: prolongación del tiempo con soporte ventilatorio, aumento de la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), disminución del estado funcional, extensión en las cifras de mortalidad, entre otras.

**Objetivo:** Determinar si los parámetros de atrofia muscular mediante ecografía predicen tempranamente la debilidad muscular, morbilidad (días en Ventilación Mecánica (VM), días libres de VM y días de estancia en UCI), y mortalidad a 28 días en pacientes de la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

**Tipo de estudio:** Estudio observacional analítico tipo cohorte prospectiva.

**Metodología:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con patologías médicas o quirúrgicas, que requerían ventilación mecánica por más de 24 horas. Se excluyeron sujetos con comorbilidades que impedían la valoración de la fuerza muscular. Se registraron variables demográficas, diagnóstico, y factores de riesgo para debilidad muscular. El factor de exposición fue la atrofia muscular medida por ecografía. Los desenlaces considerados fueron fuerza muscular mediante Medical Research Council (MRC), fuerza muscular respiratoria, dinamometría manual y morbimortalidad. El análisis estadístico fue efectuado con el programa IBM-SPSS-Versión 19.

**Resultados:** Se analizaron los resultados de 31 pacientes, 54.8% fue del sexo masculino, la edad promedio fue de  $62.52 \pm 15.39$ . Las medidas de Área de Sección Transversal (AST) al inicio para cuádriceps derecho e izquierdo fue de  $3.89 \pm 1.48$  y  $3.78 \pm 1.44 \text{cm}^2$ , mientras que el espesor muscular (EM) fue de  $1.08 \pm 0.37$  y  $1.06 \pm 0.32 \text{cm}$  respectivamente. A las 72 horas todas estas medidas presentaron disminución que osciló entre 5.39 a 16.96%. La atrofia mayor al 10% se presentó en el 58% del total de la cohorte. Se identificaron Odds

Ratios (OR) que sugieren riesgo clínico de desenlaces como Debilidad Muscular Adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (DAUCI) o morbilidad.

**Conclusión:** Los pacientes analizados presentaron una pérdida consistente de la masa muscular en un periodo relativamente temprano. La ecografía muscular puede ser considerada como herramienta para el seguimiento temprano de la pérdida de masa muscular. La presencia de atrofia muscular confiere un mayor riesgo clínico para el desarrollo de DAUCI de extremidades y prensión manual.

**Palabras clave (DeCS):** Ultrasonografía, morbilidad, mortalidad, unidad de cuidados intensivos, atrofia muscular.

# Abstract

## Parameters of muscle atrophy as predictors of clinical outcomes in intensive care unit patients

**Introduction:** Muscle atrophy involves structural and functional alterations related to muscle strength production and movement. This condition has been reported as the main reason for the presence of generalized muscle weakness; it reflects the severity of the disease and can have a profound impact on short- and long-term clinical outcomes, such as: prolongation of time on ventilatory support, increased Intensive Care Unit (ICU) stay, decreased functional status, increased mortality, among others.

**Objective:** To determine whether muscle atrophy parameters by ultrasound predict early muscle weakness, morbidity (days in Mechanical Ventilation (MV), days free of MV and days of ICU stay), and 28-day mortality in patients in the ICU of the Hospital Universitario Nacional de Colombia.

**Type of study:** Analytical observational prospective cohort study.

**Methodology:** Patients older than 18 years with medical or surgical pathologies that requiring mechanical ventilation for more than 24 hours were included. Subjects with comorbidities that prevented the assessment of muscle strength were excluded. Demographic variables, diagnosis, and risk factors for muscle weakness were recorded. The exposure factor was muscle atrophy measured by ultrasound. The outcomes considered were muscle strength by Medical Research Council (MRC), respiratory muscle strength, manual dynamometry, morbidity and mortality. Statistical analysis was performed with IBM-SPSS-Version 19.

**Results:** The results of 31 patients were analyzed, 54.8% were male, the average age was  $62.52 \pm 15.39$ . The cross-sectional area (CSA) measurements at baseline for right and left quadriceps were  $3.89 \pm 1.48$  and  $3.78 \pm 1.44 \text{cm}^2$ , while muscle thickness (MT) was  $1.08 \pm 0.37$  and  $1.06 \pm 0.32 \text{cm}$  respectively. At 72 hours all these measurements showed a decrease ranging from 5.39 to 16.96%. Atrophy greater than 10% was present in 58% of the total cohort. Odds Ratios (OR) were identified suggesting clinical risk of outcomes such as Intensive Care Unit Acquired Muscle Weakness (ICUAW) or morbidity.

**Conclusion:** The patients analyzed presented a consistent loss of muscle mass in a relatively early period. Muscle ultrasound can be considered as a tool for early monitoring of muscle wasting. The presence of muscle atrophy confers an increased clinical risk for the development of limb ICUAW and manual grip.

**Keywords (MeSH):** Ultrasonography, morbidity, mortality, Intensive Care Units, Muscular Atrophy.

# Contenido

Agradecimientos .....	3
Resumen.....	IV
Abstract.....	VI
Lista de figuras.....	IX
Lista de abreviaturas .....	X
1. Introducción .....	11
2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación .....	13
3. Justificación .....	17
4. Antecedentes y estado del arte .....	19
5. Marco teórico .....	29
6. Objetivos .....	38
7. Planteamiento de hipótesis .....	39
8. Metodología .....	40
9. Resultados .....	62
10. Discusión .....	82
11. Limitaciones .....	90
12. Conclusiones.....	91
13. Recomendaciones e implicaciones para la práctica clínica .....	92
14. Referencias .....	94

## Lista de figuras

Figura 1: Patología fascial y de miofibras en biopsias de músculo esquelético de pacientes críticos .....	31
Figura 2: Técnica para ecografía de cuádriceps.....	36
Figura 3: Cálculo de tamaño muestral.....	42
Figura 4: Diagrama de seguimiento de la cohorte.....	43
Figura 5: Seguimiento de la cohorte .....	51
Figura 6: Gráficos Bland–Altman para confiabilidad intraevaluador.....	63
Figura 7: Gráficos Bland–Altman para confiabilidad interevaluador.....	64
Figura 7: Flujograma de elegibilidad de pacientes.....	65
Figura 8: Box Plot parámetros ecográficos día 1 y día 3 de manejo en UCI.....	70
Figura 9: Ecografía muscular de pacientes al inicio y transcurridas 72 horas .....	71
Figura 10: Análisis AUC-ROC de parámetros ecográficos, atrofia muscular, SOFA y APACHE para capacidad predictiva de DAUCI con MRC.....	77
Figura 11: Análisis AUC-ROC de parámetros ecográficos, atrofia muscular, SOFA y APACHE para capacidad predictiva de DAUCI con Dinamometría .....	78

## Lista de tablas

Tabla 1: Estrategia PECO.....	16
Tabla 2: Características clínicas e histológicas de CIP y CIM.....	30
Tabla 3: Richmond Agitation-Sedation Scale – RASS.....	48
Tabla 4: Puntuaciones para MRC.....	49
Tabla 5: Variables de estudio, definición y clasificación .....	52
Tabla 6: Confiabilidad intraevaluador observador 1 y observador 2 .....	62
Tabla 7: Confiabilidad interevaluador observador 1 VS. observador 2 .....	64
Tabla 7: Características demográficas y clínicas.....	67
Tabla 8: Medidas de ecografía y paraclínicos basal y transcurridas 72 horas.....	69
Tabla 9: Correlaciones de medidas ecográficas y características antropométricas.....	72
Tabla 10: Correlaciones de medidas ecográficas y desenlaces .....	72
Tabla 11: Comparación de características entre pacientes con y sin atrofia muscular.....	75
Tabla 12: Riesgo de desenlaces según la presencia del factor de riesgo (atrofia muscular).....	76
Tabla 13: Análisis AUC-ROC Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (MRC) .....	77
Tabla 14: Análisis AUC-ROC Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (Dinamometría) .....	78
Tabla 15: Análisis AUC-ROC de factores de riesgo y su asociación con atrofia muscular.....	79
Tabla 16: Análisis AUC-ROC de factores de riesgo y su asociación con debilidad muscular (MRC) .....	80
Tabla 17: Análisis AUC-ROC de factores de riesgo y su asociación con debilidad muscular (Dinamometría).....	80
Tabla 18: Análisis AUC-ROC de factores de riesgo y su asociación con debilidad muscular respiratoria.....	81

# Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
AIVD	<i>Actividades Instrumentales de la Vida Diaria</i>
AMPK	<i>Proteína quinasa activada por AMP</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AST	<i>Área de Sección Transversal</i>
ATS/ERS	<i>American Thoracic Society &amp; European Respiratory Society</i>
AUC-ROC	<i>Area Under the ROC Curve</i>
AVD	<i>Actividades de la Vida Diaria</i>
CIM	<i>Critical Illness Myopathy</i>
CINM	<i>Critical Illness Neuromyopathy</i>
CIP	<i>Critical Illness Polyneuromyopathy</i>
CMB	<i>Circunferencia Media del Brazo</i>
DAUCI	<i>Debilidad Muscular Adquirida en UCI</i>
DE	<i>Desviación Estándar</i>
DM	<i>Densidad Muscular</i>
ED	<i>Excursión Diafragmática</i>
EIAS	<i>Espina Iliaca Anterior Superior</i>
EMS	<i>Electrical Muscle Stimulation</i>
FiO2	<i>Fracción Inspiratoria de Oxígeno</i>
GSK3 $\beta$	<i>Glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math></i>
HMB	<i><math>\beta</math>-hidroxi-<math>\beta</math>-metilbutirato</i>
IC	<i>Intervalo de Confianza</i>
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
ICUAW	<i>Intensive Care Unit Acquired Weakness</i>
IGF-1	<i>Factor de Crecimiento Insulínico tipo I</i>
IMC	<i>Índice de Masa Corporal</i>
IMS	<i>ICU Mobility Scale</i>
MAFbx	<i>Muscle Atrophy F-box</i>
MMT	<i>Manual Muscle Tests</i>
MRC-SS	<i>Medical Research Council – Sum Score</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
MuRF-1	<i>Muscle RING Finger 1</i>
NIF	<i>Negative Inspiratory Force</i>
NO	<i>Óxido Nítrico</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Proteína C Reactiva</i>
PEEP	<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
PFIT-s	<i>Function in Intensive Care Test Scored</i>
PGC- $\alpha$ 4	<i>Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 <math>\alpha</math></i>
PI3K	<i>Fosfoinositol 3-quinasa</i>
PIM	<i>Presión Inspiratoria Máxima</i>
PKA	<i>Proteína quinasa A</i>
PS	<i>Presión Soporte</i>
RASS	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
RF	<i>Recto Femoral</i>
Rheb	<i>Ras homolog enriched in brain</i>
SAPS-3	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARC-F	<i>Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls</i>
SDM	<i>Miopatía por esteroides y/o denervación</i>
SDRA	<i>Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda</i>
SIM	<i>Sepsis Illnes Myopathy</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TAIM	<i>Tejido Adiposo Intramuscular</i>
Tdi	<i>thickness of diaphragm</i>
TNF - $\alpha$	<i>Factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math></i>
TSC2	<i>Tuberous Sclerosis Complex 2</i>
UCI	<i>Unidad de Cuidado Intensivo</i>
US	<i>Ultrasonido</i>
VI	<i>Vasto Interno</i>
VL	<i>Vasto Lateral</i>
VM	<i>Ventilación Mecánica</i>

# 1. Introducción

La atrofia muscular implica alteraciones de tipo estructural y funcional relacionadas con la producción de fuerza muscular y movimiento (1). Se ha informado como la principal razón de la presencia de debilidad muscular generalizada (2). Refleja la gravedad de la enfermedad y puede tener un impacto profundo en los resultados clínicos a corto y largo plazo, tales como: prolongación del tiempo con soporte ventilatorio, aumento de la estancia en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), disminución del estado funcional, extensión en las cifras de mortalidad, entre otras (3).

Se ha demostrado que los pacientes hospitalizados en UCI pierden masa muscular, y esto es clínicamente perjudicial (4). Los sobrevivientes de una enfermedad crítica pueden presentar cambios funcionales que repercuten en su calidad de vida durante años (5 a 8 años), tras el egreso hospitalario (5). No obstante, la cuantificación precisa de la atrofia muscular se considera un desafío en los pacientes de la UCI. Estudios de los últimas dos décadas han dejado en evidencia que el deterioro muscular y la Debilidad Muscular Adquirida en UCI (DAUCI), son una condición frecuente y se asocia con peores desenlaces en los paciente críticos, con un notable aumento de la morbilidad y las cifras de mortalidad (2,6,7).

Se han investigado diferentes métodos de diagnóstico para DAUCI en una etapa temprana, con el fin de prevenirla y mejorar las estrategias nutricionales y de rehabilitación en pro de su recuperación (8). En la actualidad, las herramientas disponibles para la evaluación de la masa del músculo esquelético con el más alto nivel de precisión y reproducibilidad son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) (9). No obstante, obtener de manera rutinaria estas imágenes es metodológica y económicamente inviable en la UCI (10). Una solución válida y confiable consiste en el uso de equipos de ultrasonido de alta resolución que están ahora disponibles de forma rutinaria y gracias a sus bondades, proporcionan detalles cualitativos y cuantitativos de las alteraciones musculares (11).

En relación con lo anterior, la presente investigación evaluó la utilidad de la ecografía muscular como predictor temprano de la pérdida muscular para el diagnóstico de DAUCI y asociación con desenlaces como morbilidad y mortalidad a 28 días en los pacientes de la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá (HUN).

En este trabajo se empleó la ecografía muscular a partir de los parámetros Área de Sección Transversal (AST) y Espesor Muscular (EM) del cuádriceps como una medida estructural

y/o local de la atrofia muscular (12), que en combinación con otras variables (factores de riesgo) o de manera independiente resultarían ser óptimos para predecir la debilidad muscular y otros desenlaces.

Para determinar dichas asociaciones se planteó el desarrollo de un estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectiva en pacientes críticamente enfermos que requirieron Ventilación Mecánica (VM) por un periodo mayor a 24 horas. El principal objetivo de este proyecto fue: Establecer si los parámetros de atrofia muscular mediante ecografía predicen tempranamente la debilidad muscular, morbilidad (días en VM, días libres de VM y días de estancia), o mortalidad a 28 días en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia Bogotá, Colombia entre octubre de 2022 a mayo de 2023. La hipótesis planteada considera que la detección de atrofia muscular medida de manera temprana con ecografía predice la debilidad muscular, morbilidad o mortalidad en dichos pacientes.

En este documento se presentan los resultados observados en 31 pacientes, que corresponde al 50% del total de la muestra.

## 2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

La pérdida de masa muscular es la manifestación clínica de la neuromiopatía por enfermedad crítica, e implica una alteración entre la síntesis y degradación de proteínas (13). El estado catabólico y la atrofia muscular son facilitados por diferentes factores entre los que se pueden destacar: inflamación, resistencia a la insulina e hiperglucemia, desuso muscular por reposo, hormonas, citoquinas y fármacos pro catabólicos, dificultad para instaurar el soporte nutricional y edad avanzada; que en particular, son muy frecuentes en UCI (7).

En condiciones de estrés (enfermedad crítica), el catabolismo muscular es importante para la síntesis de proteínas de fase aguda, factores de coagulación, y sustrato energético para las células inmunes y gluconeogénesis (14). Se han cuantificado pérdidas de proteína de hasta el 3% de proteínas totales por día en etapas agudas de la enfermedad crítica (15). El grado de atrofia difiere entre grupos musculares así: miembros superiores: 0.7 a 2.4% por día; miembros inferiores: 1.2 a 3.0% por día y diafragma 1.1 a 10.9% por día (16); todo esto indica que se pueden perder del 8 al 30% de la masa muscular (mediante ecografía) durante los primeros 7 a 10 días de ingreso a UCI (17).

La atrofia muscular implica alteraciones de tipo estructural y funcional relacionadas con la producción de fuerza muscular y movimiento, condición que se ha informado como la principal razón de la presencia de debilidad muscular generalizada que refleja la gravedad de la enfermedad y puede tener un impacto profundo en los resultados clínicos a corto y largo plazo (18,19). Típicamente, dicha situación se conoce como DAUCI, y se relaciona con la prolongación de la VM, aumento en los días de estancia en UCI, disminución del estado funcional y extensión en las cifras de mortalidad (20).

Estudios que han determinado la incidencia de DAUCI muestran que se puede presentar en una proporción del 25 al 31% en UCI médica y del 56% al 74% en la UCI quirúrgica (21). La incidencia en pacientes bajo VM es de aproximadamente el 50%, mientras que en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis grave, las cifras de DAUCI pueden llegar al 70%, e incluso al 100% cuando la situación clínica se complica por disfunción multiorgánica (7,22).

Herridge, M. et al. (2003) afirman que hasta un año después del alta de la UCI, todos los pacientes a los que se les diagnosticó síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y que presentaron DAUCI, informaron de disminución de la función física (23). Los pacientes que sobrevivieron a la sepsis grave mostraron discapacidad funcional y deterioro cognitivo, que persistieron durante al menos 8 años (24). Adicional a estos impactos físicos y funcionales, más del 50% de los supervivientes padecen trastornos mentales como depresión o ansiedad (25). De manera general, la pérdida de masa muscular se ha asociado con una mala calidad de vida, discapacidad física, aumento de los costos de atención en salud y mortalidad (16,19,26).

La cuantificación precisa de la atrofia muscular como un precursor de DAUCI sigue siendo un desafío en la UCI (2,27). Existen diferentes métodos que pueden cuantificar de manera directa e indirecta la fuerza y/o masa muscular, entre las que se puede encontrar: medidas de función muscular como dinamometría, prueba muscular manual, fuerza muscular respiratoria; medidas de capacidad funcional como Chelsea Critical Care Physical Assessment Tool (CPAx) (2); pruebas de masa muscular entre las que se destacan las modalidades de imagen: tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ecografía muscular y otras como bioimpedancia, medidas antropométricas, biomarcadores (creatinina, 3-metilhistidina, Factor de Diferenciación de Crecimiento 15 - GDF-15) y finalmente las medidas electrofisiológicas, histoquímicas, metabólicas y de composición muscular a partir de biopsias (28–30).

A pesar de la gran variedad de pruebas, la mayoría de estas pueden tener limitaciones técnicas, metodológicas, económicas e incluso éticas (31). Respecto a las medidas de función muscular, el principal problema es que la debilidad como resultado de la atrofia se detecta de manera tardía debido a que se requiere que los pacientes estén conscientes, atentos y sean capaces de comprender órdenes verbales simples (muchos pacientes críticamente enfermos no pueden cumplir con estos requisitos) (2,32). En cuanto a las medidas de masa muscular, especialmente en las modalidades de imagen consideradas el estándar de oro (TAC, RMN y absorbanza de rayos X), no son prácticas en la UCI debido a su elevado costo, falta de portabilidad y algunas de ellas implican una exposición considerable a radiación (10,33).

En lo que respecta a técnicas como las histoquímicas y metabólicas, que implican biopsias musculares y que dan información más precisa de la atrofia muscular, en nuestro medio y en el contexto de la UCI por ahora implican grandes desafíos. La coagulopatía, el riesgo de

infección, el costo y el rechazo del paciente debido al dolor que estas pueden generar, limitan su uso rutinario (17). Los registros electrofisiológicos o biopsias musculares no se realizan de forma rutinaria en la mayoría de las UCI (19).

Por lo anterior, se requieren herramientas de evaluación que además de que sean sensibles y específicas, seguras y de preferencia, estén disponibles a la cabecera del paciente, costo efectivas y de relativo fácil uso, que permitan cuantificar la atrofia muscular y la detección temprana de DAUCI en los pacientes hospitalizados en UCI. En relación con esto, hasta la fecha no se han identificado estudios en el contexto colombiano que empleen la medida de parámetros de atrofia muscular a partir de medidas sencillas como ecografía muscular y su capacidad de predicción de desenlaces como la debilidad muscular, el curso clínico y la morbimortalidad.

Aunque otras investigaciones han probado la precisión de la ecografía neuromuscular (34) para medir la atrofia e intentar diferenciar pacientes con o sin DAUCI, con puntos de corte que han demostrado un adecuado nivel de probabilidad para determinar dicha condición; otra problemática a destacar es que probablemente las características de la población en la que se ha determinado difieren de las particularidades de la nuestra, por lo cual, es necesario resolver la pregunta de investigación: ¿Los parámetros de atrofia muscular predicen desenlaces clínicos en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del HUN?

# Pregunta de Investigación estrategia PECO

Tabla 1: Estrategia PECO

<b>P</b> Pacientes	Sujetos mayores de 18 años, admitidos a la UCI del HUN, con patologías médicas o quirúrgicas, expuestos a VM por más de 24 horas, que no presenten comorbilidades de tipo neurológico, neuromuscular u ortopédico que impidan realizar las medidas de fuerza muscular cuando superen la fase inicial de deterioro cognitivo debido a sedo-analgesia durante el manejo en UCI.
<b>E</b> Exposición	Presencia de atrofia muscular durante la estancia en UCI medido por ecografía muscular.
<b>C</b> Comparación	No aplica
<b>O</b> Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Variables dependientes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Primaria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAUCI determinada por Medical Research Council Sum Score, dinamometría manual o medidas de fuerza muscular respiratoria.</li> </ul> </li> <li>○ <b>Secundarias:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbilidad: días en VM, días libres de VM y días de estancia en UCI.</li> <li>▪ Mortalidad a 28 días.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>✓ <b>Variables intervinientes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Demográficas</li> <li>○ Factores de riesgo: días con sedación, antibióticos, estatinas, bloqueantes neuromusculares, corticoterapia e hiperglucemia.</li> </ul> </li> </ul>

Fuente: Elaboración propia.

### 3. Justificación

La atrofia muscular como un indicador temprano de la presencia de DAUCI, se caracteriza por ser un problema clínico relevante y en particular muy frecuente, pero al parecer hasta ahora subestimado (2). Recientemente se ha investigado la atrofia muscular, porque el diagnóstico temprano de DAUCI es un desafío (11, 12). Determinar la presencia de DAUCI requiere la evaluación de la fuerza de los músculos de extremidades; aún así, más del 50% de los pacientes críticamente enfermos no pueden cumplir con dicha evaluación (13). Por el contrario, la atrofia muscular se puede evaluar en todos los pacientes. Fisiológica y experimentalmente se ha comprobado que la atrofia muscular está asociada o conlleva a DAUCI (14).

En relación con lo anterior, es necesario determinar la debilidad muscular y la morbimortalidad asociadas a los niveles de atrofia muscular detectados de manera temprana. Para ello se plantea medir las variables ecográficas de área de sección transversal y espesor muscular del cuádriceps como una medida estructural/local de la atrofia muscular (12). Esto es de particular interés; de hecho, diferentes estudios lo plantean como la agenda de investigación para la debilidad y el deterioro muscular en la UCI (32). En estos se ha sugerido se deben emplear métodos que faciliten la comprensión de las alteraciones musculares, que no precisen la total cooperación o nivel de alerta del paciente, pero que además no sean invasivas y no expongan al paciente a riesgos innecesarios (8,31,32).

Con el fin de mejorar las estrategias centradas en rehabilitación, nutrición y estándares de calidad, se han investigado diferentes métodos de diagnóstico para determinar el deterioro y la debilidad muscular en una etapa temprana (35), entre estas herramientas se destaca el uso de ecografía muscular, con equipos y metodologías que ahora están disponibles de forma rutinaria en la UCI que son herramientas válidas, confiables, relativamente económicas, de fácil uso y proporcionan detalles tanto cualitativos como cuantitativos sobre las alteraciones musculares (36).

Puntualmente la ecografía muscular con diferentes protocolos se ha utilizado para evaluar la atrofia o desgaste muscular (3,37). Además, su disponibilidad no invasiva y a la cabecera del paciente la convierten en una herramienta potencial para la evaluación seriada y/o longitudinal en la UCI (8). A partir de medidas de ecografía se puede determinar la cantidad

y calidad muscular con parámetros como el espesor muscular (EM) y área de sección transversal (AST), ecogenicidad, ángulo de penación, longitud del fascículo, infiltración de tejido adiposo y mionecrosis (38).

Si bien se pueden evaluar todas estas variables, se ha considerado que el AST y el EM del cuádriceps tiene mayores implicaciones en comparación con otros grupos de músculos puesto que se ha demostrado como un buen sustituto de la masa muscular esquelética con confiabilidad inter e intraobservador óptimas (36,39). Para el presente estudio también se eligieron dichas variables debido a su facilidad de medición.

Este proyecto contó con el apoyo de la Dirección Nacional de Investigación y Laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia, mediante la **CONVOCATORIA NACIONAL PARA EL FOMENTO DE ALIANZAS INTERDISCIPLINARIAS QUE ARTICULEN INVESTIGACIÓN, CREACIÓN, EXTENSIÓN Y FORMACIÓN EN LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA 2019-2022** que aportó recursos para la adquisición de equipos y suministros necesarios para llevar a cabo las medidas, además de profesionales entrenados en la realización de ecografía en el paciente crítico de manera rutinaria.

Los parámetros de atrofia muscular mencionados, según lo reportado (8,12), cuando presentan un porcentaje de cambio específico entre una medida inicial y una posterior, predicen la presencia de DAUCI. Pese a esto, hasta el momento, en el contexto colombiano no se han identificado estudios que comprueben dicha hipótesis y que, además, estas variables se empleen como predictor independiente de desenlaces clínicos en la UCI y/o morbimortalidad. Incluso la incidencia y factores de riesgo asociados a alteraciones musculares no han sido determinados claramente. Se considera que la realización de este estudio puede optimizar el manejo del paciente crítico especialmente en la evaluación, diagnóstico e intervención de DAUCI y atrofia muscular, como medidas que pueden impactar resultados a corto y largo plazo relacionados con la recuperación funcional y rehabilitación.

## 4. Antecedentes y estado del arte

Un problema común para prácticamente todos los pacientes críticamente enfermos es el deterioro del estado funcional durante y después de su estancia en la UCI (40,41). En sobrevivientes de patologías como el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), la debilidad muscular y la fatiga han determinado resultados a largo plazo (42). Estudios como el de Herridge et al; en el año 2003 ya informaban que el desgaste y debilidad muscular seguían siendo evidentes un año después del egreso de la UCI; y que la discapacidad física se había identificado hasta los cinco años posteriores, donde la capacidad de ejercicio sólo alcanzaba el 76% de valores predichos (23,43).

La masa muscular disminuye de forma temprana y rápida, hasta un 2% por día durante la estancia en la UCI (44,45), donde las tasas de atrofia muscular son significativamente más altas en pacientes con insuficiencia multiorgánica y edad avanzada (44). En la actualidad los pacientes que ingresan con mayor frecuencia a cuidados intensivos son los adultos mayores quienes debido a la fisiología del envejecimiento tienen sarcopenia (pérdida de la masa muscular con el envejecimiento), esto compromete seriamente la recuperación física y funcional (41). Se ha demostrado que una salud muscular deficiente al ingreso y el deterioro durante la estancia como la atrofia, debilidad y dificultad funcional son factores de riesgo para morbilidad (46–48).

A continuación, se recopilan antecedentes del estudio del deterioro muscular mediante ecografía y su asociación con desenlaces como atrofia, debilidad, deterioro funcional, morbilidad y mortalidad en pacientes de cuidados intensivos.

La condición muscular en pacientes críticamente enfermos mediante ecografía, a la fecha, indica un número creciente de estudios que dan cuenta de su mayor uso y relevancia clínica (8). Al parecer, el primer estudio con ecografía muscular en el paciente crítico fue el realizado por Campbell et al. en 1995; evaluaron los cambios en el espesor muscular y determinaron si las mediciones seriadas se modificaban por la presencia de edema en extremidades (49). Incluyeron nueve pacientes de UCI con insuficiencia orgánica múltiple. Realizaron mediciones seriadas del grosor muscular de la parte media del brazo, antebrazo y muslo anterior en los días 1 y 4 durante 5 a 11 días. El grosor muscular, medido por un índice de suma de las tres mediciones, disminuyó a una mediana de 6% cada día. Se encontró que los cambios en la masa muscular eran independientes de los cambios debidos

a edema. En este mismo estudio, encontraron en 70 sujetos sanos que el índice obtenido entre el grosor muscular de la parte media del bíceps, el antebrazo y la parte anterior del muslo predecía mejor la masa de tejido magro determinada por absorbanza de rayos X con una  $R^2$  del 76,1% (49).

En 2002, Moukas et al. investigaron cambios en la masa muscular en pacientes hemipléjicos en UCI tratados con dexametasona y atracurio. 37 pacientes fueron agrupados en 4 categorías: 1) sin tratamiento farmacológico, 2) grupo dexametasona, 3) dexametasona y atracurio o 4) controles no hemipléjicos. Se utilizó la media de 3 mediciones ecográficas del espesor muscular del compartimento flexor del codo. Las mediciones se realizaron en los días 1 y 10 en el brazo afectado en pacientes hemipléjicos y en el brazo derecho en los controles. Encontraron que el espesor disminuyó en todos los grupos en una media de -20.1% ( $p < 0.001$ ). Los pacientes que recibieron ambos fármacos mostraron una disminución media significativa del grosor muscular (-24.38%,  $P < 0.01$ ), al igual que aquellos que recibieron solo dexametasona (-22.1%,  $P < 0.05$ ) en comparación con los controles que disminuyeron en una media de -15.15%. Los pacientes que no recibieron fármacos no difirieron significativamente de los controles (disminución media de -19.77%) (50).

Reid et al. en 2004 utilizaron el protocolo de ecografía de Campbell et al. (49) en una muestra más significativa, incluyeron 50 pacientes con VM mayor a 5 días, falla orgánica múltiple, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis. Realizaron mediciones seriadas del grosor muscular de la parte media del brazo, antebrazo y cara anterior del muslo a intervalos de 1 a 3 días durante 5 y 39 días. Se midió la circunferencia media del brazo (CMB) para la comparación. En 48 pacientes, el grosor muscular disminuyó a una tasa media de 1.6% cada día. El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en los cambios de espesor muscular entre los sujetos con disminución de la CMB ( $P = 0.48$ ). Además, en 24 de los pacientes, se calculó el balance energético y se encontró que no tenía ningún efecto sobre la tasa de cambio en el grosor muscular (51).

En 2013, Puthuchery et al. publicaron un estudio prospectivo de la atrofia muscular en pacientes críticamente enfermos mediante el uso de ecografía para medir el AST del RF y para caracterizar el AST de la fibra muscular y las tasas de síntesis y degradación de proteínas; estudio que ha sido ampliamente citado (52). Las mediciones de ecografía se realizaron en los días 1, 3, 7 y 10. Se analizó información de 63 pacientes que recibieron más de 48 horas de VM, con estancia en UCI superior a 7 días. Se observó que el AST

disminuyó significativamente del día 1 al 7 (-12.5%;  $P=0.002$ ) y continuó disminuyendo hasta el día 10 (-17.7%;  $P<0.001$ ). Además, el aumento de la puntuación de insuficiencia orgánica (APACHE II) se correlacionó con el cambio en el AST del RF ( $r^2=0.23$ ,  $p <0.001$ ). Se observó diferencia en el cambio de AST del RF en pacientes con insuficiencia multiorgánica frente a pacientes con insuficiencia de un solo órgano en el día 3 de hospitalización (-8.7% frente a -1.8%,  $P=0.03$ ) y el día 7 de hospitalización (-15.7% frente a -3.0%,  $P <0.001$ ). El cambio en el AST del RF fue mayor en aquellos con cuatro o más órganos fallidos que en aquellos con dos a tres órganos fallidos (-20.3% versus -13.9%;  $P <0.001$ ) (52).

Estudios como los de Cartwright et al y Grimm et al en el año 2013, evaluaron la ecogenicidad muscular (53–55) para ello, emplearon una escala semicuantitativa propuesta por Heckmatt et al en 1982 si bien es cierto que se considera una herramienta de fácil aplicación, agrega una potencial fuente de error debido a que se condiciona a la observación y la opinión de analista, además, se indica que a pesar de ser sencilla, debería ser analizada por un experto en imágenes diagnósticas (56).

Para superar estos aspectos metodológicos, se han implementado softwares para análisis de imagen que permiten determinar la ecogenicidad mediante un análisis en escala de grises de los píxeles de la imagen, metodología que es un antecedente relevante en el estudio de la condición muscular a partir de ecografía (35). Brevemente, todos los píxeles en un área seleccionada del músculo se clasifican en una configuración de escala de grises utilizando una función de histograma estándar ampliamente disponible en muchos tipos de software comerciales para la edición de imágenes como Adobe Photoshop o ImageJ, que se han empleado y validado para el estudio de ecografía muscular en contextos clínicos como la UCI y no clínicos como el ámbito deportivo (35).

En 2015, Puthuchery et al. con el objetivo de caracterizar los cambios en la ecogenicidad muscular macroscópica y las características fasciales mediante ecografía que ocurren de manera temprana en la enfermedad crítica y su correlación con la necrosis microscópica de miofibras y la patología fascial evaluadas histológicamente. 30 pacientes fueron evaluados, para ello se realizaron comparaciones entre muestras histológicas secuenciales de Vasto Lateral (VL) y la evaluación ecográfica de la ecogenicidad del RF. El cambio en la ecogenicidad muscular fue mayor en los pacientes que desarrollaron necrosis muscular ( $n=15$ ) que en los que no (8.2%, IC del 95%, -5.3 a 21.7 vs -15.0% IC del 95%, -28.9 a -1.09;  $p=0.016$ ). El área bajo la curva ROC (Area Under the ROC Curve) (AUC-ROC), para

la predicción de la necrosis de miofibras por ecogenicidad fue de 0.74 (IC del 95%, 0.565 a 0.919;  $p=0,024$ ) y aumentó a 0.85 (IC del 95%, 0.703 a -0.995;  $p=0,003$ ) con la eliminación de los pacientes con potencial daño muscular iatrogénico. Por otra parte, se observó fascitis en 18 de 30 biopsias (60%). Estos resultados indican que la necrosis de las miofibras y la inflamación fascial pueden detectarse de forma no invasiva mediante ecografía en pacientes críticos. La fascitis precede y con frecuencia acompaña a la necrosis muscular. Estos hallazgos, según estos autores, pueden tener implicaciones funcionales para los sobrevivientes de enfermedades críticas (57).

En este mismo año, Parry et al. del mismo grupo de investigación de Puthuchearry, basados en las conclusiones del estudio antes citado (57), buscaban determinar la tasa de desgaste muscular del cuádriceps: RF, VI y VL en individuos con enfermedad crítica durante los primeros 10 días de ingreso a la UCI y la relación entre los parámetros ecográficos y las medidas de fuerza y función muscular al despertar y al egreso; para ello, incluyeron 22 adultos ventilados durante más de 48 horas. Hubo una reducción del 30% en el grosor del VI, el grosor del RF y el AST en los 10 días posteriores al ingreso. Las puntuaciones de ecogenicidad muscular aumentaron tanto para los músculos RF como VI en un +12.7% y +25.5%, respectivamente (lo que sugiere un amplio deterioro de la calidad muscular). Hubo una fuerte asociación entre el grosor del VI y la función física con escala PFIT-s (Function in Intensive Care Test Score) y ( $r=0.82$ ;  $P<0.001$ ), y la movilidad funcional en la UCI con la escala IMS (ICU Mobility Scale) ( $r = 0.84$ ,  $P< 0.001$ ) (3).

Cuando los pacientes superaron la fase aguda y la sedación fue disminuida o suspendida; se encontró una correlación negativa moderada entre la ecogenicidad del VI y PFIT-s ( $r=-0.55$ ;  $P=0.01$ ) y la IMS ( $r=-0.65$ ;  $P=0.002$ ), al egreso de la UCI se observó una correlación negativa moderada entre la ecogenicidad VI y MRC-SS ( $r=-0.57$ ;  $P=0.04$ ), y una fuerte correlación negativa con PFIT-s ( $r=-0.77$ ;  $P=0.001$ ) e IMS ( $r=-0.73$ ,  $P=0.003$ ). Estos datos, sugieren que el deterioro muscular se produce rápidamente en la UCI, que incluso progresa después de superar la fase aguda y que la ecografía es una medida sustituta útil para identificar un deterioro futuro, donde el VI puede ser un músculo importante para monitorear dado que expresó mayor cambio en su calidad y tuvo la relación más fuerte con las medidas de fuerza y función muscular (MRC, PFIT-s e IMS) (3).

Los dos últimos estudios, aunque con tamaños muestrales relativamente pequeños, son referentes para la realización del presente proyecto debido a que han demostrado de

moderados a altos niveles de correlación con medidas de resultado interesantes en el ámbito fisiológico y fisioterapéutico en el contexto del paciente crítico.

Greening et al. 2015, realizaron medidas de ecografía a 191 pacientes (Edad media, 71.6; DE, 9.1 años). De estos, 130 (68%) fueron readmitidos o fallecieron. Se encontró que los factores asociados con el reingreso o la muerte fueron: entre otras variables el AST del cuádriceps (RF) (OR=0.34; IC del 95%; 0.17–0.65; P=0,001). En el análisis multivariado; se encontró que los factores asociados de forma independiente con una mayor hospitalización o muerte también fue AST cuádriceps (OR=0.46; IC del 95%, 0.22–0.95; P=0.035). Esto último indica que aquellos que presentaron mayor masa muscular determinada con ecografía del cuádriceps tenían menor riesgo de reingreso no programado o muerte. Incluso, aquellos que exhibieron menor masa muscular al ingreso presentaron estancias hospitalarias más prolongadas (Media=28.1; DE:33.9 frente a 12.2 DE: 23.5 días; P=0,007) (58).

En 2017, Mueller et al. determinaron si la evaluación no invasiva de la sarcopenia por ecografía muscular que no depende de la cooperación del paciente, puede ser una herramienta viable para predecir los resultados entre los pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. La hipótesis de esta investigación fue que la sarcopenia y la fragilidad predicen de manera comparable resultados adversos al egreso y la duración de la hospitalización de los pacientes en UCI. La sarcopenia se diagnosticó mediante AST por ecografía del RF. La fragilidad se diagnosticó mediante el cuestionario del índice de fragilidad basado en 50 variables. La sarcopenia y la fragilidad se cuantificaron en 102 pacientes y se observaron en el 43,1% y el 38,2%, respectivamente. La sarcopenia y la fragilidad predijeron disposición adversa al egreso independientemente de las covariables clínicas. El AST del RF ajustada por sexo predijo la fragilidad (AUC-ROC 0,75). El punto de corte con máxima sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de fragilidad correspondió a AST del RF de 5.2cm<sup>2</sup> (sensibilidad 73%, especificidad 69%). La ausencia de sarcopenia tuvo un valor predictivo negativo del 79.3% para la fragilidad y del 75.9% para la desnutrición (59).

En este estudio se concluye que el diagnóstico de sarcopenia a la cabecera del paciente (bedside) por ultrasonido predice adecuadamente la disposición adversa al egreso en pacientes en UCI quirúrgica al igual que la fragilidad. La ecografía del músculo esquelético al ingreso, un método que no requiere la cooperación del sujeto, puede usarse como un “biomarcador” de fragilidad para predecir desenlaces negativos. Dicha investigación, también es referente en la construcción de este proyecto, pues considera la posibilidad de

que la realización de la ecografía muscular puede ser llevada a cabo incluso por personal poco capacitado en el campo, además, proporcionan recursos educativos para facilitar el entrenamiento de clínicos no expertos en dicha temática (59).

Adicionalmente, Wandrag et al; 2019, llevaron a cabo un estudio observacional en UCI de dos centros, con el objetivo de comprender la relación entre la pérdida del espesor muscular y los marcadores nutricionales e inflamatorios durante una enfermedad crítica prolongada; además de identificar cuándo podría disminuir el catabolismo durante una enfermedad crítica, de modo que se puedan iniciar estrategias nutricionales específicas. Se incluyeron los pacientes que se preveía recibirían VM durante más de 48 horas. Se midieron: proteína C reactiva (PCR) sérica (mg/L), urea urinaria (mmol/24 h), 3-metilhistidina ( $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ ) y balance de nitrógeno (g/24h) en los días 1, 3, 7 y 14 del estudio (41).

El espesor muscular con ecografía se midió en los mismos días sobre el bíceps (músculo bíceps y braquial), el antebrazo (compartimento flexor del músculo) y el muslo (RF y VI). Se incluyeron 78 pacientes con una edad media de 59 años (DE:16 años) y una estancia promedio de 10 días (Rango intercuartílico: 6–16 días). Hubo una reducción significativa en la profundidad muscular durante 7 y 14 días. La profundidad del músculo inicial fue de 8.5cm (DE: 3.2cm) que durante 14 días de seguimiento disminuyó hasta 6.8cm (DE: 2.2cm); representó una diferencia media de -1,67cm (IC del 95%; -2.3 a -1cm;  $P<0.0001$ ). Se observó una fuerte asociación entre la concentración sanguínea de PCR y el porcentaje de pérdida de profundidad muscular en el día 14 ( $r=-0.66$ ;  $P=0.017$ ). No se observó correlación entre el porcentaje de pérdida de profundidad muscular y la edad ( $r=-0.04$ ;  $p=0.8$ ); APACHE II ( $r=-0.124$ ;  $P=0.44$ ); SOFA ( $r=-0.14$ ;  $P=0.40$ ) y pérdida de nitrógeno ( $r=-0.02$ ,  $P=0.92$ ) (41).

Los datos bioquímicos sugieren que persiste un estado catabólico hasta el final de la recolección de datos (14 días) con marcadores inflamatorios elevados, degradación progresiva de proteínas y pérdida continua de profundidad muscular. El catabolismo fue dominante durante todo el período de estudio, es decir no se identificó un "punto de inflexión nutricional" que expresara el anabolismo o la recuperación (41).

Tourel et al; 2020, en su investigación observacional prospectiva que buscaba comparar la concordancia entre la ecografía y la tomografía computarizada para la medición del grosor del músculo cuádriceps; incluyeron 42 pacientes en UCI neurocrítica. Se realizaron medidas del espesor del cuádriceps 15cm por encima del borde superior de la rótula. Las exploraciones de tomografía computarizada cerebral iterativa para seguimiento se

asociaron con una secuencia de adquisición centrada en el cuádriceps. Al mismo tiempo, se realizó una ecografía del cuádriceps. Se compararon un total de 73 mediciones de ecografía y tomografía computarizada del espesor del cuádriceps. La correlación entre ambas medidas fue 0.93 (IC del 95%; 0.84-1.02). La confiabilidad intra-evaluador e inter-evaluadores fueron excelentes, con un ICC de 0.98 (IC del 95%; 0.97 a 0.99) y 0.96 (IC del 95%; 0.92 a 0.98), respectivamente. Esto indica que las medidas de espesor muscular por ecografía y tomografía computarizada son confiables y reproducibles en una población de UCI neurocrítica. No obstante, se aclara la necesidad de correlacionar estos hallazgos con medidas de resultado o desenlaces en la UCI (60).

Recientemente (2021) se han publicado varias investigaciones sobre ecografía muscular y su asociación con desenlaces clínicos; uno de estos, el estudio de Lee et al; (2021), determinó la asociación entre el estado basal y el estado cambiante del músculo cuádriceps por ecografía y el estado funcional premórbido y la mortalidad a los 60 días. Las mediciones ecográficas se realizaron dentro de las 48 horas de la admisión en la UCI (valor inicial), día 7 y 14 de la estancia o al egreso de UCI (si la estancia era mayor a 14 días). Los parámetros empleados fueron: espesor del cuádriceps, AST del RF, ángulo de penetración, longitud del fascículo del vasto intermedio y ecogenicidad del RF. Se determinó el riesgo nutricional previo a la hospitalización (Nutrition Risk Screening-NRS) y el estado funcional: Escala de Fragilidad Clínica (SARC-F); Actividades de la Vida Diaria (AVD) de Katz y Actividades Instrumentales (AIVD) de Lawton (61).

Datos de 90 pacientes fueron analizados; la tasa de mortalidad a los 60 días fue del 29% y se asoció a pacientes de mayor edad, sarcopénicos, frágiles y tenían una puntuación de Katz más baja. Los parámetros de ecografía indicaron reducciones significativas a lo largo del tiempo de seguimiento: espesor del cuádriceps  $8.61 \pm 19.44\%$  (día 7),  $15.63 \pm 23.75\%$  (día 14) y  $13.03 \pm 25.21\%$  (egreso), AST del RF  $9.81 \pm 19.51\%$  (día 7),  $22.73 \pm 19.98\%$  (día 14) y  $24.37 \pm 22.94\%$  (egreso) y ángulo de penetración del vasto interno  $11.65 \pm 21.64\%$  (día 7),  $13.60 \pm 26.40\%$  (día 14) y  $25.52 \pm 21.40\%$  (egreso). El único predictor independiente de la mortalidad a 60 días fue el cambio en el espesor del cuádriceps desde el inicio hasta el día 7 (OR ajustado 0.95 por cada 1% de pérdida de espesor muscular (IC del 95% 0.90-0.99;  $P=0.023$ ;  $R^2=0.523$ )). En otras palabras, cada 1% de pérdida de espesor muscular se asoció con un aumento del 5% en la mortalidad (OR ajustado:  $1/0.95=1.05$ ) (61).

Zhang et al; 2021; en su estudio longitudinal prospectivo, con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica de los cambios en el espesor muscular y el AST para predecir la

DAUCI. La ecografía muscular incluyó la medición de los cambios en el espesor muscular y AST del músculo bíceps braquial, VI y RF a lo largo del tiempo. 37 pacientes se sometieron a ecografía muscular el día de la admisión, día 3, 7 y 10 después. Entre estos, se encontró que 24 pacientes tenían DAUCI (19). Ambos grupos de pacientes, con o sin DAUCI, presentaron una tendencia a la disminución tanto del espesor muscular como en el AST de todos los músculos bilateralmente.

La comparación del poder diagnóstico de SOFA, APACHE II y algunos de los parámetros musculares: SOFA (AUC-ROC: 0.886,  $P < 0.001$ ) y APACHE II (AUC-ROC: 0.767,  $P < 0.05$ ) al momento del ingreso en la UCI mostraron una eficacia diagnóstica cercana en comparación con los cambios en los parámetros musculares. Además, al utilizar umbrales específicos con una disminución del 15% para espesor muscular y 12% del AST (músculos bíceps, RF o VI en el día 10); la precisión diagnóstica para el lado derecho del RF y el VI bilateral fue alta y varió de 75,7 a 78,4%. Se concluye un adecuado nivel de predicción de DAUCI; pero, se enfatiza en que SOFA y APACHE II siguen siendo buenas opciones para la predicción temprana de DAUCI debido a su simplicidad y eficiencia de tiempo (19).

Olivera-Toledo et al; 2021; en una cohorte prospectiva buscaron determinar la pérdida muscular evaluada por ecografía del músculo cuádriceps en pacientes con VM y su relación con los resultados clínicos. Se midió el espesor muscular bilateral en los días 1, 3 y 7. 74 pacientes de  $62.3 \pm 19.5$  años, 54.1% masculinos, con un IMC de  $25.5 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ , Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3) de  $55.2 \pm 17.2$  y NRS de  $3.2 \pm 1.0$ . La duración media del tiempo en VM fue de 4,5 días. El 62% recibió sedación continua, 17% bloqueo neuromuscular al menos 48 horas, y el 41% requirió vasopresores (33).

El porcentaje de grosor muscular disminuyó un 15% (IC 95%; 10.5% -19.4%) en miembro inferior derecho y un 12.7% (IC 95%: 9.1% -16-3%) en el izquierdo desde el primer al séptimo día. La AUC-ROC mostró el punto de corte en el espesor muscular de  $\leq 1.64 \text{ cm}$  en el día 7, sugiere; podría predecir la supervivencia (AUC-ROC=0.70; IC del 95%; 0.582-0.801). En la regresión de Cox después del ajuste (SAPS-3 y sexo), la probabilidad de que los pacientes permanecieran con VM fue mayor con una pérdida  $\leq 1.64 \text{ cm}$  del espesor muscular en el día 7; (HR=2.1; IC del 95%; 1.1–3.8;  $P=0,017$ ). Lo mismo ocurrió con la probabilidad de supervivencia en la UCI; (HR=3.7; IC del 95%; 1.2 a 11.5) y probabilidad de supervivencia hospitalaria (HR=4.5; IC del 95%; 1.5 a 13.7) todos con valor  $P < 0.05$  (33).

Por otro lado, Er B, et al; 2021; determinaron sí el espesor del diafragma en inspiración (Tdi), espesor del RF y el VI del lado derecho en las primeras 36 horas después de la intubación se asociaban con el éxito del destete ventilatorio. La excursión diafragmática (ED) se evaluó durante la primera prueba de respiración espontánea. La reintubación o muerte dentro de los 7 días posteriores a la extubación se definió como fracaso del destete ventilatorio. Se compararon los grupos de éxito y fracaso del destete en términos de mediciones ecográficas y características clínicas (62).

Evaluaron el destete en 38 pacientes, de los cuales el 39,4% (15 pacientes) presentaron fracaso. La mediana del IMC fue menor, mientras que la mediana de la escala clínica de fragilidad, uso de vasopresores, duración de la VM, estancia en UCI y tasa de mortalidad hospitalaria fueron mayores en el grupo de falla al destete; por otro lado, la mediana de espesor del RF (14.0; IC del 95%; 12.3 a 26.2mm frente a 23.6; 21.3 a 27.1mm;  $p=0.03$ ); VI (19,4; IC del 95%; 14.6 a 24.0 frente a 25,9; IC del 95%; 19.3 a 38.5mm;  $P=0.045$ ) y ED (19.4 IC del 95%; 14.6 a 24.0mm frente a 25,9 IC del 95%; 19,3ª 38,5mm;  $p=0.045$ ) fueron menores en el grupo de falla en el destete. El espesor del RF al inicio (Mediana 7,2; IC del 95%; 5.9 a 15.3mm frente a 12,7; IC del 95%; 11.7 a 16.4mm,  $p=0,06$ ) y Tdi (1,9; IC del 95%; 1,5 a 2,3 mm frente a 2.0 IC del 95%; 1,7 a 2,4mm,  $p=0,26$ ) no mostraron diferencias significativas entre los grupos (62).

En el análisis AUC-ROC para el espesor del RF+VI fue 0,71 (IC del 95%: 0,51 a 0,90;  $p=0,035$ ), con un punto de corte de 21mm con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 57%. El espesor del RF+VI menor de 21 mm se asoció con un aumento de la estancia en UCI (72.7% VS 30.8%;  $P=0.03$ ) y mortalidad hospitalaria (80% VS 32%;  $P=0.022$ ), pero no con una mayor duración de la VM (16; IC del 95% 7 a 21 días VS 9; IC del 95%; 4.75 a 14.25 días;  $p=0.12$ ), estancia prolongada en UCI u hospitalaria (22; IC del 95%; 20 a 42 días VS 23,5 IC del 95%; 11 a 34.2 días;  $p=0.63$  y 36.5 IC del 95%; 23.75 a 62.5 días VS 33 IC del 95% 17.5 a 52-5 días;  $P=0.56$ , respectivamente) (62).

Por su parte el AUC-ROC para ED fue 0,74 (IC del 95%; 0.56–0.93;  $p=0.046$ ), con un punto de corte de 22.1mm con una sensibilidad del 68% y especificidad del 75%. Esto, no se incluyó en el análisis multivariado debido a que se informó de un bajo número de medidas realizadas. El análisis de regresión logística determinó que la suma del espesor del RF y del VI menor a 21mm dentro de las primeras 36 horas post intubación medida como el único predictor de fracaso del destete (OR:10,5 IC del 95%; 1.1 a 97.8;  $p=0.038$ ) después de ajustar por edad, sexo, IMC y SFC (62).

Finalmente, hasta el momento, no se ha localizado información de investigaciones en el contexto local que estudien el deterioro muscular mediante parámetros ecográficos y su asociación con desenlaces clínicos como atrofia, debilidad muscular, deterioro funcional, morbilidad o mortalidad en pacientes de cuidados intensivos. A continuación, se discuten los aspectos teóricos más relevantes que sustentan el desarrollo de este proyecto de investigación.

## 5. Marco teórico

En este apartado se precisan dos temáticas de gran relevancia para este proyecto: debilidad muscular adquirida en la UCI y ecografía muscular. Respecto al primero se describen las principales vías implicadas en la debilidad muscular: atrofia muscular, disfunción muscular, alteraciones estructurales, microcirculatorias, autofagia y fallo bioenergético. Por su parte, en el apartado de ecografía muscular se precisan aspectos físicos y los parámetros específicos de medida.

### 5.1. Debilidad muscular adquirida en UCI

El término DAUCI fue introducido recientemente, en el año 2009 puntualmente (47,63) y se ha empleado para hacer referencia a una condición sindrómica que se caracteriza por disfunción nerviosa y muscular en el contexto de una enfermedad crítica. La polineuropatía de la enfermedad crítica (CIP) y miopatía de la enfermedad crítica (CIM) se han descrito como causas principales de DAUCI, no obstante, el término DAUCI también puede emplearse cuando la debilidad resulta de otras condiciones patológicas como la miopatía inducida por sepsis y miopatía por esteroides y denervación (SIM y SDM por sus siglas en inglés). En síntesis, DAUCI no es sinónimo de CIM o CIP, sino que describe de manera más pragmática el complejo de debilidad sindrómica en pacientes críticamente enfermos con diferentes entidades fisiopatológicas (7,64).

CIP y CIM son entidades clínicas distintas, aunque pueden ocurrir de manera conjunta, por esta razón, el término neuromiopatía o polineuromiopatía de la enfermedad crítica (CINM, por sus siglas en inglés) se ha desarrollado para describir el espectro de coocurrencia de CIP y CIM en pacientes con DAUCI. Esto último, es una definición clínica particular que describe al paciente crítico con presencia de debilidad muscular, principalmente basada en el examen de fuerza muscular en pacientes de UCI, en contraste, CINM es una definición fisiopatológica que describe al paciente con debilidad muscular adquirida con evidencia de disfunción neuromuscular asociada, es decir, requiere un examen neurológico más detallado (reflejos, tono, masa muscular y sensación), una evaluación electrofisiológica e histológica para diagnosticar trastornos a nivel muscular o en sistema nervioso periférico, en la tabla 2 se resumen las características clínicas e histológicas de CIP y CIM (7,64).

Tabla 2: Características clínicas e histológicas de CIP y CIM.

Condición patológica	Signos clínicos	Hallazgos histológicos
Polineuropatía enfermedad crítica (CIP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flacidez, atrofia muscular simétrica y debilidad de extremidades</li> <li>• Mayor en zonas distales que en proximales</li> <li>• Mayor en miembros superiores que inferiores</li> <li>• Músculos faciales poco afectados</li> <li>• Reflejos tendinosos profundos en su mayoría reducidos o ausentes, pero pueden conservarse</li> <li>• Pérdida sensorial a nivel distal (dolor, temperatura y vibración)</li> <li>• Retraso en el destete ventilatorio</li> </ul>	<p><b>Nervio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal, no hay evidencia de desmielinización primaria o infiltrados inflamatorios</li> <li>• Disminución moderada de la densidad de la fibra de mielina con degeneración axonal esporádica</li> <li>• Pérdida marcada de la fibra con abundantes cambios degenerativos</li> <li>• Regeneración variable de la fibra</li> </ul> <p><b>Músculo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia generada por denervación</li> </ul>
Miopatía enfermedad crítica (CIM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flaccidez, atrofia simétrica y debilidad de las extremidades y flexores del cuello.</li> <li>• Mayor en zonas proximales que en distales</li> <li>• Músculos faciales en su mayoría sin alteración</li> <li>• Reflejos tendinosos profundos en su mayoría reducidos a ausentes, pero pueden conservarse</li> <li>• Sin pérdida sensorial</li> <li>• Retraso en el destete ventilatorio</li> </ul>	<p><b>Nervio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> </ul> <p><b>Músculo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia</li> <li>• Degeneración, fibrosis</li> <li>• Ambos tipos de fibra, pero puede limitarse a las fibras de tipo II</li> <li>• Pérdida focal o difusa de filamentos gruesos de miosina.</li> <li>• Mionecrosis, vacuolización y fagocitosis</li> </ul>

Fuente: Tomado de: Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev.* 2015;95(3):1025–109 (7).

De manera más específica la fisiopatología de la DAUCI sigue sin comprenderse por completo, en parte explicada por cuestiones prácticas y éticas que complican el estudio de los mecanismos subyacentes en pacientes humanos (32). De hecho, los estudios requieren la obtención de biopsias de músculos o nervios, que es un procedimiento invasivo (7). Además, la posibilidad de interferir con procesos biológicos en pacientes, por ejemplo, mediante la administración de activadores o inhibidores de supuestas “dianas centrales”, está inherentemente limitada en vista de los riesgos potenciales para los pacientes (65).

No obstante, los estudios en modelos animales han aportado conocimientos valiosos y, junto con los resultados de los estudios de pacientes disponibles, han permitido atribuir la DAUCI a alteraciones funcionales y estructurales complejas a nivel del sistema nervioso central, nervios periféricos y miofibras (66,67).

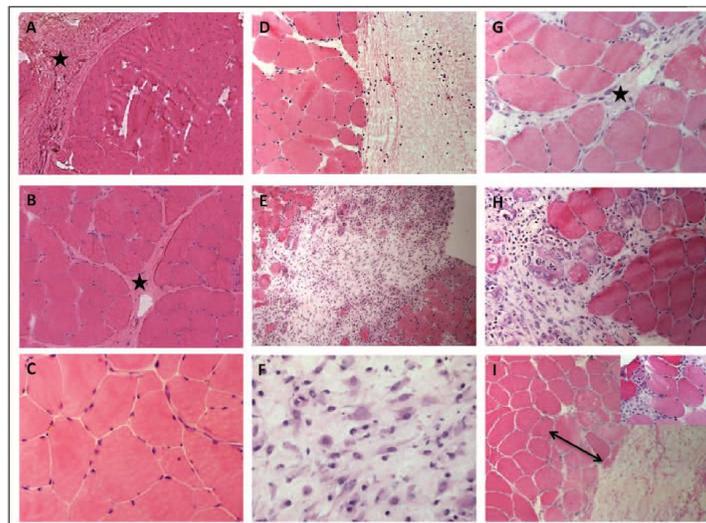
Las principales vías que se supone están implicadas, comprenden la pérdida de masa muscular y disminución de la función muscular, se resumen a continuación:

El estado catabólico de la enfermedad crítica, con hormonas efectoras anabólicas reducidas y hormonas catabólicas aumentadas (68), y la descarga mecánica debida a la inmovilización y/o denervación, explican la atrofia muscular pronunciada que contribuye a la debilidad de origen miogénico en pacientes de UCI (44). Dicha pérdida de masa muscular se debe a un recambio de proteínas desequilibrado, con una síntesis de proteínas reducida en relación con la degradación acelerada por los sistemas proteolíticos activados, como el sistema ubiquitina-proteasoma (68).

Varios factores contribuyen a la pérdida de la función muscular durante una enfermedad crítica, estos corresponden directamente a alteraciones estructurales, modificaciones microcirculatorias, falla bioenergética, activación inadecuada de vías de autofagia, disfunción de membranas y canales iónicos y alteraciones del sistema nervioso central (69).

Investigaciones que han llevado a cabo biopsias musculares en pacientes de UCI muestran cambios estructurales y funcionales a saber, signos de inflamación, necrosis, daño de fascias profundas, infiltración pronunciada de tejido adiposo, conversión de fibras y fibrosis en una proporción notablemente alta (44). Puthucheary et al. 2013, encontraron edema, infiltración de neutrófilos y depósito de fibrina especialmente en fases iniciales de la enfermedad crítica, por su parte, la fascitis celular rica en macrófagos se extendió más profundamente dentro de los fascículos musculares con una posterior necrosis de miofibras y regeneración muscular de manera tardía (44). En la figura 1 se ejemplifican algunos de los hallazgos de dicho estudio.

Figura 1: Patología fascial y de miofibras en biopsias de músculo esquelético de pacientes críticos



Fuente: Tomado de Puthuchearry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. JAMA. 2013;310(15):1591. Biopsias tomadas del VL y se evaluó la patología en cortes congelados teñidos con H&E. **A y B**; tejido normal. **C**; cambios miopáticos en día 1, preexistentes: variación leve en el tamaño de las fibras y un aumento de los núcleos internos. **D**; día 3 que muestra un edema prominente con algunos polimorfos de neutrófilos y fibrina en el epimisio. **E y F**, día 10 infiltrado inflamatorio celular en la fascia que se extiende profundamente hacia los fascículos adyacentes con mionecrosis y regeneración acompañantes. **F**; muestra que las células inflamatorias son predominantemente macrófagos. **G**; día 3 edema leve y algunas células inflamatorias en el perimisio, además, fibras necróticas raras, pero parecen en gran parte intactas. **H**; día 10 mismo paciente (G) fascitis destructiva, con predominio de macrófagos y mionecrosis. **I**; día 7 que muestra edema e inflamación epimisial (44).

En lo que respecta a los cambios microcirculatorios incluyen vasodilatación y aumento de la permeabilidad, que permiten la extravasación de leucocitos y la infiltración tisular, la producción local de citocinas y formación de edemas con aumento de la distancia intercapilar (4); esto, pueden comprometer la perfusión y el suministro de oxígeno. Por su parte, la implicación del daño por compresión inducida por el edema en músculos y nervios sigue siendo objeto de debate (7). No obstante, la hipoperfusión puede contribuir a la lesión neuronal, la degeneración axonal y la despolarización crónica de la membrana de los axones motores terminales (69).

La autofagia o autofagocitosis es la degradación natural conservada de la célula que elimina componentes innecesarios o disfuncionales a través de un mecanismo regulado dependiente de lisosomas y que permite la degradación ordenada y el reciclaje de componentes celulares (70). Inicialmente al aumento de la autofagia se le asignó un papel perjudicial como contribuyente a la atrofia muscular (7).

Ha quedado claro que este importante mecanismo de control de la calidad celular en realidad no se activa lo suficiente durante una enfermedad crítica, lo que permite la acumulación de daños en las mitocondrias y otros componentes celulares (71,72). La eliminación deficiente de dichos daños a nivel celular da como resultado cambios degenerativos que comprometen la función muscular y contribuyen al daño bioenergético (73).

El suministro insuficiente de oxígeno asociado a los problemas de hipoperfusión tisular condicionado por la situación anterior puede comprometer la producción de energía mitocondrial (7). La disfunción mitocondrial en las enfermedades críticas parece explicarse por la utilización deficiente de oxígeno, debido al daño mitocondrial directo agravado en

mayor medida por la inflamación, la hiperglucemia y los radicales libres, más que por la propia alteración del suministro de oxígeno (69).

Las mitocondrias disfuncionales no solo comprometen el suministro de energía, sino que también amplifican la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, lo que provoca un círculo vicioso de daño macromolecular y de órganos (71,74). En relación con esto último, históricamente se han utilizado marcadores para la identificación de enfermedad o daño mitocondrial con baja sensibilidad como la creatina quinasa, lactato, piruvato y la relación lactato/piruvato, con una utilidad diagnóstica mínima (75). Los esfuerzos para identificar indicadores más sensibles de enfermedades mitocondriales llevaron a la asociación de una mayor expresión celular y niveles séricos elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) con miopatía en un modelo animal de ratón (75).

## **5.2. Ecografía Muscular**

Christian Doppler (Salzburgo, Austria), en 1842 presentó la investigación titulada "On the colored light of double stars and certain other stars of heaven"; y algunos de los hitos relevantes para dicho capítulo incluyen el descubrimiento del fenómeno piezoeléctrico (hermanos Curie, 1880); la construcción del primer sonar (Langevin-Chilowski, 1916); y los primeros esfuerzos para utilizar la ecografía con fines diagnósticos (Karl Dussik, 1942), que, junto con el progreso tecnológico de la segunda mitad del siglo XX, encontraron el camino hacia la ecografía moderna (76). A pesar de los avances en la tecnología de ultrasonido durante los últimos 60 años, sus principios básicos siguen siendo los mismos: operación de un sonar piezoeléctrico con capacidad de análisis de frecuencia (76).

El ultrasonido (US) es una onda mecánica que requiere un medio de conducción (tejidos), con una frecuencia superior a la del rango audible de 20kHz. Los sistemas de US son dispositivos tomográficos (obtención de imágenes por secciones) que transmiten pulsos cortos de US al cuerpo y miden el tiempo de ida y vuelta y la intensidad de cada uno de los numerosos ecos que regresan después del pulso (76). El tiempo de llegada de un eco determina la distancia desde el transductor, es decir, la ubicación de su fuente en el cuerpo. La intensidad del eco se convierte en brillo de un punto dado de la imagen. En otras palabras, cada píxel (elemento de la imagen) en el dispositivo de visualización corresponde a un punto dentro del cuerpo, y su brillo depende de la fuerza del eco que proviene de esa ubicación (77).

Todos los píxeles forman una imagen tomográfica en escala de grises. Las partes de la imagen con píxeles en su mayoría brillantes se denominan áreas hiperecoicas, a diferencia de las áreas hipoecoicas (más oscuras). La capacidad relativa de un órgano o tejido para producir ecos se denomina ecogenicidad, es decir, los tejidos o estructuras que producen una imagen hiperecoica se consideran más ecogénicos. Las partes de la imagen con solo píxeles negros se denominan anecoicas o sin eco y en su mayoría corresponden a líquidos homogéneos (p. ej., sangre, orina, derrames, líquido) (76).

La ecografía es una técnica bien establecida capaz de proporcionar una representación en tiempo real de cada estructura del cuerpo humano, incluidas las estructuras en movimiento. Las aplicaciones clínicas de la ecografía aumentan continuamente gracias a su alta sensibilidad y resolución de imagen, rapidez, seguridad, portabilidad y rentabilidad. En la última década, la ecografía se convirtió en la modalidad de imagen de referencia en el estudio de primer nivel de los componentes de los tejidos blandos del sistema musculoesquelético (77).

La ecografía se basa en el uso de ondas acústicas que pertenecen a la banda de US. Estos últimos, son sonidos que poseen frecuencias altas. Las ondas de ultrasonido se propagan en el cuerpo humano gracias a las fuerzas elásticas que existen entre las moléculas adyacentes de las estructuras encontradas, como bandas de compresión y rarefacción. Los parámetros que caracterizan una onda de US son: amplitud, frecuencia, longitud de onda, período, velocidad, potencia e intensidad (77).

La ecografía del músculo esquelético no es una técnica nueva; los informes de su uso en la UCI se remontan a dos décadas y se ha utilizado en la enfermedad muscular pediátrica durante más de 30 años (38). Las investigaciones más recientes que emplean esta técnica se han centrado en comprender la pérdida de masa muscular en el envejecimiento y en poblaciones con enfermedades crónicas (78–80). Dos aspectos de las imágenes son de interés: cuantificación y calidad muscular.

Respecto al primer aspecto, considera el espesor muscular y área de sección transversal de un músculo individual o grupo de músculos. Parámetros que se han asociado con morbilidad, mortalidad y otros desenlaces en pacientes críticamente enfermos. En cuanto a la calidad muscular a partir de ecogenicidad la cual, junto con propiedades fisiológicas y/o biomecánicas (ángulo de penetración, longitud del fascículo y elastografía) y propiedades

metabólicas (infiltración de tejido adiposo y mionecrosis) podrían asociarse con resultados funcionales de pacientes en UCI (38).

El AST está determinada por el número y tamaño de las fibras individuales dentro de un músculo (Figura 5). Se compone de dos áreas: anatómica (sección transversal de un músculo perpendicular a su eje longitudinal) y fisiológica (sección transversal de un músculo perpendicular a sus fibras, generalmente en su diámetro mayor). El término "arquitectura muscular" (paralela o pennada) se refiere a la disposición física de las fibras musculares a nivel macroscópico y determina la función mecánica del músculo. En un músculo paralelo, los dos AST coinciden, ya que las fibras son paralelas al eje longitudinal. En los músculos penados, ambas áreas pueden usarse para describir las propiedades de contracción (8).

De hecho, dado que la fuerza muscular se relaciona con el volumen muscular, este último puede inferirse de la AST (8). Debido a que estas mediciones no necesitan tensión muscular, a menudo se evalúan en lugar de pruebas de fuerza muscular (8), especialmente en pacientes que no cuentan con un adecuado nivel de consciencia o colaboración (8). La atrofia muscular afecta principalmente a las fibras rápidas (tipo II) en lugar de una pérdida relativamente igual de fibras lentas y rápidas. Por tanto, la masa muscular puede medirse mediante el AST cuya variación depende de la edad, el sexo y el grupo de músculos (8).

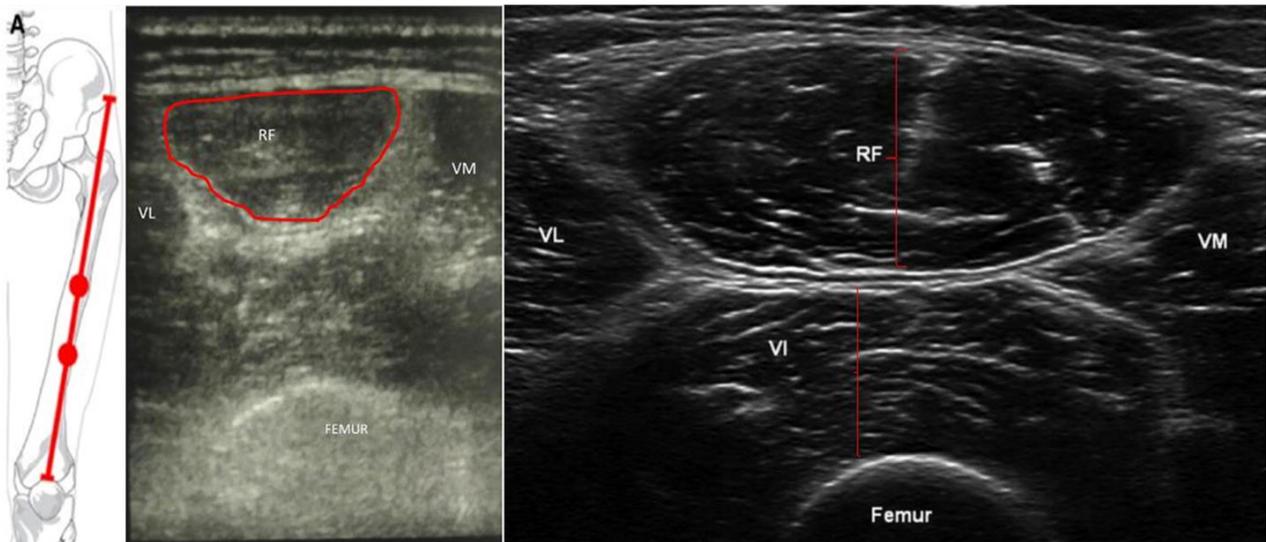
Por su parte el espesor o grosor muscular (Figura 2), corresponde a la distancia entre dos fascias, que se identifica fácilmente con la ecografía. Su fiabilidad se ha informado anteriormente en comparación con otras modalidades de imagen, y su reproducibilidad se ha definido como la más alta en varios músculos (8). La ecografía del músculo esquelético, en la evaluación del AST y EM, es segura, rápida y fácil de realizar y demuestra una excelente confiabilidad y repetibilidad. Se debe monitorear los cambios en el músculo esquelético durante la estancia de pacientes en la UCI, desde la admisión, lo que permite identificar a aquellos con riesgo o que demuestran una atrofia muscular significativa.

La relación directa entre la fuerza muscular y el AST o EM, significa que la ecografía de los músculos de las extremidades inferiores es una herramienta ideal para controlar la atrofia muscular durante la estancia en UCI (31,36). Se ha informado de excelente confiabilidad inter e intraobservador para las mediciones de ultrasonido de cuádriceps tanto en sujetos sanos como en pacientes críticos (intraobservador de 0,74 a 0,98 e interobservador de 0,76 a 0,96) (81,82).

La ecografía muscular de miembros inferiores debe realizarse de forma sistemática. Sin embargo, actualmente no existe un protocolo estandarizado para guiar a los profesionales de la UCI (31). Estudios previos han recomendado el uso de transductores lineales y capturar imágenes en modo B, con las rodillas del paciente posicionadas en extensión y rotación neutra. Se debe marcar un punto a lo largo del muslo, ya sea dos tercios de la distancia desde la espina ilíaca anterosuperior hasta el polo superior de la rótula, o en el punto medio entre estos dos puntos de referencia óseos (Figura 2) (36,81).

También se pueden tomar imágenes laterales, con el transductor reubicado a 5cm lateralmente desde el sitio de 'dos tercios'. La colocación de marcas en las piernas del sujeto puede ser útil para ayudar a replicar las imágenes en evaluaciones posteriores (81). Las mediciones básicas se pueden procesar directamente en el sistema de ultrasonido usando el software del equipo o las imágenes pueden ser transferidas para realizar mediciones y análisis adicionales.

Figura 2: Técnica para ecografía de cuádriceps.



Distancia entre espina ilíaca anterosuperior (EIAS) y el borde superior de la rótula; el punto que corresponda al 60% (dos tercios) de la distancia en cm desde la EIAS y borde superior de la rótula. Área delineada con rojo pertenece a AST del recto femoral. La imagen de la derecha muestra el espesor de los músculos recto femoral y vasto interno. Fuente: Tomado de Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. Ann Intensive Care [Internet]. 2019;9 (1).

Para detectar la atrofia muscular, se han recomendado medidas de ecografía idealmente dentro de las primeras 48 horas después de la admisión a la UCI, con esto se obtendría

una imagen de referencia, el seguimiento longitudinal permite de manera sencilla detectar el deterioro muscular o atrofia, pues un cambio de más del 10% ya sea en AST o EM indicaría atrofia muscular (81), de hecho, se ha sugerido que el cambio de AST mayor al 10% y de EM del 15% podría indicar la instauración temprana de DAUCI (8,19,83).

Esto último, se consideró referente para la realización de esta investigación y el punto de corte considerado como atrofia muscular significativa fue mayor a 10% en las primeras 72 horas de manejo en la UCI, además, evidencia empírica y la experiencia durante el manejo de pacientes en nuestra UCI nos ha permitido concluir que la pérdida de masa muscular puede ser de hecho mayor en un periodo relativamente corto de tiempo aún cuando las estrategias de rehabilitación y nutrición ya se han instaurado, por esto, se plantean los siguientes objetivos.

## 6. Objetivos

### Objetivo General

Establecer si los parámetros de atrofia muscular mediante ecografía predicen tempranamente la debilidad muscular, morbilidad (días en VM, días libres de VM y días de estancia), o mortalidad a 28 días en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia, en el periodo comprendido entre octubre de 2022 a mayo de 2023.

### Objetivos específicos

- ✓ Establecer la utilidad de los parámetros ecográficos para detectar la atrofia muscular de manera temprana.
- ✓ Determinar la asociación de la atrofia muscular con la presencia de debilidad muscular, morbilidad y mortalidad a 28 días.
- ✓ Establecer la utilidad de los parámetros de atrofia muscular como indicadores tempranos para el diagnóstico de DAUCI.
- ✓ Determinar la asociación del deterioro muscular observada mediante parámetros ecográficos y los factores de riesgo asociados a DAUCI.

## 7. Planteamiento de hipótesis

**Hipótesis nula ( $H_0$ ):** La detección de atrofia muscular medida de manera temprana con ecografía como factor de exposición NO predice la debilidad muscular, morbilidad o mortalidad a 28 días en pacientes de la UCI del HUN.

$$H_0 = \text{DAUCI (+) cuando atrofia (+) = DAUCI (-) atrofia (+)}$$

**Hipótesis alterna ( $H_1$ ):** La detección de atrofia muscular medida de manera temprana con ecografía como factor de exposición predice la debilidad muscular, morbilidad o mortalidad a 28 días en pacientes de la UCI del HUN.

$$H_1 = \text{DAUCI (+) cuando atrofia (+) } \neq \text{ DAUCI (-) atrofia (+)}$$

## 8. Metodología

### 8.1. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectiva. No se ejecutó ningún tipo de intervención, no se modificó la atención habitual y se limitó a la medición y establecimiento de la relación entre las variables definidas. Se siguieron las recomendaciones para estudios observacionales STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (84).

Esta investigación correspondió a una cohorte dinámica, durante un periodo de 4 meses de seguimiento se reclutaron participantes hasta completar el tamaño muestral, razón por la cual los sujetos tenían diferentes tiempos (85).

### 8.2. Participantes

Se realizó con sujetos mayores de 18 años, admitidos a la UCI del HUN, con patologías médicas o quirúrgicas, expuestos a VM por más de 24 horas, que una vez conocieron el objetivo del estudio, los sujetos o su representante otorgaron consentimiento informado para vincularlos en el desarrollo de la investigación.

#### 8.2.1. Criterios de elegibilidad

##### 8.2.1.1. Criterios de inclusión

- ✓ Sujetos mayores de 18 años admitidos a UCI en el HUN.
- ✓ Sujetos con requerimiento de soporte ventilatorio invasivo por un período mayor a 24 horas.
- ✓ Paciente o el representante legal otorga el consentimiento informado para participar en el estudio.

##### 8.2.1.2. Criterios de exclusión

- ✓ Sujetos remitidos de otra institución que ingresen con soporte ventilatorio invasivo iniciado hace más de 36 horas.
- ✓ Sujetos con diagnóstico de desnutrición proteico-calórica severa informado en la historia clínica.

- ✓ Sujetos con diagnóstico de enfermedad neuromuscular o lesiones del sistema nervioso central y/o periférico (lesión medular, Guillain-Barré, miastenia gravis, distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular) que impidan la valoración de fuerza muscular.
- ✓ Sujetos con limitación ortopédica por múltiples fracturas o amputaciones de extremidades que impidan la valoración de ecografía o fuerza muscular.
- ✓ Sujetos con órdenes de limitación en las medidas de soporte vital o redireccionamiento terapéutico.
- ✓ Sujetos en anasarca que impidan la adecuada consecución de imágenes por ultrasonografía.

### **8.3. Tipo de muestreo**

El tipo de muestreo fue no probabilístico a conveniencia, donde los participantes que fueron admitidos a la UCI se reclutaron prospectivamente de acuerdo con los criterios de elegibilidad (86). Las razones metodológicas para emplear este tipo de muestreo dependieron del comportamiento de ingreso y egreso de los pacientes a la UCI, de la posible variabilidad en las condiciones de cada uno, y para optimizar tiempo y recursos.

El análisis longitudinal prospectivo en este estudio implicó la noción de seguimiento de cada individuo en dos ocasiones para las medidas de atrofia muscular y las observaciones para fuerza muscular factores de riesgo y morbilidad durante la estancia en la UCI (87).

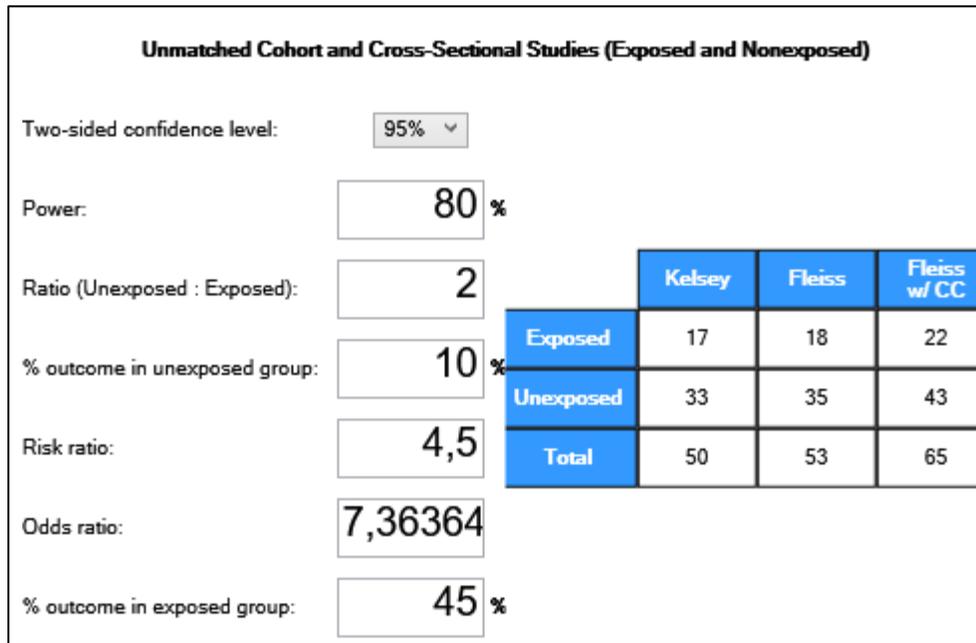
Para llevar a cabo el muestreo, diariamente se verificó la elegibilidad de los pacientes disponibles en la UCI. Se siguieron los criterios previamente establecidos, si estos se cumplían y se obtenía el consentimiento informado, se iniciaba el seguimiento y se continuó así hasta completar el tamaño muestral definido (18).

### **8.4. Tamaño muestral**

En estudios previos se ha encontrado que la incidencia de debilidad muscular en pacientes que ingresan a UCI y que requieren VM oscila entre el 25 al 60% (88,89). De acuerdo con estos datos, en este estudio se espera que la proporción de pacientes que desarrollen debilidad muscular sea en promedio del 45% cuando estos presenten atrofia muscular medido por ecografía, y un 10% en ausencia de atrofia muscular.

Para delimitar el tamaño muestral, se empleó el software Epi Info™ (versión 7.2.2.16), y en concordancia con el método de Kelsey & Fleiss (90), se calculó que se debían incluir mínimo 65 pacientes (Figura 6); establecido bajo un nivel de confianza del 95%, un error aleatorio del 5%, un poder del 80% y una relación de no expuestos/expuestos de 2. En este documento se presentan resultados de la primera fase y corresponde al 50% de la muestra.

Figura 3: Cálculo de tamaño muestral.



Fuente: Elaboración propia.

### 8.5. Construcción de la Cohorte

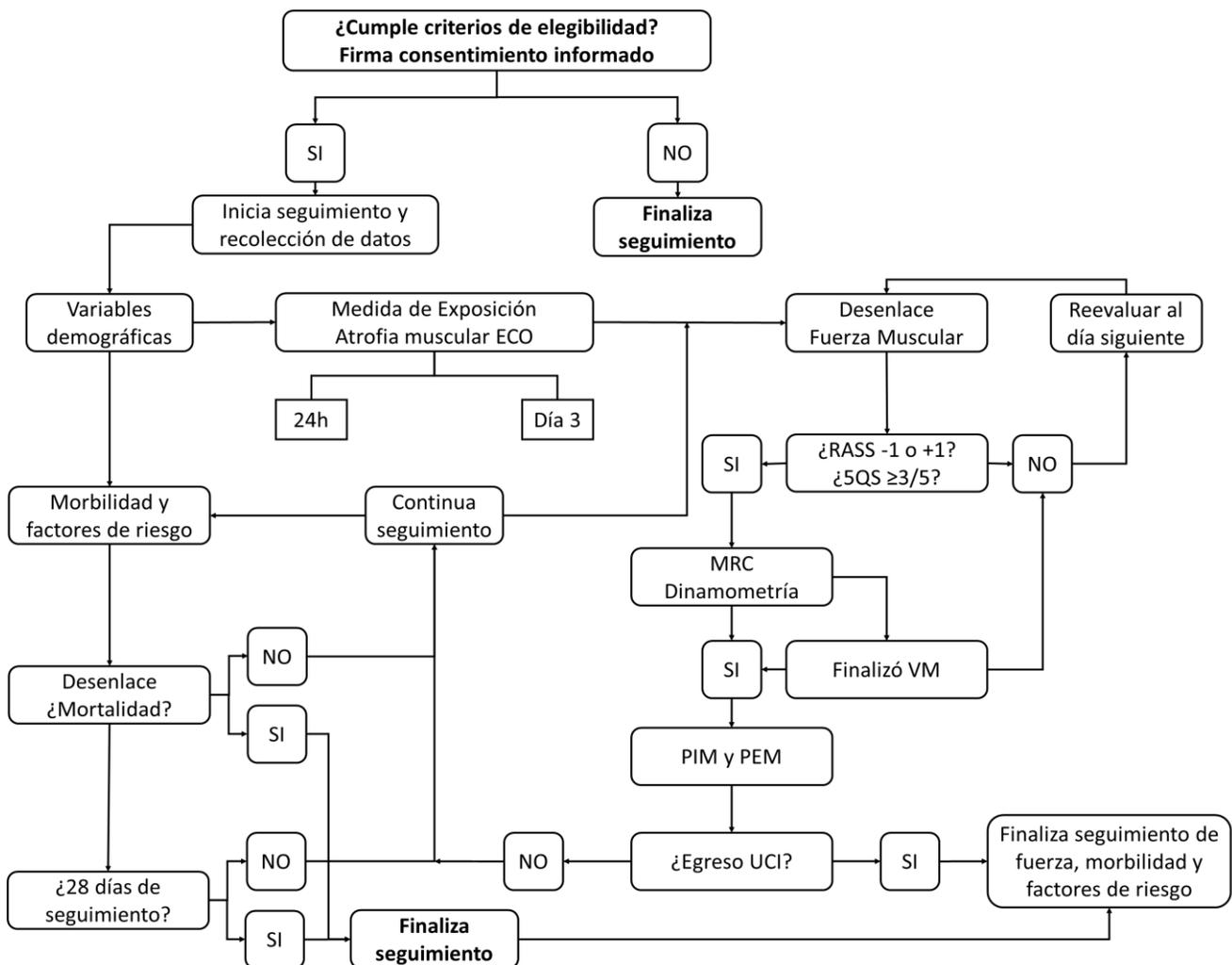
En este trabajo se consideró la atrofia muscular como un factor de exposición que puede ser independiente de otros factores de riesgo demostrados para el desarrollo de DAUCI (69), razón por la cual se propone la ecografía muscular a partir de los parámetros AST y EM del cuádriceps como una medida estructural y/o local estas indicarían, en combinación o de manera independiente el grado de exposición y así, predecir tempranamente la debilidad muscular y otros desenlaces como morbilidad o mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

El inicio del seguimiento (tiempo cero) de cada paciente fue al ingresar a UCI. Posterior al registro de variables sociodemográficas se tomaron las medidas de ecografía muscular del cuádriceps. Se analizaron las imágenes de ecografía de dos puntos temporales: primeras 24 horas posteriores al ingreso (T1) y día 3 (T2).

A cada paciente se le evaluó la fuerza muscular al superar el deterioro del estado de conciencia debido al uso de sedo-analgésia requerido para el manejo de la fase aguda y la VM; esto cuando la condición clínica fue estable y el nivel de cooperación o nivel de conciencia lo permitieron. Los factores de riesgo para debilidad muscular y morbilidad se registraron durante los días de seguimiento.

La morbilidad, que incluye los días de VM, días libres de VM y estancia en UCI, se registraron según los eventos iban ocurriendo: finalización de la VM o egreso. Para la variable mortalidad a 28 días, el seguimiento se prolongó hasta completar 28 días o antes si se presentaba el evento, en cualquiera de los dos casos se daba por finalizado el seguimiento de cada paciente (Figura 4).

Figura 4: Diagrama de seguimiento de la cohorte.



Fuente: Elaboración propia.

## **8.6. Definición de Variables**

### **8.6.1. Variables demográficas y antecedentes**

Las variables demográficas y de caracterización general que se incluyeron en este estudio fueron: edad, sexo, motivo de ingreso a UCI categorizados de manera dicotómica (diagnósticos categorizados en cardiovascular, respiratorio, infeccioso, neurológico y quirúrgico), antecedentes diagnósticos de factores de riesgo asociados con debilidad muscular o pérdida temprana de la capacidad funcional categorizados de manera dicotómica (enfermedad pulmonar crónica, obesidad, insuficiencia cardíaca crónica, cáncer, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus), puntuaciones de la gravedad de la alteración fisiológica mediante Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV (APACHE IV) y la progresión de falla orgánica con Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Se registraron los siguientes datos de laboratorio de ingreso a UCI como variables continuas: niveles de hemoglobina (g/dL), albúmina (g/dL) y creatinina (mg/dL) y relación normalizada internacional (INR) debido a las asociaciones con el desenlace mortalidad (91) **(ANEXO 1)**.

### **8.6.2. Factores de riesgo para debilidad muscular y/o atrofia muscular**

Se registraron los datos que informan de factores de riesgo asociados a debilidad muscular tales como: días con analgesia, días con sedación, días con tratamiento antibiótico de tipo aminoglucósido, días con catecolaminas y días con estatinas todos estos últimos ya sea administrados de manera continua o intermitente (92).

Por otro lado, para factores en los que se han identificado previamente puntos de corte para riesgo de debilidad muscular, se registraron de forma dicotómica así: días con bloqueantes neuromusculares (dos o más días de bloqueantes), corticoterapia prolongada (tres o más días de uso de cualquier tipo de corticoide), presencia de hiperglucemia (tres o más días consecutivo o no con un valor de glucosa plasmática mayor o igual a 150mg/dL) (92).

## **8.7. Definición del factor de exposición**

### **8.7.1. Atrofia muscular**

El factor de exposición considerado en esta cohorte fue la presencia de atrofia muscular, esta se confirmó a partir de medidas de ecografía muscular. El músculo que se empleó para las medidas de ultrasonido fue el cuádriceps, específicamente del músculo Recto Femoral

(RF) (12). Metodológicamente se denominó factor de exposición, no obstante, esto no corresponde a una exposición intencional.

En condiciones de enfermedad crítica y en particular la atrofia muscular y la debilidad pueden ocurrir en más del 80% de los pacientes (42), situación que no es fácil de controlar y normalmente se detecta de manera tardía. Con medidas como las planteadas en este trabajo, era posible identificar tempranamente el inicio de la atrofia muscular (expuestos) y aquellos que no muestran signos de atrofia (no expuestos), en cualquiera de los dos escenarios la atención habitual en UCI no fue modificada. Pero, al detectar la exposición se informó al equipo multidisciplinar de la UCI.

Según lo descrito previamente en el marco teórico y lo reportado previamente por otros autores (9,20,85), se consideró atrofia muscular significativa cuando las medidas seriadas de ecografía muscular AST o EM mostraron un cambio mayor o igual al 10%, en dicho caso se consideró “exposición” (12,19).

#### **8.7.1.1. Metodología de Medida Ecografía Muscular**

Los parámetros de ecografía utilizados fueron: Área de Sección Transversal del RF (AST-RF) y Espesor Muscular del RF (EM-RF). Se empleó sonda lineal de 9-14MHz conectada a un ecógrafo Sonoscape E2 (Sonoscape Medical International Limited, Shenzhen, China – CMedical SAS Bogotá Colombia), se escaneó en modo B (Bidimensional). Para garantizar la precisión de la medición y reducir los errores técnicos, se utilizó un procedimiento operativo estándar en concordancia con protocolos previamente publicados (3,12). Pacientes en posición decúbito supino con cabecera a 30°; flexión de cadera menor a 45°, extensión pasiva de rodilla, posición de rotación neutral, músculos relajados. Se identificó la espina ilíaca anterosuperior (EIAS) y el borde superior de la rótula; el punto que corresponde al 60% (dos tercios) de la distancia en cm (cinta métrica de uso antropométrico) desde la EIAS y borde superior de la rótula será el punto de medición (se marcó con lápiz delineador convencional), el cual fue registrado, las medidas se tomaron de manera bilateral (39).

La sonda se ubicó perpendicular al eje de la pierna, se aplicó la menor presión posible, se utilizó una cantidad generosa de gel para ultrasonido (aproximadamente de 5 a 10ml por cada medida); para cada parámetro se tomaron 3 medidas donde cada valor (AST-RF y EM-RF) no debían superar un 10% de diferencia respecto a las mediciones anteriores. Si los valores no estaban dentro del 10%, se tomaron imágenes adicionales. Dichas imágenes

se guardaron y etiquetaron (código de paciente, variable, número de medida, miembro inferior derecho o izquierdo y día), posteriormente se transfirieron para el respectivo análisis computacional para lo cual se utilizó el software ImageJ (NIH, Bethesda, MD) (35).

Las mediciones fueron adquiridas por dos investigadores: HARA (Héctor Andrés Ruiz-Ávila, médico, anestesiólogo e intensivista de la UCI HUN), experto en ecografía en el paciente crítico y CAGD (Cristian Arvey Guzmán-David, Fisioterapeuta de Cuidados Intensivos de la UCI HUN), investigador que completó un periodo de formación no formal. Inicialmente ambos realizaron 30 horas de entrenamiento en ecografía muscular (se ha demostrado que un día de entrenamiento es significativo) (93–95). Posteriormente HARA supervisó la adquisición de habilidades de CAGD, quien llevó a cabo más de 300 exámenes de ecografía (músculos esqueléticos, pulmón, vía aérea y diafragma) en un periodo de 60 días. Posterior a esto se llevó a cabo una prueba piloto.

Por otro lado, diferentes autores (52,81,94,96), han planteado y demostrado que no es necesaria la participación de radiólogos en este tipo de investigaciones, de hecho, han reportado excelente confiabilidad inter e intraobservador (Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC) >0.90) tanto en evaluaciones realizadas por médicos intensivistas como por fisioterapeutas. Uno de los puntos más reiterados en estudios como los de Hadda et al (96–98), es que a pesar de que los radiólogos tienen una mayor experiencia en el uso de ecografía; en la mayoría de las unidades de cuidado intensivo no se cuenta con un radiólogo dedicado las 24 horas. Razón por la cual, aunque incluirlos entre los observadores podría haber mejorado la comparación de los resultados, tendría poca utilidad clínica.

Se realizó una prueba piloto con 14 pacientes (no necesariamente cumplían los criterios de elegibilidad, por tanto, estos datos no fueron incluidos en los análisis relacionados con el objetivo del estudio). En la prueba piloto se determinó la confiabilidad intra e inter evaluador. Para la intra observador, el operador completó dos mediciones consecutivas a ciegas, es decir obtuvo imágenes sin trazar medidas de área o de espesor inmediatamente, las imágenes se almacenaron y se analizarán posteriormente. Por su parte, para la confiabilidad inter observador, los dos evaluadores no conocían los resultados del otro y el orden de las evaluaciones se asignaron al azar.

Se tuvo en cuenta la posible variación de los cambios en el balance de líquidos en pacientes críticamente enfermos, que frecuentemente es rápida, por tanto, el intervalo de tiempo entre las mediciones no debía exceder un período de tiempo de una hora e idealmente las

mediciones no se realizaron no se llevarán cuando los pacientes se encontraban en terapia de remplazo renal (42).

Cuando se determinó que la confiabilidad superó 0,70 (Alfa de Cronbach o ICC) cualquiera podía llevar a cabo la evaluación ecográfica, esto en concordancia con las dinámicas y jornadas laborales, académico investigativas de cada uno y la disponibilidad de pacientes en la UCI.

## **8.8. Desenlaces**

La medida de desenlace primaria considerada en este estudio fue la presencia de debilidad muscular, como consecuencia del factor de exposición (atrofia muscular). El hallazgo de debilidad muscular fue cuando se registraron valores inferiores a los puntos de corte especificados en las pruebas que se emplearon. Los desenlaces secundarios fueron la morbilidad medida con el número de días en VM, días libres de VM y días de estancia en UCI, o la mortalidad a los 28 días (**ANEXO 1**). Las medidas fueron adquiridas por el investigador CAGD quien también ejecutó las medidas de ecografía, sin embargo, todos los resultados fueron analizados posteriormente, razón por la cual, al momento de llevar a cabo las medidas de fuerza muscular, el investigador no tenía una conclusión respecto a la atrofia muscular.

### **8.8.1. Medidas de fuerza muscular**

Se determinó la fuerza muscular de extremidades, fuerza de prensión manual y la fuerza muscular respiratoria, para ello se utilizaron: la prueba muscular manual Medical Research Council Sum Score (MRC-SS), dinamometría manual y medidas de Fuerza Muscular Respiratoria respectivamente. Para llevar a cabo estas medidas, previamente, se valoró el estado de alerta mediante la escala de sedación y analgesia de Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale – RASS) (Tabla 3) que debía estar entre -1 y +1 según tipo de sedación y/o analgesia o por el contrario, el nivel de consciencia mediante la escala de Glasgow mayor a 12 (99,100). Las medidas de fuerza muscular se determinaron en una ocasión, en el momento en que el paciente superó la fase aguda de la enfermedad crítica, fue liberado de la VM y contaba con capacidad de cooperación (RASS o Glasgow especificados).

Tabla 3: Richmond Agitation-Sedation Scale – RASS.

Puntaje	Clasificación	Descripción
+4	<b>Combativo</b>	Abiertamente combativo o violento. Peligro inmediato para el personal
+3	<b>Muy agitado</b>	Se retira tubo(s) o catéter(es) o tiene un comportamiento agresivo hacia el personal
+2	<b>Agitado</b>	Movimiento frecuente no intencionado o asincronía paciente-ventilador
+1	<b>Inquieto</b>	Ansioso o temeroso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	<b>Alerta y calmado</b>	
-1	<b>Somnoliento</b>	No completamente alerta, pero se ha mantenido despierto (más de 10 segundos) con contacto visual, a la voz (llamado)
-2	<b>Sedación leve</b>	Brevemente, despierta con contacto visual (menos de 10 segundos) al llamado
-3	<b>Sedación moderada</b>	Algún movimiento (pero sin contacto visual) al llamado
-4	<b>Sedación profunda</b>	No hay respuesta a la voz, pero a la estimulación física hay algún movimiento
-5	<b>No despierta</b>	Ninguna respuesta a la voz o a la estimulación física

Fuente: Rojas-Gambasica J-A, Valencia-Moreno A, Nieto-Estrada V-H, Méndez-Osorio P, Molano-Franco D, Jiménez-Quimbaya A-T, et al. Validación transcultural y lingüística de la escala de Sedación y Agitación Richmond al español. *Rev Colomb Anestesiología*. 2016;44(3):218–23 (100).

#### 8.8.1.1. Fuerza muscular de extremidades (Medical Research Council Sum Score – MRC-SS)

La capacidad de comprensión y colaboración para realizar la prueba MRC, se determinó mediante la realización de cinco comandos sencillos: “Abra los ojos o cierre los ojos”, “Mírame”, “Levante las cejas”, “Mueva la cabeza hacia un lado o el otro”, “Abra la boca y saque o mueva la lengua”; al cumplir al menos tres, se procedía a la valoración de la fuerza de los seis grupos musculares en ambos hemicuerpos. Los puntajes posibles se informan en la tabla 4. La puntuación máxima corresponde a 60. Una puntuación menor a 48 se definió como debilidad muscular o DAUCI (7,18,92,101).

Tabla 4: Puntuaciones para MRC.

Puntaje	Descripción	
0	No se detecta la contracción muscular	
1	Fasciculación apenas perceptible o traza de contracción	
2	Movimiento activo, pero que no se realiza en contra de la gravedad	
3	Movimiento activo contra la gravedad, pero sin resistencia	
4	Movimiento activo contra la gravedad y cierta resistencia	
5	Movimiento activo contra la gravedad y máxima resistencia	
Grupo muscular	Derecha	Izquierda
Abducción de hombro	___/5	___/5
Flexión de codo	___/5	___/5
Extensión de mano	___/5	___/5
Flexión de cadera	___/5	___/5
Extensión de rodilla	___/5	___/5
Dorsiflexión de pie	___/5	___/5
Subtotal	___/30	___/30
Total	___/60	

Fuente: Modificado con base en Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. *The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. Physiol Rev.* 2015;95(3):1025–109. & Kramer CL. *Intensive Care Unit–Acquired Weakness. Neurol Clin. Elsevier Inc;* 2017;35(4):723–36 (7,64)

### 8.8.1.2. Fuerza de prensión manual

Para determinar la fuerza de prensión manual se empleó dinamometría manual con dinamómetro hidráulico manual (Jamar; Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL), se eligió el mejor puntaje de tres mediciones consecutivas. Los sujetos se ubicaban con elevación de cabecera de 45° o lo más cerca posible para llegar a la posición sedente erguido, el brazo a evaluar debía estar pegado al tronco con la articulación del codo flexionada a 90°, era necesario presionar el dinamómetro con toda la fuerza durante tres segundos (18,102–104). Los puntos de corte para debilidad muscular corresponden a valores inferiores a 7 y 11kg fuerza en mujeres y hombres respectivamente (18,105).

### 8.8.1.3. Fuerza Muscular Respiratoria y Resistencia Respiratoria

Las medidas de Fuerza Muscular Respiratoria (FMR) se obtuvieron a partir de la Presión Inspiratoria Máxima (PIM) y Presión Espiratoria Máxima (PEM) con un manómetro aneroide capaz de registrar presiones en un rango de -300 a 300cmH<sub>2</sub>O (MircoRPM Respiratory Pressure Meter, CareFusion, San Diego, USA). Para este dispositivo fue necesario un kit de filtro, clip nasal y boquilla desechables (MicroGard®-Vyair™ Medical – Alemania), uno por cada paciente (106–108).

Se midió la FMR junto con las medidas de MRC después de finalizada la VM ya sea por extubación programada o desconexiones intermitentes y alternancia a tienda de oxígeno en pacientes con traqueostomía; estas se realizaron cuando se contaba con estabilidad clínica (Frecuencia cardíaca <120lpm, frecuencia respiratoria <25rpm, tensión arterial media >65mmHg, ausencia de fiebre, Hb >7g/dL) (109).

Los sujetos se ubicaron con elevación de cabecera de 45°. La PIM se midió después de una espiración forzada, para esto se le indicó al participante que exhalara de manera controlada la mayor cantidad de aire para obtener la medida desde Volumen Residual (VR), se solicitó una inspiración forzada (maniobra de Mueller) que se mantenía durante 1,5 segundos. Para PEM se indicó que inhale la mayor cantidad de aire de manera controlada hasta que alcanzar la Capacidad Pulmonar Total (CPT) y luego que exhale vigorosamente a través del medidor, se realizaron tres maniobras para cada medida y el valor más alto se utilizó para el análisis, se permitían periodos de descanso de 1 minuto entre cada medida (110,111).

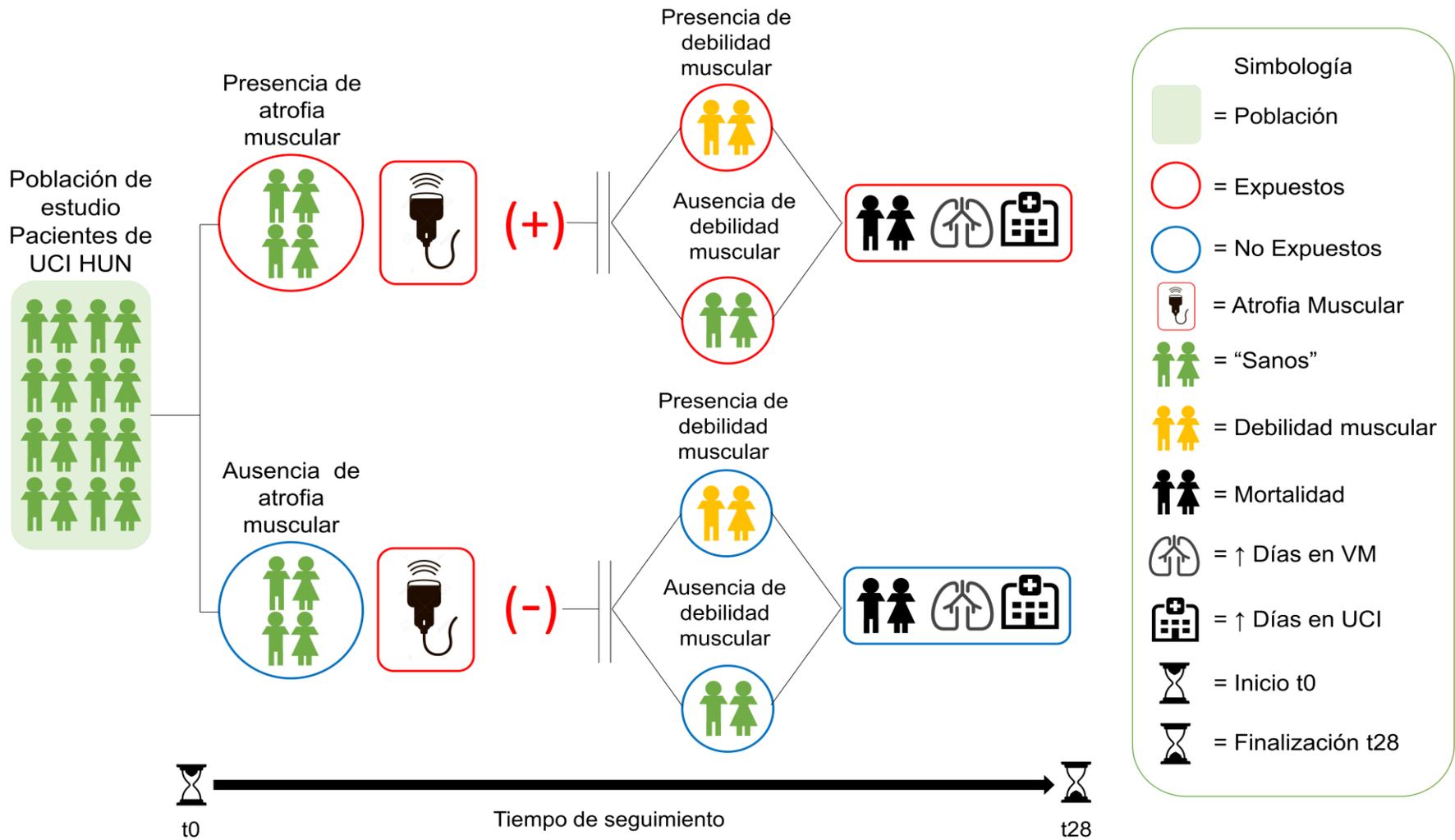
Se siguieron las recomendaciones propuestas por la Sociedad Americana del Tórax & Sociedad Respiratoria Europea (American Thoracic Society & European Respiratory Society ATS/ERS) (112). Se consideró debilidad muscular respiratoria cuando se registraron valores inferiores a 36cmH<sub>2</sub>O para PIM e inferiores a 40cmH<sub>2</sub>O para PEM (92,113,114). Cada medida MRC, dinamometría y FMR estaban separadas por un periodo de tiempo de 10 minutos, para evitar alteraciones asociadas a cansancio o fatiga del paciente.

### **8.8.2. Variables para morbilidad y mortalidad**

Se registró el número de días en VM, días sin VM y días en UCI, estos datos se obtuvieron de la observación en UCI y la historia clínica, el registro fue a diario. En cuanto a mortalidad a 28 días se registraron los casos que se presentaron durante la estancia en UCI o en la hospitalización general después del egreso de la UCI. Transcurridos 28 días se realizó seguimiento al desenlace mediante historia clínica o vía telefónica, se registró la fecha del evento (**ANEXO 1**).

A continuación, se muestra el diagrama donde se planteó el curso temporal, seguimiento y posibles eventos para la cohorte (Figura 8).

Figura 5: Seguimiento de la cohorte



Fuente: Elaboración propia

## 8.9. Operacionalización de variables

Tabla 5: Variables de estudio, definición y clasificación

Categoría de medida	Variables de medida	Definición	Tipo de variable	Metodología para medición	Unidad de medida	Valores	Puntos de corte y dicotomización
Atrofia muscular (Factor de exposición)	AST-RF	Corresponde al área que ocupa un músculo y está determinada por el número y tamaño de las fibras individuales dentro de un músculo.	Cuantitativa continua	Ecografía muscular	cm <sup>2</sup>	0 a n	Atrofia Muscular Si o NO Proporción de cambio de AST-RF de >10%
	EM-RF	El grosor o espesor muscular corresponde a la distancia entre dos fascias y está ampliamente relacionado con la AST.	Cuantitativa continua	Ecografía muscular	cm	0 a n	Atrofia Muscular Si o NO Proporción de cambio de EM-RF >10%
Debilidad muscular (Primaria)	Fuerza de prensión manual	Capacidad de los músculos flexores de mano y dedos de generar una contracción máxima contra de la resistencia ofrecida y registrada por un dinamómetro. La presencia de debilidad muscular se define cuando el valor dinamometría es menor a 7 y 11kg fuerza en mujeres y hombres respectivamente.	Cuantitativa continua	Dinamometría de mano	kg fuerza	0 a 90	Debilidad muscular Si o No <7 o <11kg fuerza indica debilidad muscular
	Fuerza muscular de extremidades	Capacidad de generar una contracción máxima contra la resistencia manual del evaluador sobre seis grupos musculares previamente descritos en ambos hemicuerpos. La presencia de debilidad muscular se define cuando el valor de MRC es menor a 48 puntos.	Ordinal	Examen físico aplicación de escala MRC	Puntos (0-5) Debilidad muscular Si No	0 a 60	Debilidad muscular Si o No <48 puntos indica debilidad muscular
	Fuerza muscular respiratoria	Capacidad de los músculos inspiratorios y espiratorios para ejercer una contracción máxima en contra de una resistencia ofrecida por un manómetro. La presencia de debilidad muscular se define cuando el valor de PIM es menor a 36cmH <sub>2</sub> O y PEM menor a 40cm cmH <sub>2</sub> O	Cuantitativa continua	Presión Inspiratoria y Espiratoria Máxima (PIM-PEM)	cmH <sub>2</sub> O	-300 a + 300	Debilidad muscular Si o No PIM < 36 cmH <sub>2</sub> O PEM < 40 cmH <sub>2</sub> O
Morbilidad (Secundaria)	Tiempo en VM	Número total de días que el paciente requiere soporte ventilatorio invasivo o no invasivo.	Cuantitativa continua	Registros UCI	Días	1 a n	/
	Tiempo sin VM	Número total de días en los que el paciente se encuentra en UCI sin soporte ventilatorio una vez destetado o no requerido en ningún momento.	Cuantitativa continua	Registros UCI	Días	1 a n	/

	Estancia en UCI	Número total de días en los que el paciente permanece en UCI.	Cuantitativa continua	Registros UCI	Días	1 a n	/	
Mortalidad a 28 días (Secundaria)	Mortalidad	Número de casos de muerte registrados en el grupo de pacientes evaluados durante el periodo de seguimiento de 28 días.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Casos	0 a n	/	
Demográficas y antecedentes	Motivo ingreso UCI	Condición patológica o diagnóstico que determinó su ingreso a UCI.	Cualitativa nominal	Historia clínica	Cardiovascular Respiratorio Infeccioso Neurológico Quirúrgico	0 a 100%	/	
	Antecedentes para factores comórbidos	Condiciones patológicas asociadas con su diagnóstico principal de ingreso a UCI y que se asocian con debilidad muscular o pérdida temprana de la capacidad funcional	Cualitativa nominal	Historia clínica	Enfermedad pulmonar crónica Obesidad Insuficiencia cardíaca crónica Cáncer Insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus	Si o No	Si o No	
	Hemoglobina	Medida que indica de la cantidad de hemoglobina en gramos que existe en un volumen de 100ml de sangre	Cuantitativa continua	Historia clínica	g/dL	<11 a >12.5	/	
	Albúmina	Medida que indica de la cantidad de albúmina en gramos que existe en un volumen de 100ml de sangre	Cuantitativa continua	Historia clínica	g/dL	< 3.4 a >5.4	/	
	Creatinina	Medida que indica de la cantidad de creatinina en miligramos que existe en un volumen de 100ml de sangre	Cuantitativa continua	Historia clínica	mg/dL	> 0 a n	/	
	INR	Medida de los cambios obtenidos a través del tiempo en protrombina.	Ordinal	Historia clínica	/	>1	/	
	Alteración fisiológica y gravedad de enfermedad APACHE	Clasificación de la severidad o gravedad de la enfermedad de ingreso a UCI. Mayores puntuaciones se correlacionan con enfermedades más severas y mayor riesgo de muerte.	Ordinal	Historia clínica APACHE IV	Puntos	0 a 286	/	
	Progresión de falla orgánica SOFA	Seguimiento realizado al paciente durante el transcurso en la UCI, emplea 6 puntuaciones para determinar el estado de diferentes órganos y sistemas.	Ordinal	Historia clínica SOFA	Puntos	0 a +4	/	
	Factores de riesgo para debilidad muscular	Días con analgesia	Número de días en los cuales el paciente requirió administración de medicamentos para control de dolor de manera continua o intermitente. Informado en historia clínica.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	/

Días con sedación	Número total de días en los que el paciente recibió algún fármaco sedante de manera continua o intermitente. Informado en historia clínica.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	/
Días con catecolaminas	Número total de días en que el paciente requirió soporte vasopresor o inotrópico continuo o intermitente.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	/
Días con antibiótico	Número total de días en que el paciente requirió algún tipo de antibiótico.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	/
Días con estatinas	Número total de días en que el paciente requirió algún tipo de estatina continuo o intermitente.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	/
Días con bloqueantes neuromusculares	Número total de días en que el paciente recibió bloqueantes neuromusculares de manera continua o intermitente.	Cuantitativa continua	Historia clínica	Días	0 a n	Riesgo Si o No Riesgo para debilidad muscular $\geq 2$ días
Días con corticoterapia	Número total de días en que el paciente recibió corticoesteroides de manera continua o intermitente.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal dicotómica	Historia clínica	Días	0 a n $\geq 3$ días se asocia con debilidad muscular	Riesgo Si o No Riesgo para debilidad muscular $\geq 3$ días
Presencia de hiperglucemia	Ocasiones en las que el paciente tuvo un mal control de glucemia, registrada mediante glucosa plasmática $\geq 150$ mg/dl.	Cualitativa nominal	Historia clínica	Glucosa plasmática mg/dl	30 a n	Riesgo Si o No Riesgo para debilidad muscular $\geq 150$ mg/dl durante $\geq 3$ días

*Fuente: Elaboración propia.*

### 8.10. Plan de análisis estadístico

Se empleó el software IBM-SPSS statistics (Versión 19 - Armonk, NY) para análisis estadístico. Se realizaron análisis descriptivos univariados a través de gráficos, medidas de tendencia central, dispersión y de orden para las variables cuantitativas, y de gráficos y tablas de frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. Las características sociodemográficas y demás variables se expresaron para el total de la cohorte o de acuerdo con la presencia de atrofia muscular (presencia VS ausencia de atrofia muscular).

La comparación entre presencia y ausencia de atrofia para variables cualitativas categorizadas o dicotomizadas como: debilidad muscular (MRC, dinamometría y FMR), diagnóstico, IMC, sexo, APACHE IV, SOFA, días con bloqueantes neuromusculares, corticoterapia o hiperglucemia durante tres o más días consecutivo o no con un valor de glucosa plasmática mayor o igual a 150mg/dL, se realizó usando la prueba de *Chi-cuadrado* ( $\chi^2$ ) o *test exacto de Fisher*, mientras que para las variables cuantitativas: edad, los días de VM, días libres de VM, días de estancia en UCI, horas de analgesia, sedación, días con vasopresor/inotrópico, antibiótico y mortalidad se empleara la prueba *de t de student*.

Se utilizaron modelos de regresión multivariada para identificar cuál de las variables independientes definidas prospectivamente (atrofia muscular, hemoglobina, INR, albúmina, creatinina, SOFA, APACHE, edad, factores de riesgo para debilidad muscular, condición patológica u otras) predicen la presencia de debilidad. Se realizará la comprobación de los supuestos a los que haya lugar.

Se empleó la curva Característica Operativa del Receptor (AUC-ROC) para evaluar la concordancia o capacidad discriminativa de la pérdida de AST-RF y el porcentaje de disminución de EM-RF en diferentes puntos temporales para el diagnóstico de DAUCI.

La confiabilidad entre diferentes mediciones se evaluó con el Coeficiente Alfa de Cronbach o Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC). Los ICC se determinaron a partir de las medidas de ecografía y se interpretaron de la siguiente manera: <0: concordancia deficiente; 0.01-0.20: concordancia leve; 0.21-0.40: concordancia regular; 0.41–0.60: concordancia moderada; 0.61– 0.80: concordancia sustancial; y 0.81–1.00: concordancia casi perfecta (125).

### **8.11. Control de sesgos**

Los sesgos más comúnmente encontrados en los estudios observacionales analíticos de tipo cohorte prospectiva son el de selección e información.

Para el control del sesgo de selección se planteó:

1. Rigor en el cumplimiento de los criterios de elegibilidad y los procedimientos utilizados para conformar la cohorte. Se consideró que los criterios de inclusión y exclusión definidos para este estudio permitían evitar error sistemático y con ello se eludían estimaciones erróneas de los desenlaces dado el factor de exposición.
2. Evitar las pérdidas al seguimiento: en este estudio se realizó seguimiento al evento mortalidad a 28 días, donde pudo transcurrir un periodo de tiempo considerable y seguramente superaron el manejo en la UCI y egresaron de la institución, por lo cual existía mayor posibilidad de presentar pérdidas al seguimiento en comparación con otras variables que se registrarán a diario en la UCI. Para evitar esto, se recolectó la información de la historia clínica respecto a la presentación del evento (mortalidad o egreso) y además se contactó a los pacientes y/o familiares.

En cuanto al sesgo de información o medición se aplicaron estrategias para el control tanto en los sistemas de medición, recolección de datos e instrumentos.

1. Los sistemas de medición han sido previamente estandarizados, descritos ampliamente en la literatura, además en reportes previos se ha comprobado la confiabilidad (inter e intraevaluador y test retest) de medidas de ecografía (39) así como MRC, PIM/PEM y dinamometría (92). Sumado a esto, se comprobó la confiabilidad inter e intra observador especialmente de las medidas ecográficas en una prueba piloto.
2. La recolección de los datos que informaban de las variables descritas fue a partir de conteo, registro y análisis diario presencial en la UCI, con segunda verificación de los datos a partir de la historia clínica y los registros en físico propios de la UCI.
3. Los registros se almacenaron en una base electrónica gestionada en el software REDCap (Research Electronic Data Capture - REDCap 6.16.8 - © 2021 Vanderbilt University Nashville; Tennessee). La cual fue protegida, auditada y posteriormente analizada por un investigador que no conocía los detalles clínicos ni información adicional de los sujetos de investigación.

4. Los instrumentos de medición tales como ecógrafo, dinamómetro, manómetro aneroide fueron calibrados de acuerdo con recomendaciones de las casas comerciales, según pautas propias del estudio, según los protocolos de ingeniería biomédica de la institución.

#### 8.12. Consideraciones Éticas

La realización de este estudio se acogió a los lineamientos y recomendaciones del **Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Nacional de Colombia, Declaración de Helsinki** (115), **Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Comité Internacional de Armonización (ICH)** (116) y la **Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia** (117) para la investigación biomédica con seres humanos.

De acuerdo con el **ARTÍCULO 11, NUMERAL B, CAPÍTULO I** de dicha resolución, esta investigación representaba un riesgo mínimo para los participantes, debido a que la metodología planteada fue de tipo prospectiva y se empleó registro de datos a partir de procedimientos comunes y rutinarios de la UCI que incluye: valoración física, examen ecográfico de músculo cuádriceps y medidas de fuerza muscular que no implican medidas invasivas adicionales o exposición a agentes que puedan afectar al sujeto (117).

En concordancia con el **ARTÍCULO 16, CAPÍTULO I, PARÁGRAFO PRIMERO** se establece: *“En caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito...”* se tendrá en cuenta el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos; los participantes o sus representantes debían firmar consentimiento informado (117).

Este proyecto fue aprobado por el **Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Nacional de Colombia (ID: CEI-2022-03-05)**.

Los principios éticos en esta investigación fueron garantizados de la siguiente manera: la **autonomía**, mediante la firma de consentimiento informado (por el sujeto o por el representante). Inicialmente la decisión recaía en el representante legal debido a las circunstancias que lo impedían en la enfermedad crítica, posteriormente cuando el paciente superó la fase aguda, se indagó respecto a su voluntad de continuar en el estudio, se

garantizaron las condiciones para que la escogencia se llevara a cabo: intencionalidad, conocimiento, ausencia de control externo o coerción.

Respecto a la **beneficencia**, esta investigación no implicó intervención alguna por lo que fue catalogada como de riesgo mínimo y no infringía directa o indirectamente daño de manera deliberada a los participantes. Los riesgos en esta investigación se consideraron razonablemente inferiores frente a los beneficios previstos; se cree que en este trabajo se logra salvaguardar el bienestar de los sujetos que participan en la misma y obtener un máximo de beneficio.

Para garantizar la **justicia**, la selección de los sujetos se realizó de manera equitativa, y la distribución de los riesgos (mínimos) y los beneficios fueron de la misma manera. Los criterios de elegibilidad no correspondieron a aquellos diferentes a los clínicamente relevantes.

Finalmente, en este proyecto no se plantearon desafíos éticos que afectarán la participación de los pacientes o el desarrollo del estudio. Dada la rigurosidad con que se efectuaron las pruebas para diagnosticar debilidad y atrofia muscular, se diagnosticó una proporción mayor en comparación con los eventos identificados habitualmente por el grupo de rehabilitación. Por lo anterior, en este proyecto de investigación inmediatamente se identificó el evento, se llevaron a cabo las siguientes acciones:

- ✓ Se informó al equipo tratante especialmente al equipo de fisioterapia para que implemente estrategias para disminuir el grado de la debilidad muscular.
- ✓ Se informó a los demás profesionales de apoyo terapéutico.
- ✓ Se dieron recomendaciones sobre estrategias basadas en la evidencia que tenían como objetivo mejorar la fuerza muscular de extremidades y de músculos respiratorios.
- ✓ Se desarrollaron dos cursos en la plataforma Classroom de Google enfocados en la evaluación funcional, DAUCI y ecografía dirigidos a fisioterapeutas de la institución.
- ✓ Se apoyó la creación y/o actualización de protocolos de fisioterapia y del equipo tratante en los que se incluía la evaluación integral con ecografía.
- ✓ Se cumplió con aproximadamente 200 horas de capacitación en ecografía enfocada al paciente crítico a profesionales de fisioterapia y fonoaudiología de la institución y estudiantes vinculados al programa de Fisioterapia y la Maestría en Fisioterapia del

Deporte y la Actividad Física de la Universidad Nacional de Colombia y la Especialización en Cuidado Crítico de la Corporación Universitaria Iberoamericana.

Es importante aclarar que durante la estancia en UCI los pacientes recibían atención integral por un equipo interdisciplinar, que incluye un manejo fisioterapéutico centrado en movilidad temprana, cuidado de vía aérea, rehabilitación cardíaca y pulmonar, rehabilitación funcional y prescripción de ejercicio que permite contrarrestar la debilidad muscular, en tanto que otros profesionales como fonoaudiología y terapia ocupacional con sus respectivas intervenciones también facilitan la recuperación funcional del paciente y por tanto, disminuyen la incidencia y la gravedad de la DAUCI. En este proyecto, los investigadores no interferían con dicho manejo interdisciplinar, informaron de los eventos que ocurran a diario y estaban dispuestos a brindar recomendaciones.

#### **8.12.1. Procedimiento para obtener el consentimiento informado**

Inicialmente se realizó la verificación preliminar de los criterios de inclusión y exclusión, si el paciente era elegible, se procedía a hablar con el representante legal debido a que la condición clínica del paciente no permitía que, dé su consentimiento en dicho momento, este procedimiento estaba a cargo de alguno de los investigadores. El representante legal autorizado para tomar decisiones por el paciente debía seguir el hilo parentesco así: cónyuge, padres en caso de adulto joven sin cónyuge, hijos mayores de edad y hermanos.

La entrevista con el representante legal se hizo en un momento oportuno después de haber recibido toda la información por parte del equipo tratante de UCI y de las especialidades tratantes, esto era para evitar interferir con el manejo habitual del paciente y no incurrir en presiones que podían afectar la decisión.

La entrevista seguía las recomendaciones establecidas por la guía de **Buenas Prácticas Clínicas (BPC)** (118) y la **Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia** para la investigación biomédica con seres humanos (117), que se describen a continuación:

- ✓ **Explicación general:** Se debía dar la información en un lenguaje apropiado y con un grado de complejidad comprensible para el sujeto. En este estudio el término atrofia muscular puede ser complejo de interpretar, por lo tanto, se explicó que esto se refiere a la pérdida progresiva de la masa muscular debido a múltiples factores,

entre ellos el reposo en cama, el uso de respirador artificial y la necesaria administración de algunos medicamentos. El sujeto o representante legal tendría la amplia oportunidad de inquirir acerca de los detalles del estudio. Se aclaró que la información personal y clínica serían tratadas como confidenciales y no estaban a disposición del público.

- ✓ **Explicación de posibles riesgos y beneficios:** Se explicó el propósito del estudio, los beneficios previstos para el paciente y/u otras personas, en este aspecto se enfatizó en que el paciente recibía una evaluación integral y objetiva de la fuerza muscular y función física. Asimismo, se explicó en qué consistían los síntomas más frecuentes que resultaban de la valoración física, los cuales se consideraron como eventos no peligrosos, a saber: taquicardia, taquipnea, disminución leve de la saturación de oxígeno y aumento o disminución no significativa de la tensión arterial.
- ✓ **Alcance del proyecto:** La información que se brindó en la entrevista debía dejar en claro que el estudio en mención era un procedimiento de investigación, que la participación era voluntaria y que la negativa a participar o el abandono del estudio en cualquier etapa no perjudicaban la atención, los derechos y el bienestar del paciente. Se dio tiempo suficiente, para indagar acerca de detalles del estudio y para decidir si deseaban o no participar.
- ✓ **Explicación proceso de revocatoria del consentimiento:** El representante legal debía ser informado de que la firma ratificaba únicamente que el consentimiento está basado en la información proporcionada y que escogía libremente participar, sin perjuicio de sus derechos legales y éticos, y que se reserva el derecho de abandonar en cualquier momento el estudio por su propia iniciativa y sin tener que dar ninguna razón. Para ello, se explicaba que para tal fin debía firmar la revocatoria.

### **8.12.2. Confidencialidad de la información**

De acuerdo con la ley estatutaria de Habeas Data (119), la información registrada no se usó para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación, los resultados no fueron ni serán publicados con los nombres de los participantes, los datos serán codificados alfanuméricamente para mantener la confidencialidad.

Los datos fueron digitados en una base de electrónica gestionada en el software REDCap (Research Electronic Data Capture - REDCap 6.16.8 - © 2021 Vanderbilt University Nashville; Tennessee) (**ANEXO 3**). Los datos de la base electrónica no se han compartido a terceros, enviados por correo electrónico o descargados en computadores ajenos al grupo de investigación. La disposición final de la información en físico será según lo establecido por la Resolución 1995 de 1999 en la cual se establecen normas sobre la retención y tiempo de conservación de la información relacionada a la Historia Clínica (120), en tanto que la información electrónica se mantendrá en el software REDCap.

### **8.13. Financiación**

El proyecto contó con financiación por parte de la Dirección Nacional de Investigación y Laboratorios de la Universidad Nacional, mediante: **CONVOCATORIA NACIONAL PARA EL FOMENTO DE ALIANZAS INTERDISCIPLINARIAS QUE ARTICULEN INVESTIGACIÓN, CREACIÓN, EXTENSIÓN Y FORMACIÓN EN LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA 2019-2022**, y es una investigación dentro del macroproyecto “**SALUD MUSCULAR, CUIDADO CRÍTICO Y BIOMARCADORES**” con código **QUIPU 205010027002**. La distribución del presupuesto fue así: 49.96% recursos financiados mediante contrapartidas ya existentes, un 42.81% financiado mediante los recursos disponibles en dicha convocatoria, un 5.41% por medio de la Maestría en Fisiología y el 1.82% restante fue a partir de aportes propios. El costo total de la investigación (continua en curso) se calculó en aproximadamente \$165.000.000 (ciento sesenta y cinco millones de pesos moneda colombiana).

### **8.14. Conflicto de intereses**

Los investigadores involucrados en este estudio declararon no tener conflicto de intereses que puedan afectar el desarrollo del proyecto.

## 9. Resultados

### 9.1. Prueba piloto análisis de confiabilidad

De septiembre 1 a septiembre 30 de 2022 un total de 112 imágenes de ultrasonido del cuádriceps fueron realizadas en 14 pacientes (no incluidos en los análisis requeridos para el objetivo de esta investigación). La edad promedio fue de 64,14 DE  $\pm$ 10,25 años, 85,7% del género masculino.

Para la confiabilidad intraobservador 56 pares de imágenes fueron analizadas, en cada imagen se estudió el AST y EM de la extremidad derecha e izquierda registradas por cada evaluador. La confiabilidad intraevaluador para el observador 1 (HARA) oscilo entre: ICC 0,947 (IC del 95%; 0,843-0,983) a 0,993 (IC del 95%; 0,978 a 0,998;  $p=0,000$ ) con diferencia promedio en AST de  $-0,0078\text{cm}^2$  (IC del 95%;  $-0,336$  a  $0,321$ ) a  $0,0142\text{cm}^2$  (IC del 95%;  $-0,188$  a  $0,217$ ) y EM de  $-0,0821\text{mm}$  (IC del 95%;  $-0,762$  a  $0,597$ ) a  $0,094\text{mm}$  (IC del 95%;  $-1,535$  a  $1,724$ ).

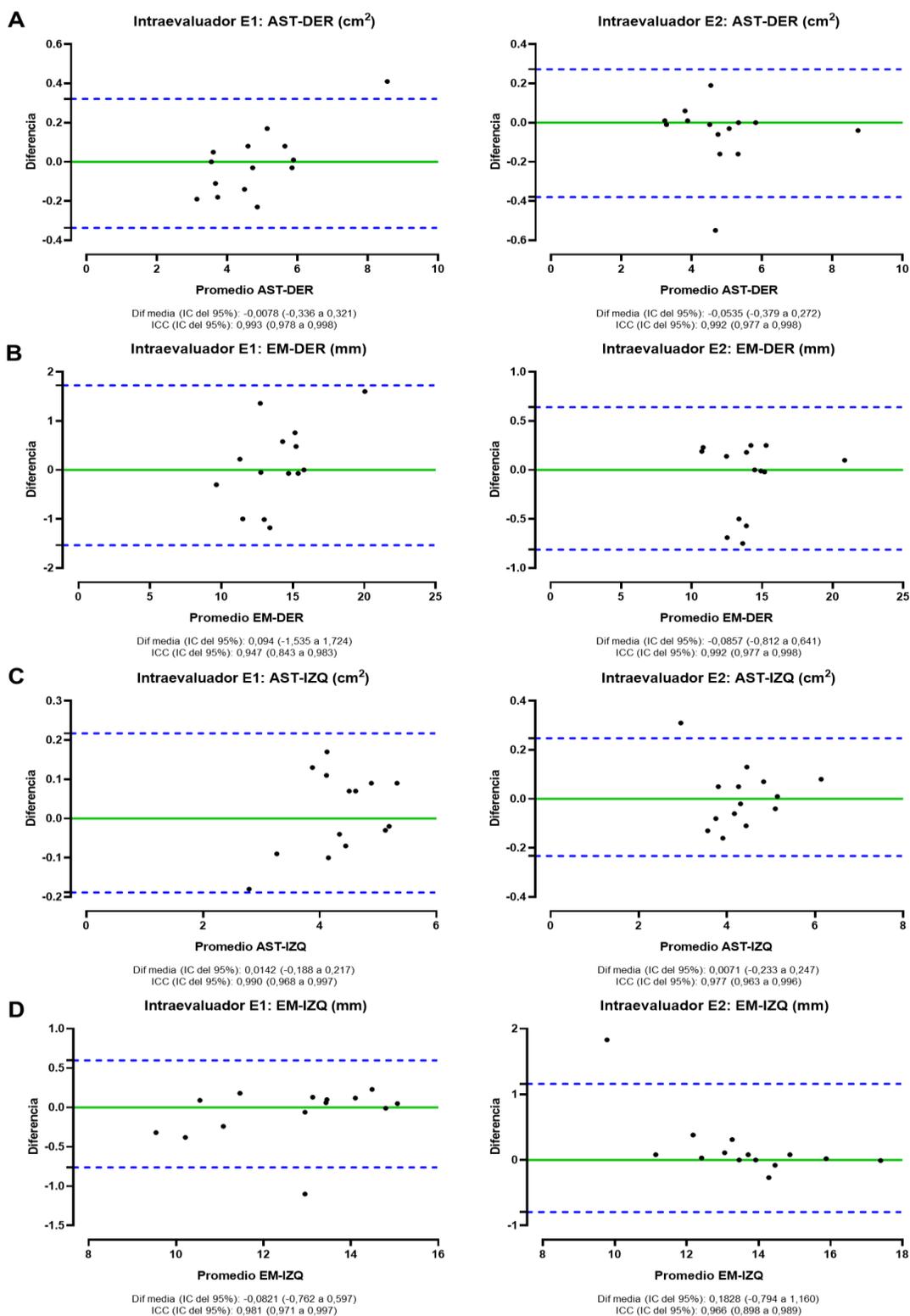
Por su parte, el observador 2 (CAGD) los ICC fueron de 0,966 (IC del 95%; 0,898-0,989) a 0,992 (IC del 95% 0,977-0,998;  $p=0,000$ ) con diferencia media para AST de  $-0,0535\text{cm}^2$  (IC del 95%;  $-0,379$  a  $0,272$ ) a  $0,0071\text{cm}^2$  (IC del 95%;  $-0,233$  a  $0,247$ ) y  $-0,0857\text{mm}$  (IC del 95%;  $-0,812$  a  $0,641$ ) a  $0,1828\text{mm}$  (IC del 95%;  $-0,794$  a  $1,160$ ) (Tabla X, Figura X)

Tabla 6: Confiabilidad intraevaluador observador 1 y observador 2

Evaluador	Medida	Alfa de Cronbach	ICC	Intervalo de Confianza 95%	p
HARA	AST DER	0,996	0,993	0,978 a 0,998	0,000
	AST IZQ	0,995	0,990	0,968 a 0,997	0,000
	EM DER	0,973	0,947	0,843 a 0,983	0,000
	EM IZQ	0,991	0,981	0,971 a 0,997	0,000
CAGD	AST DER	0,996	0,992	0,977 a 0,998	0,000
	AST IZQ	0,996	0,977	0,963 a 0,996	0,000
	EM DER	0,996	0,992	0,977 a 0,998	0,000
	EM IZQ	0,983	0,966	0,898 a 0,989	0,000

Fuente: Elaboración propia.

Figura 6: Gráficos Bland–Altman para confiabilidad intraevaluador



Fuente: Elaboración propia – Representación de Bland Altman con diferencias medias (línea continua verde) y límites de 1.96 DE (líneas discontinuas azules) - E1: HARA; E2: CAGD

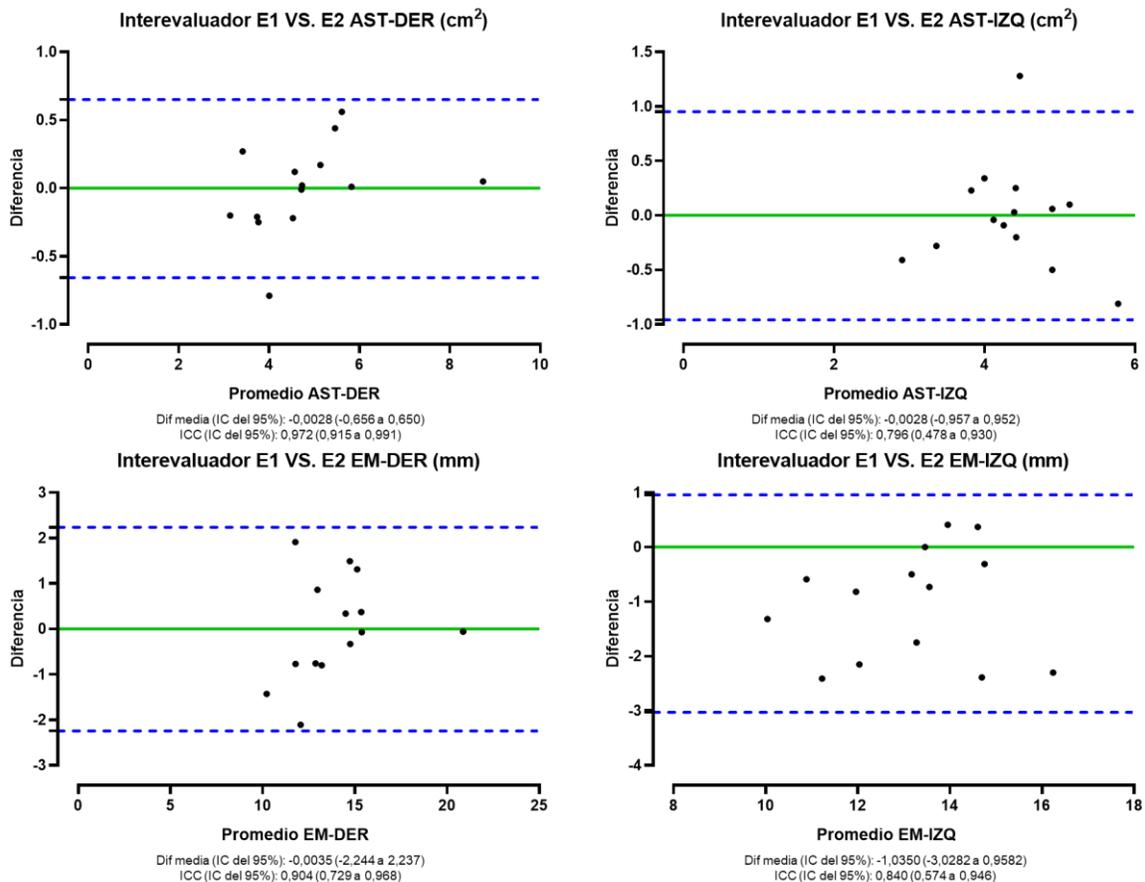
La confiabilidad interevaluadores para la extremidad derecha en las medidas AST y EM tuvo un ICC de 0,972 (IC del 95%; 0,915-0,991) y 0,904 (IC del 95%; 0,729 a 0,968) respectivamente, mientras que en la extremidad izquierda los coeficientes fueron inferiores pero considerados en el rango de concordancia sustancial a casi perfecta, las diferencias medias para AST fueron  $-0,0028\text{cm}^2$  ( $-0,656$  a  $0,650$ ) a  $-0,0028\text{cm}^2$  ( $-0,957$  a  $0,952$ ) y EM  $-0,0035\text{mm}$  (IC del 95%;  $-2,244$  a  $2,237$ ) a  $-1,0350\text{mm}$  (IC del 95%;  $-3,0282$  a  $0,9582$ ) (Tabla X, Figura )

Tabla 7: Confiabilidad interevaluador observador 1 VS. observador 2

Medida	Alfa de Cronbach	ICC	Intervalo de Confianza 95%	P
AST DER	0,986	0,972	0,915 a 0,991	0,000
EM DER	0,950	0,904	0,729 a 0,968	0,000
AST IZQ	0,887	0,796	0,478 a 0,930	0,000
EM IZQ	0,913	0,840	0,574 a 0,946	0,000

Fuente: Elaboración propia.

Figura 7: Gráficos Bland–Altman para confiabilidad interevaluador

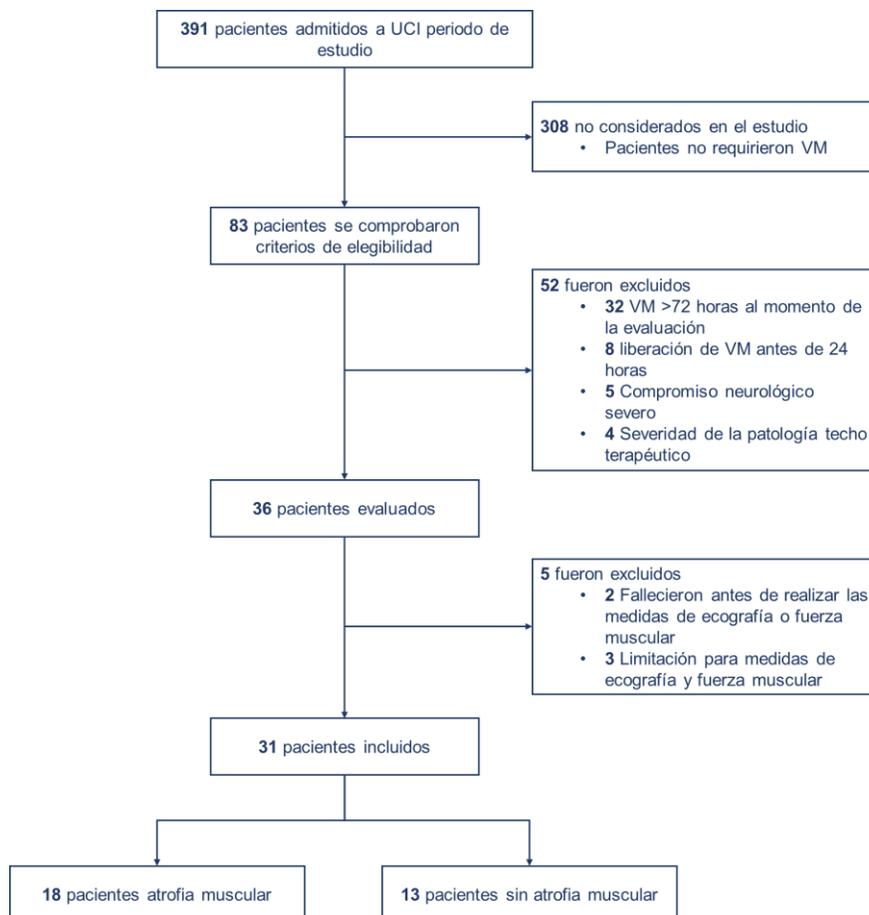


Fuente: Elaboración propia – Representación de Bland Altman con diferencias medias (línea continua verde) y límites de 1.96 DE (líneas discontinuas azules) - E1: HARA; E2:CAGD

## 9.2. Pacientes y características

De octubre 5 a noviembre 30 de 2022, un total de 391 pacientes ingresaron a la UCI del HUN, de estos, 308 no fueron considerados en el estudio debido a que no requerían Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). 83 pacientes ingresaron o requirieron VMI (principal criterio de elegibilidad), 52 pacientes fueron excluidos: 61.5% debido a VMI mayor a 72 horas al momento de la evaluación, 15,3% fueron liberados de la VMI antes de 24 horas, 9.6% por compromiso neurológico severo, 7.6% severidad de la patología y la predicción médico/clínica de fallecer en las siguientes 48 horas. Se evaluaron 36 pacientes, sin embargo 13,8% (5 pacientes) fueron excluidos debido a limitaciones ortopédicas que impedían la valoración ecográfica o de fuerza muscular o porque fallecieron antes de completar las pruebas (Figura 6). Se analizaron los resultados de 31 pacientes, que corresponden a la fase I de este proyecto y representa 50% del tamaño muestral planteado.

Figura 8: Flujograma de elegibilidad de pacientes



Fuente: Elaboración propia.

El supuesto de normalidad en aquellas variables susceptibles de análisis inferencial fue comprobado con Shapiro-Wilk ( $n < 50$ ), se observó que las variables de interés tenían una distribución normal, por su parte, las variables SaO<sub>2</sub>, Lactato, creatinina, pH venoso, SvO<sub>2</sub>, plaquetas, sodio y potasio mostraron una distribución diferente a la normal.

Se incluyeron en el periodo de estudio mencionado 31 pacientes, 54.8% del género masculino, la edad promedio de los participantes fue de 62.52 con una DE  $\pm 15,39$  años, talla promedio de 1.63 con DE  $\pm 0,09$ m, peso promedio 71.63 con DE  $\pm 17.06$ kg, IMC de 27.01 con DE  $\pm 5.25$ kg/m<sup>2</sup> y área de superficie corporal (ASC) de 1.80 con DE  $\pm 0.240$ m<sup>2</sup>. Se identificó que el 42% del total de la cohorte no presentó el factor de exposición, la edad promedio de dicho subgrupo de pacientes fue de 67.38, DE  $\pm 13,51$ , de estos 16.2% correspondían a sujetos del sexo femenino y 25,8% del sexo masculino. En lo que respecta a los pacientes que, si presentaron el factor de exposición, la atrofia muscular significativa en las primeras 72 horas de manejo en la UCI (atrofia mayor al 10%) se presentó en el 58% del total de la cohorte, en este subgrupo de pacientes la edad promedio fue de 59, DE  $\pm 15,39$  años y su distribución respecto al sexo fue igual (29%).

En particular, la observación de factores registrados al ingreso considerados predictores de desenlaces clínicos en pacientes críticos, se encontró en valores promedio: hemoglobina 11.02g/dL, creatinina 1.82mg/dL, albúmina 3.12g/dL e INR de 1.17. Por su parte el promedio de APACHE IV fue de 34.90 y SOFA de 6 puntos. Al comparar la distribución entre los pacientes con y sin atrofia muscular, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en dichas características (Tabla 6).

No se observaron diferencias estadísticas ni clínicas significativas para ambos subgrupos en variables como Hb, albúmina e INR de ingreso o APACHE IV. Por su parte, creatinina (Sin atrofia 1,51  $\pm 1,02$  VS Atrofia 2,05  $\pm 1,81$ ;  $p=0,342$ ); SOFA de ingreso (Sin atrofia 4,62  $\pm 3,62$  VS Atrofia 7,00  $\pm 3,55$ ;  $p=0.077$ ); días con VM (Sin atrofia 4,85  $\pm 3,67$  VS Atrofia 6,00  $\pm 4,70$ ;  $p=0,468$ ) y días libres de VM (Sin atrofia 6,73  $\pm 7,40$  VS Atrofia 4,81  $\pm 3,25$ ;  $p=0,367$ ) las diferencias en términos clínicos se pueden considerar significativas, en donde el subgrupo de atrofia muscular presenta resultados menos favorables. Respecto al valor de SOFA, en aquellos pacientes con atrofia muscular, su valor promedio fue mayor. Aunque en ambos subgrupos el valor de SOFA fue mayor a 4, en aquellos con atrofia muscular, su valor promedio fue de 7 puntos.

Los antecedentes patológicos asociados a comorbilidad y desenlaces clínicos en este tipo de pacientes con mayor frecuencia fueron: diabetes mellitus en el 29%, EPOC 22.6%, enfermedad renal crónica, patología oncológica y obesidad cada una con 19.4% e insuficiencia cardíaca con 16.1%. Un 19.4% del total de pacientes no tenía ninguno de los antecedentes patológicos considerados de interés en esta cohorte. Los principales motivos de ingreso a la UCI fueron debido a patologías quirúrgicas 67.7%, seguido de sepsis 48.4%, patología cardiovascular 41.9% y patologías respiratorias en un 35.5% (diferentes causas podían estar presentes en un mismo paciente).

Tabla 8: Características demográficas y clínicas

Variables	Atrofia Muscular Media $\pm$ DE (n=18)	Sin Atrofia Muscular Media $\pm$ DE (n=13)	Total Media $\pm$ DE (n=31)	p
Edad (años)	59,00 $\pm$ 16,06	67,38 $\pm$ 13,51	62,52 $\pm$ 15,39	0,137
Sexo (%)	29 (F) y 29 (M)	16,2(F) y 25,8 (M)	45,1 (F) y 54,8 (M)	/
Talla (m)	1,64 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,09	1,63 $\pm$ 0,09	0,282
Peso (kg)	74,51 $\pm$ 20,49	68,46 $\pm$ 10,49	71,97 $\pm$ 17,06	0,338
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,97 $\pm$ 5,71	27,95 $\pm$ 7,04	27,01 $\pm$ 5,25	0,674
Área superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,83 $\pm$ 0,28	1,75 $\pm$ 0,16	1,80 $\pm$ 0,240	0,329
Hb de ingreso (g/dL)	11,08 $\pm$ 2,28	10,93 $\pm$ 1,98	11,02 $\pm$ 2,13	0,853
Cre de ingreso (mg/dL)	2,05 $\pm$ 1,81	1,51 $\pm$ 1,02	1,82 $\pm$ 1,53	0,342
Albúmina de ingreso (g/dL)	2,98 $\pm$ 0,58	3,28 $\pm$ 0,48	3,12 $\pm$ 0,55	0,139
INR de Ingreso	1,13 $\pm$ 0,10	1,24 $\pm$ 0,41	1,17 $\pm$ 0,28	0,290
APACHE IV de Ingreso	35,89 $\pm$ 15,32	33,54 $\pm$ 15,35	34,90 $\pm$ 15,12	0,677
SOFA de Ingreso	7 (6)	3 (2,5)	5 (6,5)	0,034*
VMI (días)	6,00 $\pm$ 4,70	4,85 $\pm$ 3,67	5,52 $\pm$ 4,27	0,468
Días libres de VMI (días)	4,81 $\pm$ 3,25	6,73 $\pm$ 7,40	10,59 $\pm$ 6,57	0,367
Estancia UCI (días)	10,63 $\pm$ 5,91	10,55 $\pm$ 7,75	5,59 $\pm$ 5,30	0,976
<b>Antecedentes patológicos</b>				
Ninguno (6, 19,4%)				
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7, 22,6%)				
Obesidad (6, 19,4%)				
Insuficiencia cardíaca crónica (5, 16,1%)				
Enfermedad oncológica (6, 19,4%)				
Insuficiencia renal crónica (6, 19,4%)				
Diabetes mellitus (9, 29,0%)				
<b>Diagnósticos de ingreso UCI</b>				
Cardiovascular (13, 41,9%)				
Respiratorio (11, 35,5%)				
Gastrointestinal (2, 6,4%)				
Sepsis (15, 48,4%)				
Neurológico (1, 3,2%)				
Quirúrgico (21, 67,7%)				
Metabólico (8, 25,8%)				

Fuente: Elaboración propia. F: Femenino – M: Masculino

Las medidas de ecografía y las variables clínicas observadas al inicio del estudio y transcurridas 72 horas se presentan en la tabla 7 con valores mínimo, máximo, media, DE y diferencias medias. El promedio para medidas de AST al inicio del seguimiento de la cohorte tanto para cuádriceps derecho e izquierdo fue de 3,89  $\pm$ 1,48 y 3,78  $\pm$ 1,44, mientras que el EM fue de 1,08  $\pm$ 0,37 y 1,06  $\pm$ 0,32 respectivamente. A las 72 horas todas estas presentaron una tendencia a la disminución, se observó una diferencia media estadísticamente significativa en todas las variables ecográficas: AST-DER (DM: 0,392cm<sup>2</sup>;

IC del 95% 0,267 a 0,516;  $p=0,000$ ), AST IZQ (DM: 0,424cm<sup>2</sup>; IC del 95%; 0,298 a 0,551;  $p=0,000$ ), EM DER (DM: 0,124cm; IC del 95%; 0,087 a 0,160;  $p=0,000$ ) y EM IZQ (DM: 0,131cm; IC del 95%; 0,092 a 0,170;  $p=0,000$ ) y en la mayor proporción de los casos superó el punto de corte considerado para atrofia muscular (>10%).

En la gráfica 7, se compara las medidas realizadas al inicio del seguimiento y tres días después (72 horas) donde se muestra el comportamiento de las variables ecográficas, se puede apreciar que las distribuciones son amplias y los valores promedio (signo +) y mediana en todas las variables muestran una tendencia a la disminución al comparar ambos días. AST derecha e izquierda y EM derecho al inicio muestran una distribución simétrica con valores promedio y mediana similares, sin embargo, transcurridas 72 horas se confirma una distribución asimétrica negativa. Por su parte EM izquierdo, la distribución de la medida inicial tiende a ser asimétrica negativa y a las 72 horas con tendencia a ser asimétrica positiva, no obstante, al analizar la dispersión, se confirma una disminución general de dicho parámetro ecográfico.

La Figura 8 muestra ecografías de pacientes al inicio y transcurridas 72 horas, cualitativamente se aprecia disminución del área de sección transversal, espesor muscular y aumento del espacio a nivel intra e inter fascial, también impresionan cambios en el nivel de ecogenicidad que podría estar asociado con el cambio en la calidad muscular (aunque esto no fue analizado en este estudio).

Las variables pH arterial, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, BE, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, lactato, pH venoso, PvCO<sub>2</sub>, PVO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, leucocitos, neutrófilos, creatinina y BUN mostraron una tendencia general hacia la mejoría clínica, los cambios fueron estadísticamente significativos en las variables pH, BE, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, lactato, pH venoso, leucocitos y neutrófilos. En lo que respecta a variables como hemoglobina y hematocrito, presentaron una disminución que se podría considerar clínicamente significativa, también lo fueron en términos estadísticos ( $P<0.01$ ). Por su parte las variables como plaquetas y electrolitos no presentaron cambios clínicos importantes, aunque estadísticamente, se observó diferencias significativas en potasio y cloro.

Tabla 9: Medidas de ecografía y paraclínicos basal y transcurridas 72 horas

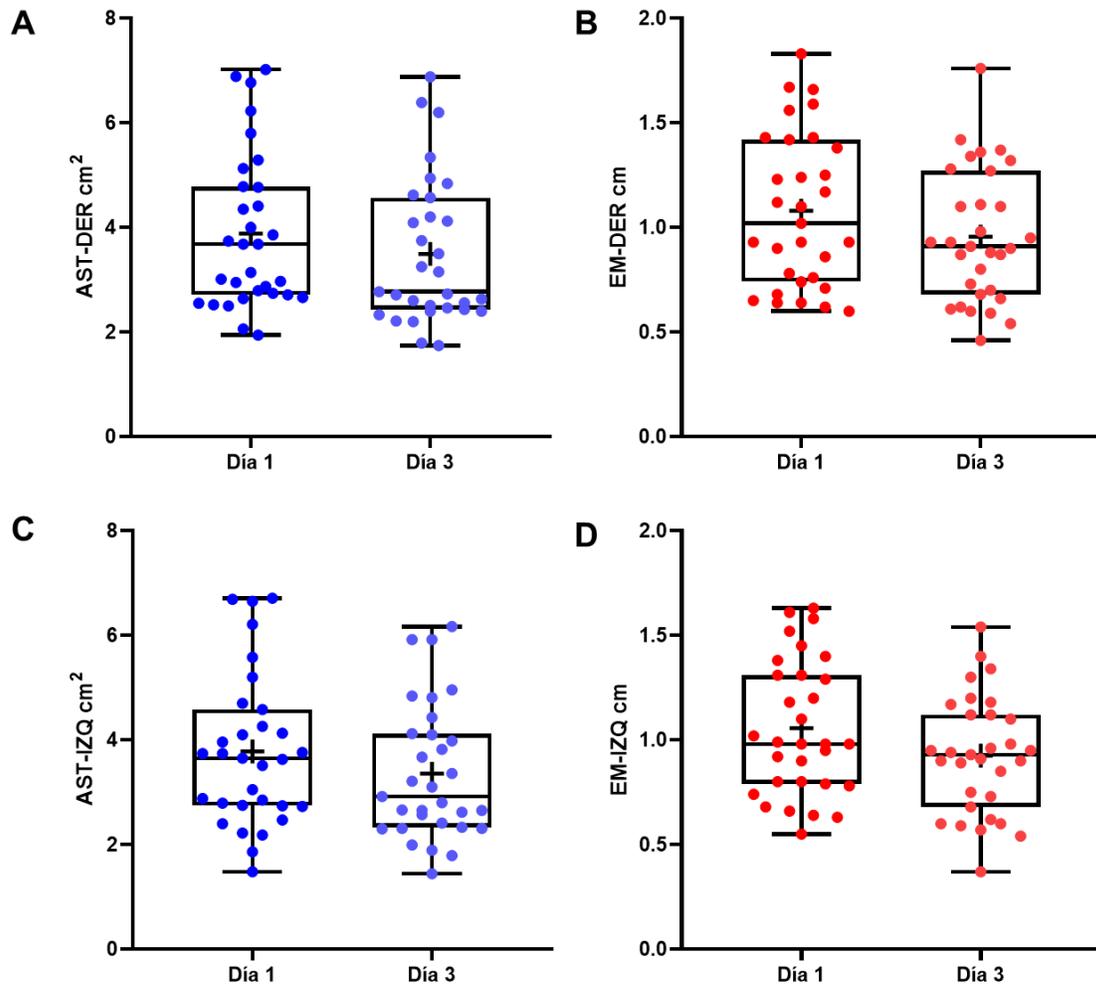
Variables	Basal			72 horas			Diferencia Media Prueba no paramétrica		
	Mín.	Máx.	Media ±DE Mediana (RI)	Mín.	Máx.	Media ±DE Mediana (RI)	DM MD	IC del 95%	p
AST-DER (cm <sup>2</sup> )	1,94	7,02	3,89 ±1,48	1,74	6,88	3,49 ±1,40	0,392	0,267 a 0,516	0,000**
AST-IZQ (cm <sup>2</sup> )	1,48	6,71	3,78 ±1,44	1,44	6,17	3,36 ±1,29	0,424	0,298 a 0,551	0,000**
EM-DER (cm)	0,60	1,83	1,08 ±0,37	0,46	1,76	0,96 ±0,32	0,124	0,087 a 0,160	0,000**
EM-IZQ (cm)	0,55	1,63	1,06 ±0,32	0,37	1,54	0,93 ±0,28	0,131	0,092 a 0,170	0,000**
pH	7,15	7,51	7,35 ±0,08	7,30	7,54	7,42 ±0,07	-0,072	-0,109 a -0,036	0,000**
PaCO2 (mmHg)	23,00	53,00	36,63 ±7,40	25,00	60,00	34,84 ±6,99	1,700	-1,030 a 4,430	0,213
PaO2 (mmHg)	61,00	146,00	87,47 ±18,52	61,00	148,00	87,87 ±18,50	-0,933	-9,042 a 7,176	0,816
BE	-16,00	9,80	-4,60 ±6,50	-12,60	14,30	-1,53 ±6,07	-3,313	-5,656 a -0,971	0,007**
SaO2 (%)	86,00	99,00	96 (93-96)	90,00	99,00	96 (95-97)	1,69	-0,169 a 0,100	0,024*
PaO2/FiO2	81,00	389,00	243,33 ±79,97	132,00	529,00	286,42 ±76,62	-44,067	-78,44 a -9,68	0,014*
Lactato (mmol/dL)	0,70	7,00	1,3 (1,1-2,1)	0,50	4,70	1,0 (0,8-1,5)	0,188	-0,168-0,188	0,007*
pHv	7,14	7,47	7,32 (7,26-7,38)	7,26	7,46	7,40 (7,32-7,43)	0,172	-0,172 a 0,097	0,200
PvCO2 (mmHg)	27,00	56,00	43,88 ±7,94	33,00	54,00	39,60 ±6,14	1,692	-4,153 a 7,538	0,540
PvO2 (mmHg)	38,00	64,00	47,48 ±5,10	35,00	60,00	45,87 ±6,16	1,615	-1,442 a 4,672	0,272
SvO2 (%)	35,00	86,00	68,63 ±9,65	48,80	83,00	70,36 ±8,94	-1,477	-7,245 a 4,291	0,587
Leucocitos (/μL)	2200,00	40940,00	16140,32 ±7817,06	1560,00	24680,00	11931,94 ±4760,59	4208,3	1724,01 a 6692,76	0,002*
Neutrofilos (/μL)	1720,00	36027,00	14186,65 ±7111,77	1170,00	23190,00	10204,06 ±4668,95	3982,5	1679,92 a 6285,24	0,001**
Hemoglobina (g/dL)	5,90	14,20	11,08 ±1,94	7,20	13,90	10,06 ±1,51	1,013	0,443 a 1,583	0,001**
Hematocrito (%)	18,80	43,70	33,55 ±5,75	22,50	39,70	30,42 ±4,25	3,135	1,457 a 4,814	0,001**
Plaquetas x10 <sup>3</sup> (/μL)	22	614	291(156-352)	20	859	248 (137-294)	0,188	-0,076 a 0,188	0,007*
Cre (mg/dL)	0,54	7,97	1,32 (0,77-2,68)	0,39	8,71	1,05 (0,62-2,09)	0,226	-0,226 a 0,221	0,000**
BUN (mg/dL)	6,45	104,86	36,72 ±21,86	6,71	110,20	34,97 ±24,40	1,056	-6,220 a 8,332	0,769
Sodio (mmol/L)	129,00	153,34	140,8 (137-143,4)	130,57	166,00	144 (141,1-148,5)	0,126	-0,088 a 0,126	0,200
Potasio (mmol/L)	3,30	6,16	4,2 (3,62-4,63)	3,36	6,10	4,14 (3,60-4,35)	0,172	-0,020 a 0,172	0,020*
Cloro (mmol/L)	96,00	119,53	106,48 ±4,86	94,56	130,00	109,79 ±7,44	-3,198	-5,751 a -0,645	0,016*
Calcio (mg/dL)	7,10	8,79	8,22 ±0,52	7,32	9,91	8,58 ±0,98	-0,637	-3,011 a 1,736	0,456
Magnesio (mg/dL)	1,36	3,70	2,66 ±0,82	1,74	3,44	2,27 ±0,57	0,057	-2,442 a 2,557	0,946

Fuente: Elaboración propia.

\*\*Nivel de significancia <0.01 \*Nivel de significancia <0.05 - DM: Diferencia Media; DE: Desviación

Estándar; MD: Máximas Diferencias; RI: Rango Intercuartílico

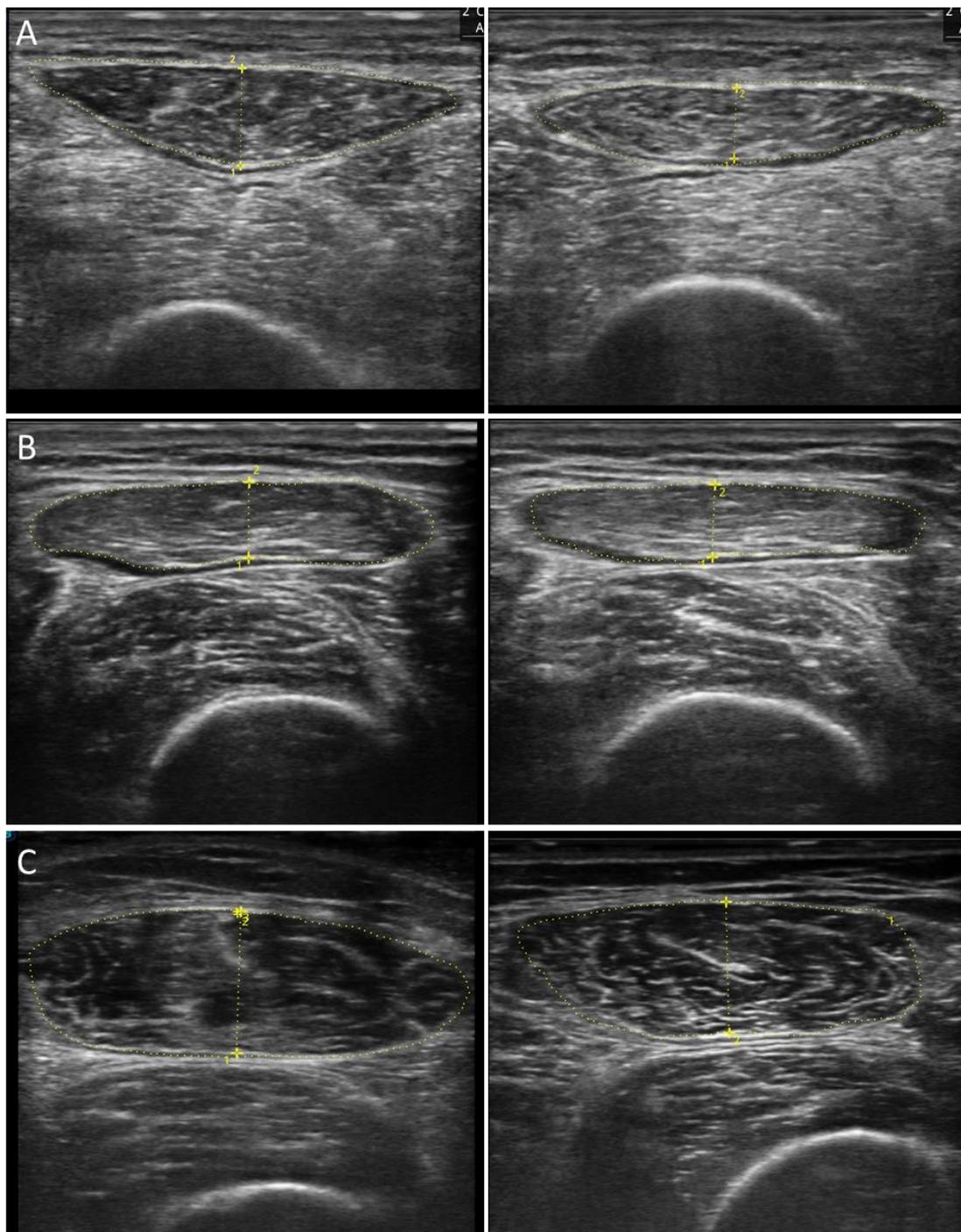
Figura 9: Box Plot parámetros ecográficos día 1 y día 3 de manejo en UCI



Fuente: Elaboración propia.

A: AST-DER en el día 1 y 3; B: EM-DER en el día 1 y 3; C: AST-IZQ; D:EM-IZQ; (+) Media

Figura 10: Ecografía muscular de pacientes al inicio y transcurridas 72 horas



Fuente: Elaboración propia - A, B y C indican ecografías de diferentes pacientes, panel izquierdo ecografías al inicio y derecho transcurridas 72 horas

## Variables de ecografía muscular basales y su relación con características demográficas y antropométricas

Las medidas de AST (cm<sup>2</sup>) derecha e izquierda presentaron una correlación negativa moderada estadísticamente significativa con la edad. Por su parte, las medias de EM (cm) presentaron una correlación negativa débil no significativa. Cuando las variables de AST y EM se correlacionaron con la talla, todas presentaron correlación positiva moderada a excepción del EM-DER que fue baja. Se observó una correlación positiva alta estadísticamente significativa con las variables peso corporal y área de superficie corporal. Se observaron correlaciones negativas débiles con la variable IMC, aunque estas no fueron significativas.

Tabla 10: Correlaciones de medidas ecográficas y características antropométricas

Variables	Edad (años)	P	Talla (m)	P	Peso (kg)	P	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	P	ASC (m <sup>2</sup> )	P
AST-DER (cm <sup>2</sup> )	-0,463**	0,009	0,501**	0,004	0,697**	0,000	-0,243	0,188	0,716**	0,000
AST-IZQ (cm <sup>2</sup> )	-0,471**	0,007	0,485**	0,006	0,664**	0,000	-0,217	0,241	0,685**	0,000
EM-DER (cm)	-0,302	0,099	0,374*	0,038	0,649**	0,000	-0,211	0,254	0,646**	0,000
EM-IZQ (cm)	-0,314	0,085	0,419*	0,019	0,689**	0,000	-0,168	0,367	0,687**	0,000

Fuente: Elaboración propia.

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

## Parámetros de atrofia muscular y su relación con desenlaces

Cuando se comparó la diferencia entre las medidas de ecografía muscular basales y transcurridas 72 horas ( $\Delta$  AST-DER,  $\Delta$  AST-IZQ,  $\Delta$  EM-DER,  $\Delta$  EM-IZQ), con variables de desenlace como MRC, dinamometría, PIM, PEM, días de estancia en UCI y de VM, se observaron correlaciones en su mayoría negativas débiles, no significativas estadísticamente. Las puntuaciones de MRC presentaron correlaciones positivas altas, estadísticamente significativas con las variables de fuerza de presión manual y fuerza muscular respiratoria y presentaron correlación negativa moderada con la variable días de VM.

Tabla 11: Correlaciones de medidas ecográficas y desenlaces

Variables	MRC	P	Din-DER (kg)	P	Din-IZQ (kg)	P	PIM (cmH <sub>2</sub> O)	P	PEM (cmH <sub>2</sub> O)	P	Días VM	P	Días UCI	P
$\Delta$ AST-DER (cm <sup>2</sup> )	-0,070	0,729	-0,207	0,311	-0,147	0,463	-0,249	0,210	-0,176	0,380	-0,307	0,093	-0,173	0,390
$\Delta$ AST-IZQ (cm <sup>2</sup> )	0,086	0,671	0,036	0,863	0,011	0,957	-0,088	0,664	-0,093	0,645	-0,327	0,073	-0,255	0,199
$\Delta$ EM-DER (cm)	-0,199	0,321	-0,190	0,353	-0,175	0,382	-0,109	0,587	-0,150	0,456	0,221	0,232	0,037	0,856
$\Delta$ EM-IZQ (cm)	-0,241	0,226	-0,327	0,103	-0,370	0,057	-0,187	0,349	-0,289	0,144	0,224	0,225	0,208	0,298
MRC	1	0	0,663**	0,000	0,668**	0,000	0,722**	0,000	0,665**	0,000	-0,480**	0,006	-0,239	0,229

Fuente: Elaboración propia.

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

## Comportamiento del factor de riesgo y su asociación con desenlaces

La pérdida de masa muscular significativa (>10%) observada a partir de los parámetros  $\Delta$  AST y  $\Delta$  EM se observó en 18 pacientes (expuestos) y la magnitud de la pérdida de masa muscular en estos pacientes fue:  $0,525 \pm 0,387 \text{cm}^2$  AST-DER,  $0,558 \pm 0,373 \text{cm}^2$  para AST-IZQ que representan un 13,02 y 13,31% de pérdida de masa muscular respectivamente;  $0,172 \pm 0,097 \text{cm}$  para EM-DER y  $0,186 \pm 0,108 \text{cm}$  para EM-IZQ que representan 14.73 y 16.96%. Respecto a los pacientes con atrofia se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros, en donde aquellos identificados como pacientes que conservaron más la masa muscular la pérdida relativa osciló entre el 5 y 7% (no expuestos) (Tabla 10).

Los valores promedio de fuerza muscular de extremidades observado con MRC fue similar en ambos subgrupos (Expuestos  $39,28 \pm 15,04$  VS No expuestos  $40,23 \pm 19,02$ ;  $p=0,877$ ). Al analizar la distribución de la atrofia muscular según si los pacientes eran diagnosticados con DAUCI o en ausencia de esta, se observó una tendencia central relativamente más alta en aquellos pacientes con DAUCI en todas las variables de ecografía que demostraron diferencia en AST y EM basal y transcurridas 72 horas (Tabla 10). Entre los pacientes expuestos (atrofia muscular) 38,7% presentaron el desenlace DAUCI, y 19,3% no la presentaron, mientras que, en ausencia del factor de exposición, 16,1% fueron diagnosticados con DAUCI y 25,8% no presentaron dicha condición (Tabla 11).

Por su parte, los valores de dinamometría manual fueron inferiores en el subgrupo de atrofia muscular (Dinamometría derecha: Expuestos  $12,17 \pm 9,22$  VS No expuestos  $16,85 \pm 9,97$ ;  $p=0,188$ ), (Dinamometría izquierda: Expuestos  $12,28 \pm 9,50$  VS No expuestos  $17,69 \pm 9,93$ ;  $p=0,135$ ) esto no fue estadísticamente significativo, pero, en términos clínicos una diferencia como la observada entre los subgrupos puede considerarse relevante, aunque el valor promedio en dichos subgrupos está por encima de los puntos de corte considerados para el diagnóstico de DAUCI tanto en hombres como en mujeres con dicha herramienta de evaluación (Tabla 10). Cuando el desenlace de DAUCI se observó mediante dinamometría, entre los pacientes expuestos 19,3% presentaron el desenlace y 38,7 no. En ausencia del factor de exposición 6,4% presentaron el desenlace y 35,4% no presentaron DAUCI (Tabla 11).

Por su parte, las puntuaciones de fuerza muscular respiratoria se comportaron de manera similar entre los pacientes con o sin el factor de exposición, en valores de tendencia central,

tanto las medidas de PIM y PEM indicarían DAUCI respiratoria (PIM: Expuestos  $28,83 \pm 15,09$  VS No expuestos  $27,77 \pm 15,03$ ;  $p=0,848$ ) y (PEM: No expuestos  $36,39 \pm 20,80$  VS  $38,31 \pm 21,52$ ;  $P=0,805$ ), pero, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En aquellos pacientes expuestos, se identificó que el 38,7% presentaron DAUCI respiratoria y 19,3% no presentaron dicho desenlace y en ausencia del factor de exposición la DAUCI respiratoria se identificó en 32,2% y en 9,6% dicho desenlace no se presentó.

El total de días de VMI, fue superior en los pacientes con el factor de exposición y aunque la diferencia media fue de aproximadamente 1,2 días, (Días VMI: Expuesto  $6,00 \pm 4,70$  VS No expuestos  $4,85 \pm 3,67$ ;  $p=0,468$ ), no se observó diferencia estadística significativa, aunque clínicamente, esto puede ser relevante. La estancia en UCI fue similar en ambos subgrupos (Expuestos  $10,63 \pm 5,91$  VS No expuestos  $10,55 \pm 7,75$ ;  $p=0,976$ ), esto determinó una mayor cantidad de días libres de VMI en el subgrupo de no expuestos, (Expuestos  $4,81 \pm 3,25$  VS No expuestos  $6,73 \pm 7,40$ ;  $p=0,976$ ), pero estas observaciones no fueron estadísticamente significativas.

La mortalidad a los 28 días ocurrió en 6 pacientes del total de la cohorte, esto representa un 19,3% y respecto al factor de exposición su distribución fue igual en ambos subgrupos (3 en expuestos y 3 en no expuestos), aunque, al observar la frecuencia relativa esta resulta ser mayor en el grupo de no expuestos dado el número total de pacientes en dicho subgrupo (Expuestos 16.6% (3/18) VS No expuestos 23% (3/13),  $p=0,669$ ), aunque no se observaron diferencias estadísticas significativas.

Las puntuaciones de APACHE IV y SOFA al ingreso a la UCI considerados como factores de riesgo para desenlaces (DAUCI, morbilidad e incluso el desarrollo de atrofia muscular) en términos estadísticos no demostraron diferencias, las puntuaciones de APACHE IV fueron similares (Expuestos  $35,89 \pm 15,32$  VS  $33,54 \pm 15,35$ ,  $p=0,677$ ). Por su parte, los valores de SOFA, aunque no alcanzaron el nivel de significancia estadística, clínicamente la diferencia en los valores promedio entre los expuestos y no expuestos se puede considerar significativa (Expuestos  $7,00 \pm 3,55$  VS No expuestos  $4,62 \pm 3,62$ ;  $p=0,077$ ). En relación con esto, en un análisis secundario se determinó que una puntuación de SOFA mayor a 4 puntos confería un OR de 4.50 para presentar atrofia muscular (OR: 4,50; IC del 95% 0,972 a 20,827;  $P>0,05$ ) aunque esta asociación tampoco fue estadísticamente significativa.

No se encontraron diferencias respecto al total de días que los pacientes recibieron analgesia, sedación, soporte hemodinámico, antibiótico, estatinas, bloqueo neuromuscular, corticoterapia o el promedio de eventos de hiperglucemia presentados durante la estancia en UCI. Tampoco se observaron diferencias en la proporción de pacientes que recibieron soporte transfusional o según tipo de soporte nutricional.

Tabla 12: Comparación de características entre pacientes con y sin atrofia muscular

Variables		Atrofia Muscular (n=18)	Sin Atrofia Muscular (n=13)	p
Variables que determinan el Factor de Exposición	Δ AST-DER (cm2)	0,525 ±0,387	0,207 ±0,116	0,008**
	Δ AST-IZQ (cm2)	0,558 ±0,373	0,238 ±0,187	0,008**
	Δ EM-DER (cm)	0,172 ±0,097	0,056 ±0,051	0,001**
	Δ EM-IZQ (cm)	0,186 ±0,108	0,055 ±0,029	0,000**
	Porcentaje pérdida AST-DER (%)	13,02 ±8,18	6,43 ±3,35	0,011*
	Porcentaje pérdida AST-IZQ (%)	13,31 ±8,04	7,25 ±5,28	0,025*
	Porcentaje pérdida EM-DER (%)	14,73 ±6,37	5,39 ±3,58	0,000**
Desenlace Fuerza Muscular	Porcentaje pérdida EM-IZQ (%)	16,96 ±7,99	5,73 ±2,97	0,000**
	MRC mediana (RIQ)	46 (6)	48 (0)	0,248
	Dinamometría DER (kg-F)	12,17 ±9,22	16,85 ±9,97	0,188
	Dinamometría IZQ (kg-F)	12,28 ±9,50	17,69 ±9,93	0,135
Desenlace Morbilidad	PIM (cmH2O)	28,83 ±15,09	27,77 ±15,03	0,848
	PEM (cmH2O)	36,39 ±20,80	38,31 ±21,52	0,805
	VMI (días)	6,00 ±4,70	4,85 ±3,67	0,468
Mortalidad	Días libres de VMI (días)	4,81 ±3,25	6,73 ±7,40	0,367
	Estancia UCI (días)	10,63 ±5,91	10,55 ±7,75	0,976
Factores de Riesgo	Mortalidad a 28 días (%)	16,6	23	0,669
	APACHE IV de Ingreso	35,89 ±15,32	33,54 ±15,35	0,677
	SOFA de Ingreso median (RIQ)	7 (6)	3(2,5)	0,034*
	Analgesia (días)	9,56 ±4,85	10,00 ±7,09	0,837
	Sedación (días)	5,44 ±4,72	4,23 ±4,02	0,459
	Noradrenalina (días)	4,17 ±2,48	3,92 ±4,46	0,847
	Vasopresina (días)	0,78 ±1,22	0,85 ±2,23	0,913
	Dobutamina (días)	1,33 ±1,97	2,23 ±4,11	0,424
	Antibiótico (días)	4,72 ±6,27	3,00 ±5,00	0,419
	Estatinas (días)	3,22 ±6,255	7,77 ±8,671	0,100
	Bloqueo Neuromuscular (días)	0,06 ±0,236	0,31 ±1,109	0,354
	Corticoterapia (días)	1,28 ±1,179	1,31 ±1,843	0,956
	Hiperglucemia (eventos)	14,83 ±10,562	15,31 ±9,313	0,898
	Soporte Transfusional Glóbulos Rojos (%)	55,56	61,54	0,749
	Soporte Transfusional Plaquetas (%)	16,67	15,38	0,927
	Soporte Transfusional Plasma (%)	11,11	15,38	0,737
	Nutrición Vía Oral (%)	55,56	69,23	0,457
Nutrición Enteral (%)	72,22	76,92	0,777	
Nutrición Parenteral (%)	27,78	23,08	0,777	

Fuente: Elaboración propia

\*\*Nivel de significancia <0.01 \*Nivel de significancia <0.05

### Niveles de riesgo de diferentes desenlaces según la presencia de atrofia muscular

La presencia de atrofia muscular, considerada el factor de exposición en esta cohorte se contrastó con diferentes variables de desenlace buscando determinar el grado de asociación, se encontró que la presencia de atrofia muscular confiere un riesgo 3,2 (OR 3.2 IC del 95%; 0,724 - 14,145; p>0.05) y 2,75 (OR 2,75 IC del 95%; 0,456 - 16,592; p>0.05)

veces mayor para presentar debilidad muscular de extremidades y para la prensión manual respectivamente, sin embargo, estos hallazgos no fueron significativos (Tabla 12).

Por su parte no se observó asociación con la debilidad muscular respiratoria, la VM mayor a 7 días o el desenlace mortalidad, esto debido a que dichos desenlaces se presentaron de manera similar en ambos subgrupos (atrofia, no atrofia) (Tabla 12).

Tabla 13: Riesgo de desenlaces según la presencia del factor de riesgo (atrofia muscular)

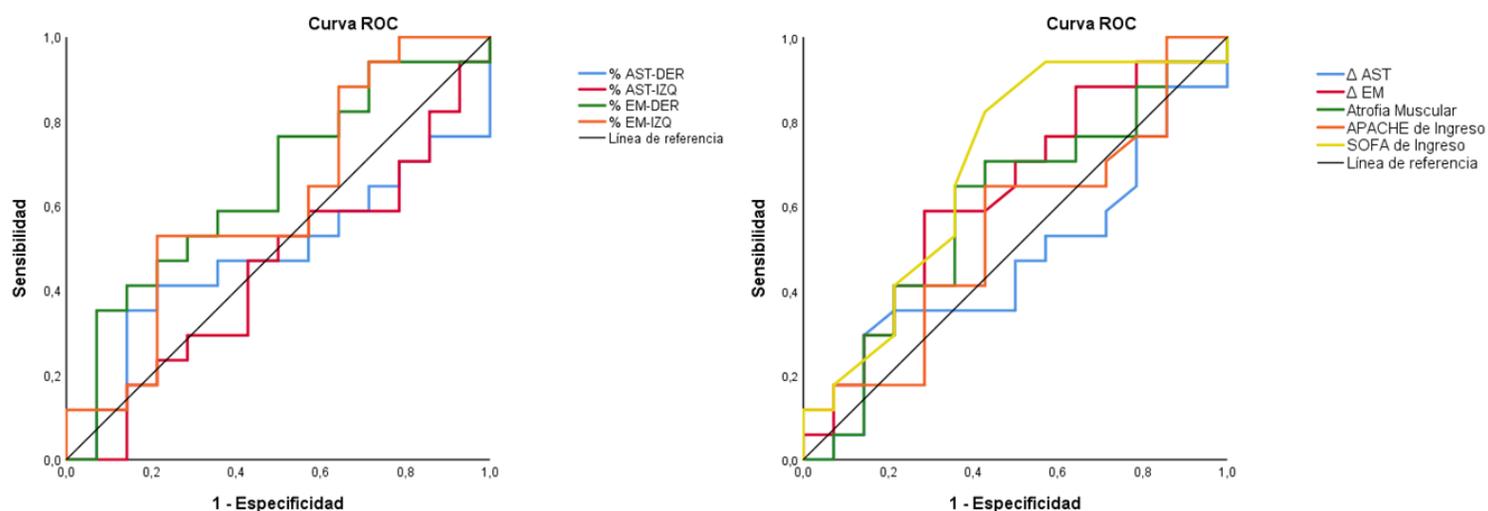
		Debilidad Muscular MRC		OR	IC del 95%	p	
		SI	NO				
Presencia de Atrofia muscular	/						
	SI	12 70,6%	6 42,9%	3,20	0,724 - 14,145	>0.05	
	NO	5 29,4%	8 57,1%				
			Debilidad muscular dinamometría				
	/						
	SI	6 75,0%	12 52,2%	2,75	0,456 - 16,592	>0.05	
	NO	2 25,0%	11 47,8%				
			Debilidad muscular respiratoria				
	/						
	SI	12 54,5%	6 66,7%	0,60	0,119 - 3,032	>0.05	
	NO	10 45,5%	3 33,3%				
			VM > 7 días				
/							
SI	4 57,1%	14 58,3%	0,95	0,174 - 5,228	>0.05		
NO	3 42,9%	10 41,7%					
		Mortalidad 28 días					
/							
SI	3 50,0%	15 60,0%	0,66	0,111 - 3,990	>0.05		
NO	3 50,0%	10 40,0%					

Fuente: Elaboración propia

Al ejecutar el análisis AUC-ROC, el rendimiento diagnóstico para DAUCI (MRC) de los parámetros de atrofia muscular analizados como porcentaje de pérdida no mostraron AUC-ROC mayores a 0,50, los parámetros de EM derecho e izquierdo tenían AUC-ROC más altos, pero, no fueron significativos. Al analizar de manera combinada las diferencias de AST y EM, se observó que  $\Delta$  EM presentaba una mejor AUC-ROC (AUC-ROC 0.628, IC del 95%; 0,427 a 0,829;  $p=0.226$ ), respecto al  $\Delta$  AST (AUC-ROC 0.462, IC del 95%; 0,254 a 0,670;  $p=0.721$ ), pero tampoco fue significativo. Al contrastar estas variables como una sola (valor global de atrofia muscular) no se observó un rendimiento diagnóstico significativo para DAUCI (MRC) (Figura 9, Tabla 13).

Respecto a los valores de APACHE IV y SOFA al ingreso, aunque no se observaron rendimientos significativos, la puntuación de SOFA presentó el valor AUC-ROC más alto entre los parámetros analizados (AUC-ROC 0.691, IC del 95%; 0,495 a 0,888;  $p=0.071$ ) (Figura 9, Tabla 13).

Figura 11: Análisis AUC-ROC de parámetros ecográficos, atrofia muscular, SOFA y APACHE para capacidad predictiva de DAUCI con MRC



Fuente: Elaboración propia

Tabla 14: Análisis AUC-ROC Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (MRC)

Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (MRC)				
Variables	AUC-ROC	EE	IC del 95%	p
%AST-DER	0,479	0,107	0,270 a 0,688	0,843
%AST-IZQ	0,445	0,105	0,239 a 0,652	0,606
%EM-DER	0,647	0,101	0,449 a 0,846	0,165
%EM-IZQ	0,609	0,105	0,403 a 0,816	0,302
Δ AST (cm2)	0,462	0,106	0,254 a 0,670	0,721
Δ EM (cm)	0,628	0,103	0,427 a 0,829	0,226
Atrofia Muscular	0,588	0,106	0,380 a 0,796	0,405
APACHE de Ingreso	0,540	0,107	0,331 a ,749	0,706
SOFA de Ingreso	0,691	0,100	0,495 a 0,888	0,071

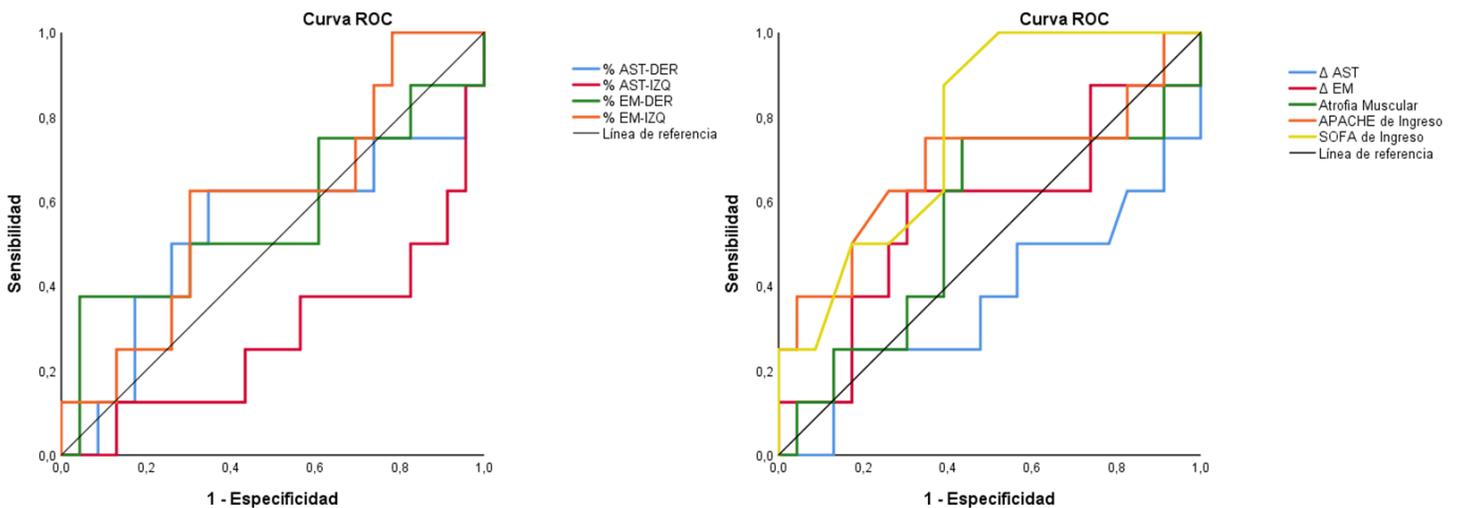
Fuente: Elaboración propia

Cuando se analizaron las variables de ecografía, SOFA y APACHE para describir la debilidad muscular observada mediante dinamometría manual, las variables de porcentaje de pérdida de AST y  $\Delta$  AST presentaron rendimientos diagnósticos inferiores a 0.50. El porcentaje de pérdida de EM derecho e izquierdo presentaron un mejor rendimiento, aunque no fueron estadísticamente significativas. La variable  $\Delta$  EM presentó un AUC-ROC de 0,576 (AUC-ROC 0,576, IC del 95%; 0,322 a 0,830;  $p=0,527$ ) (Figura 8, Tabla 14).

La variable atrofia muscular y APACHE, aunque presentaron un rendimiento mayor a 0.50, estas no fueron significativas (AUC-ROC 0,549, IC del 95%; 0,298 a 0,800;  $p=0,527$ ) y

(AUC-ROC 0,685, IC del 95%; 0,434 a 0,935;  $p=0,125$ ). En lo que respecta a la puntuación de SOFA, fue la única que presentó un rendimiento diagnóstico significativo con una AUC-ROC de 0,772 (AUC-ROC 0,772, IC del 95%; 0,601 a 0,942;  $p=0,024$ ), en donde el punto de corte con mejor rendimiento para el diagnóstico de DAUCI de presión manual fue SOFA >4 punto con una sensibilidad de 0,875 y especificidad de 0,609 (Figura 8, Tabla 14).

Figura 12: Análisis AUC-ROC de parámetros ecográficos, atrofia muscular, SOFA y APACHE para capacidad predictiva de DAUCI con Dinamometría



Fuente: Elaboración propia

Tabla 15: Análisis AUC-ROC Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (Dinamometría)

Rendimiento Diagnóstico para DAUCI (Dinamometría)				
Variables	AUC-ROC	EE	IC del 95%	p
% AST-DER	0,533	0,135	0,269 a 0,797	0,786
%AST-IZQ	0,277	0,115	0,053 a 0,502	0,064
% EM-DER	0,565	0,135	0,300 a 0,830	0,588
%EM-IZQ	0,598	0,118	0,367 a 0,829	0,416
Δ AST (cm <sup>2</sup> )	0,367	0,127	0,118 a 0,615	0,269
Δ EM (cm)	0,576	0,130	0,322 a 0,830	0,527
Atrofia Muscular	0,549	0,128	0,298 a 0,800	0,685
APACHE de Ingreso	0,685	0,128	0,434 a 0,935	0,125
SOFA de Ingreso	0,772	0,087	0,601 a 0,942	0,024*

Fuente: Elaboración propia

### Factores de riesgo y su asociación con el factor de exposición

Se dicotomizaron variables cuantificadas en días con base en puntos de corte previamente estudiados (121), en relación con esto, se observó que el uso de sedación mayor a dos días, el uso de fármacos vasopresores por más de 3 días y una puntuación de SOFA mayor a 4 a la admisión a UCI se asoció con el riesgo de presentar atrofia muscular en las primeras 72 horas (AST o EM >10%), con OR de 3,000 (OR: 3,000; IC del 95%; 0,632 - 14,232;

p>0.05) 4,083 (OR: 4,085; IC del 95%; 0,861 - 19,371; p>0.05) y 4,500 (OR: 4,500; IC del 95%; 0,972 - 20,827; p>0.05) respectivamente, no obstante, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas (Tabla 15).

Por su parte, el uso de corticosteroides por más de 3 días o la presencia de hiperglucemia por más de tres días con eventos que podían ser intermitentes o continuos, no se asociaron con la presencia de atrofia muscular. No obstante, se debe mencionar que el número de pacientes fue bajo y el tiempo de tratamiento con esteroides fue corto. Por su parte, todos los pacientes recibieron manejo temprano con insulina, y cada vez que se observaron glucometrías mayores a 160-180mg/dl se hicieron los ajustes pertinentes y esto permitía en la mayoría de los casos que los pacientes tuvieran glucemias menores a 150mg/dl (Tabla 15).

Se consideró como factor de riesgo el uso de fármacos de bloqueo neuromuscular, pese a esto, solo dos pacientes presentaron dicho factor y la duración de este fue uno y cuatro días respectivamente. Este se considera factor de riesgo cuando se usa por dos o más días. El paciente que recibió esta terapia por cuatro días presentó atrofia muscular, debilidad y falleció antes de los 28 días.

Tabla 16: Riesgo de atrofia muscular según la presencia de diferentes factores de riesgos

Factor de Riesgo	Atrofia muscular		OR	IC del 95%	p	
	I	SI				NO
Sedación >2 días	SI	14 77,8%	7 53,8%	3,000	0,632 - 14,232	>0.05
	NO	5 29,4%	6 46,2%			
Vasopresores >3 días	SI	14 77,8%	6 46,2%	4,083	0,861 - 19,371	>0.05
	NO	4 22,2%	7 53,8%			
Corticoesteroides >3 días	SI	4 22,2%	3 23,1%	0,952	0,174 - 5,228	>0.05
	NO	14 77,8%	10 76,9%			
Hiperglucemia > 3 días	SI	11 61,1%	9 69,2%	0,698	0,154 - 3,167	>0.05
	NO	7 38,9%	4 30,8%			
SOFA >4	SI	12 66,7%	4 30,8%	4,500	0,972 - 20,827	>0.05
	NO	6 33,3%	9 69,2%			

Fuente: Elaboración propia

## Factores de riesgo y su asociación con desenlaces

Respecto a la presencia de Debilidad Muscular (MRC), todos los factores de riesgo presentaron una asociación mayor a 1, pero, ninguna de estas observaciones fue estadísticamente significativa (Tabla 16).

Tabla 17: Riesgo de DAUCI-MRC según la presencia de diferentes factores de riesgos

Factor de Riesgo	Debilidad Muscular MRC		OR	IC del 95%	p	
	/	SI				NO
Sedación >2 días	SI	12 70,6%	9 64,3%	1,333	0,294 - 6,043	>0.05
	NO	5 29,4%	5 35,7%			
Vasopresores >3 días	SI	7 87,5%	13 56,5%	5,385	0,567 - 51,172	>0.05
	NO	1 12,5%	10 43,5%			
Corticoesteroides >3 días	SI	3 37,5%	4 17,4%	2,850	0,475 - 17,104	>0.05
	NO	5 62,5%	19 82,6%			
Hiperglucemia > 3 días	SI	11 64,7%	9 64,3%	1,019	0,232 - 4,466	>0.05
	NO	6 35,3%	5 35,7%			
SOFA >4	SI	11 64,7%	5 35,7%	3,300	0,753 - 14,468	>0.05
	NO	6 35,3%	9 64,3%			

Fuente: Elaboración propia

En relación con la debilidad muscular observada con dinamometría, se encontró que los principales factores de riesgo no presentan asociación con este desenlace, aunque, al analizar el SOFA, se observó que una puntuación mayor a 4 puntos confiere un riesgo 10,88 veces mayor para presentar DAUCI cuando esta se mide con dinamometría (OR: 10,889; IC del 95%; 1,140 - 103,97;  $p < 0.05$ ), este hallazgo fue estadísticamente significativa (Tabla 17).

Tabla 18: Riesgo de DAUCI-Dinamometría según la presencia de diferentes factores de riesgos

Factor de Riesgo	Debilidad Muscular Dinamometría		OR	IC del 95%	p	
	/	SI				NO
Sedación >2 días	SI	6 75,0%	15 65,2%	1,600	0,260 - 9,834	>0.05
	NO	2 25,0%	8 34,8%			
Vasopresores >3 días	SI	7 87,5%	13 56,5%	5,385	0,567 - 51,172	>0.05
	NO	1 12,5%	10 43,5%			
Corticoesteroides >3 días	SI	3 37,5%	4 17,4%	2,850	0,475 - 17,104	>0.05
	NO	5	19			

		62,5%	82,6%			
<b>Hiperglucemia &gt; 3 días</b>	<b>SI</b>	5 62,5%	15 65,2%	0,889	0,168 - 4,716	>0.05
	<b>NO</b>	3 37,5%	8 34,8%			
<b>SOFA &gt;4</b>	<b>SI</b>	7 87,5%	9 39,1%	10,889	1,140 - 103,97	<0.05*
	<b>NO</b>	1 12,5%	14 60,9%			

Fuente: Elaboración propia

Respecto a la debilidad muscular respiratoria, se encontró que la sedación y el uso de vasopresores confiere mayor riesgo, (OR: 2,133; IC del 95%; 0,424 - 10,729;  $p>0.05$ ) y (OR: 3,333; IC del 95%; 0,663 - 16,764;  $p>0.05$ ) respectivamente, aunque, estas observaciones tampoco fueron estadísticamente significativas. Los corticosteroides, la hiperglucemia y la puntuación de SOFA no se asociaron significativamente con la presencia de DAUCI respiratoria (Tabla 18).

Tabla 19: Riesgo de DAUCI Respiratoria según la presencia de diferentes factores de riesgos

Factor de Riesgo	Debilidad Muscular Respiratoria		OR	IC del 95%	p	
	/	NO				
<b>Sedación &gt;2 días</b>	<b>SI</b>	16 72,7%	5 55,6%	2,133	0,424 - 10,729	>0.05
	<b>NO</b>	6 27,3%	4 44,4%			
<b>Vasopresores &gt;3 días</b>	<b>SI</b>	16 72,7%	4 44,4%	3,333	0,663 - 16,764	>0.05
	<b>NO</b>	6 27,3%	5 55,6%			
<b>Corticoesteroides &gt;3 días</b>	<b>SI</b>	4 18,2%	3 33,3%	0,444	0,077 - 2,581	>0.05
	<b>NO</b>	18 81,8%	6 66,7%			
<b>Hiperglucemia &gt; 3 días</b>	<b>SI</b>	14 63,6%	6 66,7%	0,875	0,170 - 4,491	>0.05
	<b>NO</b>	8 36,4%	3 33,3%			
<b>SOFA &gt;4</b>	<b>SI</b>	10 45,5%	6 66,7%	0,417	0,082 - 2,106	>0.05
	<b>NO</b>	12 54,5%	3 33,3%			

Fuente: Elaboración propia

## 10. Discusión

El objetivo de este estudio fue determinar si los parámetros de atrofia muscular mediante ecografía predecían tempranamente la debilidad muscular, morbilidad o mortalidad a 28 días en pacientes de UCI, hasta donde se ha explorado, no se ha realizado ningún estudio en Colombia con dicho propósito.

Los principales hallazgos en este estudio son: **1)** La evaluación por ultrasonido del músculo recto femoral del cuádriceps tiene una buena confiabilidad intra e interobservador realizada por clínicos de la UCI con entrenamiento relativamente corto (fisioterapeuta o intensivista) y constituye un método preciso para diagnosticar y monitorear la atrofia muscular aguda en pacientes críticos.

**2)** La masa muscular en pacientes críticamente enfermos en un periodo de tiempo relativamente temprano (72 horas) disminuyó consistentemente entre 5,39 a 16,96%, se observó atrofia muscular en la totalidad de la cohorte, pero, en el 58% del total de pacientes, la atrofia muscular medida con los parámetros de ecografía muscular AST y EM superó el umbral del 10%.

**3)** Un valor superior al 10% de pérdida de masa muscular mediante ecografía (AST o EM) en las primeras 72 horas de manejo en UCI podría aumentar la probabilidad de desarrollar DAUCI, de hecho, la presencia de atrofia muscular supone un riesgo 3.2 veces mayor de DAUCI y 2,75 veces mayor para debilidad para la prensión manual.

**4)** Las medidas de atrofia muscular mediante ecografía analizadas en esta cohorte no presentaron asociaciones significativas con las principales medidas de desenlace. Esto probablemente porque las características de la cohorte fueron similares tanto para aquellos considerados con o sin atrofia muscular.

**5)** Hasta donde se ha explorado, ningún estudio en UCI ha utilizado como punto de corte una reducción mayor a 10% en AST o EM para indicar atrofia muscular significativa en las primeras 72 horas. En este estudio, la incidencia de atrofia muscular significativa tempranamente fue del 58%, similar a lo reportado previamente por Bloch et al. 2013; Bloch et al. 2015 & Hrdy et al 2023 (122–124), pero en esta cohorte se identificó dicha incidencia con una pérdida de masa muscular de manera acelerada en las primeras 72 horas en UCI.

La atrofia muscular observada mediante EM y/o AST del recto anterior fue de aproximadamente 1.79 a 5% día, esto es preocupante en nuestro contexto, pues en

estudios recientemente recopilados en la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Fazzini et al. (2023) se demostró que la pérdida de masa muscular por día puede ser de aproximadamente un 2%, no parece existir factores particulares que expliquen este hallazgo más allá de una edad promedio mayor y pacientes con dos o más comorbilidades, aunque al inicio del seguimiento los valores de AST y EM en este estudio eran similares a los reportados en sanos incluso en estudios realizados en lugares diferentes al nuestro (78,125).

En este estudio se identificó atrofia muscular a pesar de la rehabilitación habitual (fisioterapia integral, movilización temprana guiada por puntuaciones objetivas como IMS y CPAx, prescripción de ejercicio, terapia ocupacional (una a tres veces día)). La disminución de la contractilidad y la pérdida de masa muscular pueden producirse de forma independiente; por lo tanto, la atrofia muscular en UCI y la DAUCI no deben interpretarse como sinónimos o intercambiables (17,126). Aunque el primero se puede considerar precursor de este último. Respecto a esto, los estudios fisiológicos y clínicos de la pérdida de masa muscular y miopatía que explican el desarrollo de DAUCI han descrito cuatro posibles eventos causales que, aunque no pueden ser detallados de manera específica con ecografía, pueden sugerir su inicio (127).

Dichos mecanismos que conducen a DAUCI corresponden a: atrofia grave con pérdida de fibras musculares de tipo I y tipo II, pérdida preferencial de filamentos de miosina, desorganización de sarcómeros y alteración de la excitabilidad de las células musculares (127). Ochala et al; (2008) en biopsias de tibial anterior y vasto lateral de pacientes con miopatía debida a enfermedad crítica encontraron reducciones de hasta el 70% en AST en fibras que expresan la isoforma de cadena pesada de miosina tipo I (MyHC-I) y reducciones del 75% en la isoforma MyHC-II. Simultáneamente con la pérdida preferencial de miosina, se ha observado una reducción en la relación miosina/actina en la atrofia muscular (128).

Larsson et al (2000), encontraron que el patrón de estriación cruzada de músculos esqueléticos se pierde en la mayoría de los pacientes de la UCI y esto condiciona sarcómeros con una disposición menos organizada, esto se asocia con una menor producción de fuerza muscular. Por otro lado, la pérdida de filamentos gruesos (miosina) se ha asociado con cambios en la sensibilidad al calcio (ion importante en el reclutamiento de puentes cruzados) (129).

Nuestros hallazgos sobre la reducción de la masa muscular coincidieron parcialmente con lo descrito en otros estudios en poblaciones en estado crítico, aunque pocas investigaciones han evaluado la pérdida de masa muscular a las 72 horas. Parry et al (2015), realizaron medidas seriadas al ingreso, 3, 7 y 10 días en 22 pacientes críticamente enfermos que recibían VMI (17). En las primeras 72 horas el porcentaje de pérdida de masa muscular promedio en las variables AST y EM oscilo entre 0.2 a 9%, mientras que en este estudio la reducción de la masa muscular fue de 5,39 a 16,96%; sin embargo, la edad y las puntuaciones de APACHE fueron menores respecto a lo observado en nuestra cohorte,  $56 \pm 18$  años y  $23 \pm 8$  respectivamente.

Esta última observación es relevante debido a que entre los factores de riesgo para presentar miopatía en UCI se ha considerado que la edad y la severidad de la patología son determinantes de la pérdida de masa muscular (52).

La magnitud de la pérdida de masa muscular referida previamente puede estar dentro de los valores que se han reportado para seguimientos más tardíos. Cuando se ha analizado la reducción de la masa muscular al séptimo día se ha descrito disminución del EM del 5,9 a 24,9% y AST de 12,1 a 23,2% respecto al valor basal (130,131), esto supone una gran proporción de la atrofia muscular de manera temprana. Pese a esto, se ha planteado que el séptimo día puede ser el mejor momento para evaluar el desgaste muscular, ese día podría representar el desgaste muscular acumulado (61). De este modo, una atención especial puede beneficiar a los pacientes con pérdida muscular y dirigir una terapia más agresiva con estrategias nutricionales y de rehabilitación para atenuar este problema (61,132,133).

Respecto a esta última observación se difiere, pues en nuestra cohorte, la magnitud de la atrofia muscular fue considerablemente alta en las primeras 72 horas, además las primeras horas del manejo de un paciente crítico parecen ser cruciales (134). De hecho, la pérdida de masa muscular puede ser atenuada con estrategias implementadas inmediatamente cuando los pacientes ingresan a la UCI. Iwatsu et al. (2017), emplearon estimulación eléctrica neuromuscular para prevenir la proteólisis muscular en pacientes en postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular que requerían VM. Aunque en el grupo de electroestimulación y el control se presentó un alto grado de proteólisis muscular medido con 3-metil-histidina/creatina, esta se atenuó más rápidamente en los pacientes que recibieron la intervención, además la debilidad muscular fue menor en dicho grupo (135).

En relación con lo anterior, en las primeras 72 horas, las variables clínicas y paraclínicas demostraron mejoría y estas observaciones fueron significativas en términos clínicos y estadísticos, no obstante, la atrofia muscular fue alta y según lo observado en otras publicaciones, la pérdida de la masa muscular continua a pesar de superar la fase más aguda de una enfermedad crítica (132,136).

Fazzini et al en una revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente (2023) de estudios metodológicamente similares al nuestro, reportó hasta un 24,5 a 29,4% de pérdida de masa muscular medido con EM y AST respectivamente a los 14 días de seguimiento en la UCI (132). Se ha reportado que transcurridos 20 días se puede perder hasta aproximadamente el 45% de la masa muscular del recto femoral (19,136).

Esta pérdida de masa muscular en la fase inicial o aguda, puede ser explicada por un estado catabólico mayor en donde la liberación de hormonas como noradrenalina, cortisol y glucagón, aumentan la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la movilización de ácidos grasos libres y la proteólisis muscular (137,138), esta fase ocurre en la enfermedad crítica como una estrategia para aumentar la disponibilidad energética. En consecuencia, las hormonas anabólicas efectoras disminuyen, y que junto con la inmovilización pueden explicar la atrofia muscular que podría contribuir a la debilidad de “origen miogénico”. Al final esta pérdida de masa muscular se debe al desequilibrio del balance proteico, con una síntesis reducida y una degradación acelerada por los sistemas proteolíticos más activados como el sistema ubiquitina proteosoma (65,68,139).

Se ha descrito que los mecanismos subyacentes a las alteraciones musculares pueden variar con el tiempo. A las pocas horas del inicio de la enfermedad crítica 72 a 96 horas, estudios de conducción nerviosa revelan amplitudes motoras y sensoriales reducidas (140,140).

Las puntuaciones de SOFA y APACHE IV fueron bajas y predecían una mortalidad de aproximadamente 10%, lo cual suponía una severidad leve a moderada de la patología, y esto también fue evidente en variables que generalmente se asocian con desenlaces en pacientes críticos tales como hemoglobina, creatinina, albúmina e INR al ingreso; variables que en valores promedio no mostraron descompensación aguda severa. De hecho, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticas significativas en dichas variables entre los pacientes en los que se consideró con o sin el factor de exposición (atrofia muscular >10%), a excepción de SOFA, donde se puede asegurar que existe una diferencia clínica

significativa, es decir, hubo una mayor puntuación de SOFA en aquellos con atrofia muscular.

Esto último, es consistente con lo observado por Mueller et al. (2016) (59), Witteveen et al. (2017) (34) y Xie et al. (2020) (12) donde en aquellos pacientes con disminución de la masa muscular en las primeras horas de manejo en UCI, las puntuaciones de SOFA eran mayores. Aunque, los valores de tendencia central reportados por Mueller et al. fueron relativamente más bajos a los observados en este estudio (2 a 4 puntos VS 4 a 9 puntos).

Se ha descrito que los pacientes con falla orgánica perdieron masa muscular de forma temprana y que la pérdida fue más grave en comparación con los pacientes con menor compromiso (menores puntuaciones de severidad) (141). En pacientes con sepsis y choque séptico, se ha informado que los cambios en AST del recto femoral fueron significativamente mayores especialmente en pacientes con VMI (131). Lo cual se confirma en nuestro estudio, la proporción de pacientes con sepsis o choque séptico representó el 35,4% que en su totalidad presentaron atrofia muscular.

En relación con esto, en un análisis secundario se determinó que una puntuación de SOFA mayor a 4 puntos confería un OR de 4.50 para presentar atrofia muscular (OR: 4,50; IC del 95% 0,972 a 20,827;  $P > 0,05$ ) aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. Por su parte, se observó que cuando la puntuación de SOFA era mayor a 4 confería un riesgo 3,30 veces mayor de DAUCI MRC y 10,88 veces de desarrollar DAUCI de presión manual y esta última asociación fue estadísticamente significativa. Zhang et al. (2021) indican que, aunque los parámetros musculares tienen eficiencia diagnóstica para DAUCI, parece que las puntuaciones de SOFA y APACHE al ingreso tiene mejor capacidad predictiva y sugieren que podría no ser necesario empelar medidas de deterioro muscular (19). A pesar de ello, según informes anteriores, las puntuaciones SOFA y APACHE II por sí solas no presentan suficiente eficacia diagnóstica (142,143).

La atrofia muscular no se correlacionó de manera significativa con desenlaces como la DAUCI de extremidades, debilidad para la presión manual, debilidad muscular respiratoria, VM prolongada o estancia en UCI. La DAUCI se presentó en el 54.8% de la cohorte, la debilidad para la presión manual en el 25,8%, la debilidad muscular respiratoria en el 70,9% y la VM se consideró prolongada (>7 días) en el 22,5%. Estos hallazgos son consistentes con lo observado en otros estudios, donde las cifras de DAUCI que se han descrito oscilan entre el 25 al 31% en UCI médica y 56 al 74% en UCI quirúrgica, este

trabajo fue desarrollado en una UCI polivalente donde la proporción de pacientes quirúrgicos inscritos en esta cohorte fue cercana al 70% (19,21,66).

La presencia de atrofia muscular demostró un riesgo considerable clínicamente para la presencia de debilidad muscular medida con MRC y con dinamometría, un riesgo 3.20 y 2.75 veces mayor. Otro aspecto, es que, aunque la presencia de atrofia muscular se presentó en toda la cohorte, en algunos pacientes la magnitud de esta fue menor, y se observó de manera temprana (primeras 72 horas), es probable que un seguimiento a cinco o siete días revele una mayor pérdida de masa muscular y esto tenga mayor asociación con los desenlaces registrados en esta cohorte como se ha descrito en otros estudios (61,144,145). La magnitud de la pérdida de masa muscular no se asoció con la prolongación de la VM, estancia en UCI o mortalidad en esta cohorte.

Al contrastar con la evidencia previamente reportada, se encontró que en estudios como el de Nakanishi et al. tampoco demostraron que la atrofia muscular medida con EM y AST del cuádriceps y bíceps braquial pudiera predecir la mortalidad intrahospitalaria cuando dicha medida de alteración muscular se determinaba al tercer día de manejo en la UCI. No obstante, las observaciones de atrofia del bíceps braquial al quinto y séptimo día mostraron mayor asociación con la mortalidad intrahospitalaria (144). Por su parte, Dusseaux et al. (2019) en un estudio retrospectivo donde analizaron 25 pacientes, no encontraron que las alteraciones en músculos paravertebrales se asociaron con mortalidad (145).

Ninguna variable de ecografía de las analizadas demostró un rendimiento diagnóstico para la predecir la DAUCI MRC. Las variables % EM-DER, % EM-IZQ,  $\Delta$  EM, y SOFA demostraron un mejor rendimiento con AUC-ROC mayor a 0,60, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. Cuando la debilidad muscular se describió con dinamometría, se encontró que la variable SOFA al ingreso tenía un mayor rendimiento diagnóstico y esto fue estadísticamente significativo, en relación con esto, previamente se han confirmado muchos factores predictivos de la aparición de DAUCI, y puntuaciones como SOFA y APACHE pueden considerarse como indicadores de múltiples factores de alto riesgo integrados (88,142). Estudios como los de Wieske et al (2014) y Witteveen et al (2020) indicaron que las puntuaciones SOFA o APACHE por sí solas no presentaron una eficacia diagnóstica suficiente (143,146), por lo que este hallazgo necesita una mayor validación en consideración del tamaño limitado de la muestra en el presente estudio.

Se han descrito diversos factores de riesgo que facilitan la presencia de DAUCI, en el metaanálisis realizado por Yang et al. (2018) se demostró que las puntuaciones de APACHE (OR; 1,05; IC del 95%; 1,01-1,10), bloqueo neuromuscular (OR; 2,03; IC del 95%; 1,22-3,40) y antibióticos de tipo aminoglucósido (OR; 2,27; IC del 95%; 1,07-4,81) se asociaron significativamente con DAUCI. Y destacaron que otros factores de riesgo, como: sexo femenino, insuficiencia orgánica múltiple, trastornos electrolíticos, hiperglucemia, hiperosmolaridad, nivel alto de lactato, duración de la VM, nutrición parenteral y el uso de norepinefrina, también fueron significativos en los análisis multivariados efectuados en los estudios incluidos (121). Algunos de estos fueron analizados en este estudio bajo el supuesto de que dichos factores de riesgo con asociaciones demostradas para DAUCI también podrían contribuir a la pérdida de masa muscular.

Respecto a esto último, se identificó que la sedación mayor a dos días y vasopresores por más de tres días resultaban en un riesgo 3 y 4 veces mayor respectivamente para el desarrollo de atrofia muscular, esto se considera relevante en términos clínicos, pero, no fue significativo bajo los supuestos estadísticos. Cuando estos factores se contrastaron con la presencia de DAUCI, todos los factores (sedación mayor a dos días, vasopresores, corticoesteroides e hiperglucemia por más de tres días y SOFA mayor a 4) tenían OR mayores a 1, de hecho, el uso de vasopresores confería un riesgo 5,3 veces mayor de DAUCI medido por MRC, pero nuevamente ninguna de estas observaciones fue significativa.

Los hallazgos fueron similares cuando la DAUCI fue evidenciada con dinamometría, sin embargo, como se había comentado previamente, se encontró que un SOFA mayor a 4 puntos confería un riesgo 10,88 veces mayor de DAUCI de presión manual, esta observación fue significativa. Esto es relevante y supone que un paciente con puntuaciones de severidad moderadas a altas como un SOFA mayor a 4 puntos, se asociaría con la presencia de DAUCI de presión manual, aunque esto parece no estar muy claro, Ali et al. (2008) demostraron que tanto la fuerza de presión manual como las mediciones de MRC se asocian de forma independiente con desenlaces y que un alto nivel de severidad de la enfermedad suponía un mayor riesgo de DAUCI especialmente la medida con dinamometría (18). Los hallazgos de Lee et al. 2012, no encontraron asociación con desenlaces o con la severidad de la patología (91).

En lo que respecta a la debilidad muscular respiratoria, los factores con mayor asociación también fueron la sedación por más de dos días y vasopresores por más de tres días.

En lo que respecta a la asociación entre los sedantes y la debilidad puede ser indirecta, ya que es difícil separar los efectos de los sedantes de los de la inmovilidad inducida por la sedación y el reposo en cama (147). Se cree que la sedación continua tiene un efecto más pronunciado sobre la atrofia y la debilidad muscular que cuando un paciente está consciente pero inmóvil en ausencia de sedación (69,148).

Se ha informado que el uso de vasopresores como norepinefrina se correlacionó significativamente con DAUCI, aunque los mecanismos desencadenantes parecen no ser claros y en los estudios en los que se ha informado, no se discuten a profundidad dichos hallazgos (149,150). En este estudio, se observó que el uso de vasopresores supone un riesgo 5 veces mayor para desarrollo de DAUCI de extremidades y de prensión manual y 3,3 para DAUCI respiratoria. Una explicación que hasta donde se ha explorado parece no se ha reportado, podría estar relacionada con los criterios de seguridad incluidos en protocolos o en la práctica habitual para la movilización, rehabilitación y liberación de la VM donde muchas veces ese tipo de actividades se contraindican en presencia de dichos fármacos, situación que no se puede confirmar con los datos analizados en esta cohorte.

Se pueden destacar como aspectos fuertes en este estudio: 1) se incluyeron pacientes sin pérdida muscular iatrogénica, lo que nos permite observar la tendencia de la pérdida muscular durante la estancia en la UCI, partiendo del estado muscular habitual de un paciente. 2) Se identificó la utilidad de la ecografía como herramienta para el seguimiento temprano de la pérdida de masa muscular. 3) Se realizaron diferentes medidas para determinar la debilidad muscular, que incluía medidas de fuerza muscular respiratoria y dinamometría como medidas más objetivas de la DAUCI.

Estos hallazgos pueden contribuir para el uso de la ecografía en pacientes críticos con pérdida muscular, no sólo porque reconoce a los pacientes con un componente de alteración muscular, sino también porque logra discriminar a los pacientes más graves que están en mayor riesgo de evolución desfavorable. Así, el uso de ecografía puede proporcionar un seguimiento objetivo de los pacientes críticos en términos de la rehabilitación, para los que otras herramientas son difíciles de aplicar en fases agudas especialmente para analizar la estructura y función muscular.

## 11. Limitaciones

Se deben señalar varias limitaciones a la hora de interpretar los hallazgos reportados en este trabajo. **1)** Se trata de un estudio de un solo centro con un tamaño de muestra pequeño, por lo que la potencia, la precisión y la validez externa son limitadas. **2)** El resultado puede no ser generalizable a otros grupos musculares, ya que sólo se evaluó el músculo cuádriceps. Sin embargo, el cuádriceps es el músculo más estudiado en la población de la UCI, ya que es un músculo importante antigravitatorio, que soporta peso y está asociado con los resultados de la función física (151). También es fácilmente accesible en decúbito supino y se ha descrito que tiene una excelente asociación con la masa muscular de todo el cuerpo (152).

**3)** No se contó con datos nutricionales más allá de determinar el tipo de nutrición que recibían durante la estancia en UCI, razón por la cual no se puede determinar la asociación entre el soporte nutricional y el estado muscular. **4)** No se incluyeron medidas de biomarcadores que puedan indicar el estado fisiológico/fisiopatológico de la atrofia muscular a nivel sistémico. **5)** La presencia de muchos factores de confusión, edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidades, factores de riesgo propiamente dichos, pueden afectar tanto al grosor muscular como a los resultados; pero, no pudimos realizar un análisis estadístico óptimo para ajustarlos debido al número limitado de eventos.

**6)** La inclusión de otras mediciones derivadas de la ecografía, como la ecogenicidad y el ángulo de penación, puede proporcionar información adicional sobre la salud muscular en la enfermedad crítica; esto estaba fuera del alcance de este estudio, hecho que no necesariamente invalida los hallazgos aquí presentados. **7)** Finalmente, no se analizó el impacto de la pérdida de masa muscular con medidas relacionadas con capacidad física y/o funcionalidad en la UCI o al egreso (IMS, PERME, PFIT-s, CPAx, caminata de 6 minutos).

## 12. Conclusiones

- ✓ Se observó que los pacientes críticamente enfermos de esta cohorte presentaron una consistente pérdida de la masa muscular en un periodo relativamente temprano.
- ✓ La pérdida de masa muscular en este estudio osciló entre 1.78 a 5% día, lo cual es substancialmente mayor a lo reportado recientemente, hasta el momento no se puede demostrar las razones para estos hallazgos.
- ✓ En esta cohorte no se identificó la asociación entre la atrofia muscular observada tempranamente y la mortalidad a 28 días.
- ✓ La presencia de atrofia muscular en las primeras 72 horas de manejo se puede considerar indicador temprano para el diagnóstico de DAUCI de extremidades y prensión manual, pero no para debilidad muscular respiratoria.
- ✓ Factores de riesgo previamente demostrados para DAUCI también confieren riesgo clínico para mayor deterioro de la masa muscular observada mediante ecografía, aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

## **13. Recomendaciones e implicaciones para la práctica clínica**

El uso e implementación de ecografía enfocada al paciente críticamente enfermo se han expandido significativamente durante la última década y media (153). En particular, su aplicación relativamente rápida y a la cabecera del paciente, con resultados que pueden ser interpretados inmediatamente y además permiten seguimiento longitudinal sin exponer a ningún riesgo al paciente, lo ha convertido en una opción potencial en situaciones en las que la investigación radiológica formal puede retrasar el diagnóstico o no necesariamente está disponible (153). En esta investigación, se sugiere que la pérdida de masa muscular mediante ecografía puede ser realizada por personal no radiólogo y personal no médico donde se identificó confiabilidad inter e intraevaluador entre sustancial a casi perfecta.

En particular, el uso de ecografía por parte de fisioterapeutas en la UCI se ha explorado en particular para la valoración a nivel pulmonar con el objetivo de identificar problemas o patologías susceptibles de tratamientos desde fisioterapia más allá del tratamiento guiado por hallazgos radiológicos y semiología torácica. La investigación en torno a este tema ha indicado que el ultrasonido pulmonar mejora la precisión diagnóstica y sugieren que podría hacer que las intervenciones de fisioterapia sean más específicas y efectivas (154,155).

A pesar de esto, se ha identificado la falta de estándares de capacitación específicos. Se han reportado ocho programas internacionales de formación en ecografía para el entorno de la UCI centrados principalmente en médicos y radiólogos, sin incluir la ecografía para fisioterapeutas (94,156). La capacitación en ultrasonido para fisioterapeutas de cuidados intensivos se ha llevado a cabo previamente (94); sin embargo, en Colombia no existe un entrenamiento formal sobre la evaluación de la masa o función muscular o el uso de ecografía desde fisioterapia en el paciente críticamente enfermo. Este trabajo, destaca la necesidad de que el personal de fisioterapia adquiera competencias en la evaluación con ecografía y la metodología de entrenamiento utilizada en esta investigación puede ser empleada para la creación de programas formales y no formales de capacitación.

Se identificó una consistente pérdida de masa muscular en esta cohorte de pacientes, de hecho, mayor a lo reportado previamente, aún cuando las estrategias de rehabilitación y nutrición se habían implementado. Este hallazgo es relevante y se debe evaluar con un

mayor número de pacientes y en la medida de lo posible en otras regiones y UCI con otros enfoques de manejo integral del paciente crítico.

Esta investigación se considera pionera en el ámbito de fisioterapia y las ciencias fisiológicas enfocadas al paciente críticamente enfermo en nuestro contexto, se destaca la necesidad de implementar estrategias de evaluación musculoesquelética mediante ecografía para así evaluar y adaptar las estrategias de manejo clínico y especialmente de rehabilitación. Además, resalta la importancia de utilizar la ecografía muscular de forma rutinaria, pues esto puede ayudar a detectar precozmente la disfunción muscular y permitir un tratamiento temprano, y facilitar el seguimiento y evaluación de la respuesta al manejo específico de dichos problemas.

Lo observado en este trabajo puede contribuir al desarrollo de investigaciones que ayudarían en la gestión del paciente críticamente enfermo a nivel institucional, regional y nacional, entre las que se puede destacar:

- ✓ Identificación de factores de riesgo y comorbilidades que contribuyen a la rápida pérdida de masa muscular en este tipo de pacientes.
- ✓ Estudios multicéntricos bajo esta misma metodología, que permitan describir la capacidad de predicción de desenlaces del deterioro muscular mediante ecografía.
- ✓ Relación con otras medidas de ecografía muscular como aquellas que permiten determinar la estructura y función del diafragma y músculos respiratorios que son determinantes de múltiples desenlaces en el paciente críticamente enfermo.
- ✓ Relación del deterioro muscular mediante ecografía con biomarcadores que informan de atrofia muscular a nivel sistémico (3-metilhistidina, GDF-15 entre otros).
- ✓ Relación de la atrofia muscular con marcadores de respuesta inflamatoria sistémica y su contribución al desarrollo de DAUCI.
- ✓ Asociación entre los hallazgos de ecografía muscular esquelética y el desempeño funcional durante la estancia en la UCI.
- ✓ Identificación del estado muscular mediante ecografía en cohortes de pacientes específicos (cirugía cardiovascular) al ingreso y su asociación con complicaciones clínicas, desempeño funcional y calidad de vida a corto, mediano y largo plazo.
- ✓ Identificación de la sobrecarga hídrica mediante la evaluación de la estructura y calidad muscular (ecogenicidad) y de tejidos blandos.
- ✓ Relación entre la atrofia muscular identificada mediante ecografía y estudios inmunohistoquímicos mediante biopsia muscular.

## 14. Referencias

1. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19(1):1-9.
2. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637-53.
3. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 2015;30(5):1151.e9-1151.e14.
4. Kress J, Hall J. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 24 de abril de 2014;370(17):1626-35.
5. Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, Nollet F, van Schaik IN, Schultz MJ, et al. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care*. 27 de diciembre de 2015;19(1):196.
6. N L. Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man's land? No, it is our land! *Intensive Care Med*. 1 de noviembre de 2016;42(11):1790-3.
7. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95(3):1025-109.
8. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1).
9. Dupont AC, Sauerbrei EE, Fenton P V., Shragge PC, Loeb GE, Richmond FJR. Real-time sonography to estimate muscle thickness: Comparison with MRI and CT. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(4):230-6.
10. Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition*. 1 de junio de 2019;62:25-31.
11. Weinel LM, Summers MJ, Chapple LA. Ultrasonography to measure quadriceps muscle in critically ill patients: A literature review of reported methodologies. *Anaesth Intensive Care*. 2019;47(5):423-34.
12. Xie Y, Liu S, Zheng H, Cao L, Liu K, Li X. Utility of Plasma GDF-15 for Diagnosis and Prognosis Assessment of ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients: Prospective Observational Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020.
13. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 17 de julio de 2014;371(3):287-8.
14. Gamrin-Gripenberg L, Sundström-Rehal M, Olsson D, Grip J, Wernerman J, Rooyackers O. An attenuated rate of leg muscle protein depletion and leg free amino acid efflux over time is seen in ICU long-stayers. *Crit Care Lond Engl*. 23 de enero de 2018;22(1):13.
15. Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696-704.
16. Filippin LI, Teixeira VN de O, da Silva MPM, Miraglia F, da Silva FS. Sarcopenia: a predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Aging Clin Exp Res*. 1 de junio de 2015;27(3):249-54.
17. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 1 de octubre de 2015;30(5):1151.e9-1151.e14.
18. Ali N, O'Brien J, Hoffmann S, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de agosto de 2008;178(3):261-8.
19. Zhang W, Wu J, Gu Q, Gu Y, Zhao Y, Ge X, et al. Changes in muscle ultrasound for the diagnosis of intensive care unit acquired weakness in critically ill patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11.

20. Hermans G, Van den BerHermans, Gghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care Lond Engl.* 2008;19(1):274.
21. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M. Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology.* 1 de enero de 2016;124(1):207-34.
22. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* noviembre de 2007;33(11):1876-91.
23. MS H, AM C, CM T, A MM, N DG, F AS, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2003;348(8):683-93.
24. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA.* 27 de octubre de 2010;304(16):1787-94.
25. AK L, MA G. Intensive Care Unit-acquired Muscle Weakness: An Ounce of Prevention Is Worth a Pound of Cure. *Anesthesiology.* septiembre de 2016;124(1):1042-52.
26. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de agosto de 2014;190(4):410-20.
27. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest.* 2016;150(5):1129-40.
28. Nedergaard A, Karsdal MA, Sun S, Henriksen K. Serological muscle loss biomarkers: an overview of current concepts and future possibilities. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* marzo de 2013;4(1):1-17.
29. Looijaard WGPM, Molinger J. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4).
30. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care Lond Engl.* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S6.
31. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthuchear Z. Skeletal muscle ultrasound in critical care: A tool in need of translation. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(10):1495-503.
32. 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;43(9):1270-81.
33. Toledo DO, Freitas BJ de, Dib R, Pfeilsticker FJ do A, Santos DM dos, Gomes BC, et al. Peripheral muscular ultrasound as outcome assessment tool in critically ill patients on mechanical ventilation: An observational cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:408-14.
34. Witteveen E, Sommers J, Wieske L, Doorduyn J, van Alfen N, Schultz MJ, et al. Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1).
35. Harris-Love MO, Seamon BA, Teixeira C, Ismail C. Ultrasound estimates of muscle quality in older adults: Reliability and comparison of Photoshop and ImageJ for the grayscale analysis of muscle echogenicity. *PeerJ.* 2016;2016(2):1-23.
36. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(7):886-90.
37. Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R, et al. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study). *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(2):171-80.
38. M M, S P, B C, Z P. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Ann Am Thorac Soc.* 1 de octubre de 2017;14(10):1495-503.
39. Pardo E, El Behi H, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Reliability of ultrasound measurements of quadriceps muscle thickness in critically ill patients. *BMC Anesthesiol.* 27 de diciembre de 2018;18(1).

40. Ohtake PJ, Lee AC, Scott JC, Hinman RS, Ali NA, Hinkson CR, et al. Physical impairments associated with post-intensive care syndrome: Systematic review based on the world health organization's international classification of functioning, disability and health framework. Vol. 98, *Physical Therapy*. Oxford University Press; 2018. p. 631-45.
41. Wandrag L, Brett SJ, Frost GS, Bountziouka V, Hickson M. Exploration of muscle loss and metabolic state during prolonged critical illness: Implications for intervention? *PLoS ONE*. 2019;14(11):6-16.
42. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute Outcomes and 1-Year Mortality of Intensive Care Unit-acquired Weakness. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de agosto de 2014;190(4):410-20.
43. MS H. The challenge of designing a post-critical illness rehabilitation intervention. *Crit Care Lond Engl*. 25 de octubre de 2011;15(5).
44. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 16 de octubre de 2013;310(15):1591.
45. Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, Hammarqvist F, Ahlman B, Rooyackers O, et al. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci*. 1 de mayo de 2007;112(9):499-506.
46. Weijts PJM, Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Straaten HMO van, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. 2014;R12:1-7.
47. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. diciembre de 2010;1(2):147-57.
48. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013;17(5):1.
49. Campbell IT, Watt T, Withers D, England R, Sukumar S, Keegan MA, et al. Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):533-9.
50. Moukas M, Vassiliou MP, Amygdalou A, Mandragos C, Takis F, Behrakis PK. Muscular mass assessed by ultrasonography after administration of low-dose corticosteroids and muscle relaxants in critically ill hemiplegic patients. *Clin Nutr*. 2002;21(4):297-302.
51. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. 2004;23(2):273-80.
52. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(15):1591-600.
53. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr*. 1982;101(5):656-60.
54. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 7 de octubre de 2013;17(5).
55. Cartwright MS, Kwayisi G, Griffin LP, Sarwal A, Walker FO, Harris JM, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. febrero de 2013;47(2):255-9.
56. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 7 de octubre de 2013;17(5).
57. Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJW, Sidhu PS, Rowlerson A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1603-11.
58. Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Chaplin EJ, Vincent EE, Morgan MD, Singh SJ, et al. Bedside assessment of quadriceps muscle by ultrasound after admission for acute exacerbations of chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):810-6.

59. Mueller N, Murthy S, Tainter CR, Lee J, Riddell K, Fintelmann FJ, et al. Can sarcopenia quantified by ultrasound of the rectus femoris muscle predict adverse outcome of surgical intensive care unit patients as well as frailty? a prospective, observational cohort study. *Ann Surg.* 2016;264(6):1116-24.
60. Tourel C, Burnol L, Lanoiselé J, Molliex S, Viallon M, Croisille P, et al. Reliability of standardized ultrasound measurement of quadriceps muscle thickness in critically ill neurological patients: Comparison with computed tomography measures. *J Rehabil Med.* 2020;52(3).
61. Lee ZY, Ong SP, Ng CC, Yap CSL, Engkasan JP, Barakatun-Nisak MY, et al. Association between ultrasound quadriceps muscle status with pre-morbid functional status and 60-day mortality in mechanically ventilated critically ill patient: A single-center prospective observational study. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1338-47.
62. Er B, Simsek M, Yildirim M, Halacli B, Ocal S, Ersoy EO, et al. Association of baseline diaphragm, rectus femoris and vastus intermedius muscle thickness with weaning from mechanical ventilation. *Respir Med.* 2021;185(May):106503.
63. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* octubre de 2009;37(10 Suppl):S299-308.
64. Kramer CL. Intensive Care Unit–Acquired Weakness. *Neurol Clin.* 2017;35(4):723-36.
65. J B, MS H, CC DS. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective. *Thorax.* 1 de noviembre de 2019;74(11):1091-8.
66. N L, CF B. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* octubre de 2011;10(10):931-41.
67. N L, O F. Electrophysiological investigations of peripheral nerves and muscles: a method for looking at cell dysfunction in the critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 29 de enero de 2019;23(1).
68. S D, G H, I D, F G, Y H, PJ W, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med.* enero de 2012;40(1):79-89.
69. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):637-53.
70. Klionsky DJ. Autophagy revisited: A conversation with Christian de Duve. *Landes Biosci.* 16 de agosto de 2008;4(6):740-3.
71. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Güiza F, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2011;96(4).
72. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:1-6.
73. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: A subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):621-9.
74. Walsh C, Batt J, Herridge M, Mathur S, Bader G, Hu P, et al. Transcriptomic analysis reveals abnormal muscle repair and remodeling in survivors of critical illness with sustained weakness. *Sci Rep.* 14 de julio de 2016;6.
75. Clarke C, Xiao R, Place E, Zhang Z, Sondheimer N, Bennett M, et al. Mitochondrial respiratory chain disease discrimination by retrospective cohort analysis of blood metabolites. *Mol Genet Metab.* 2013;110(0).
76. Dempsey AF, Mehl J. *Critical Care Ultrasound.* Vol. 123, Anesthesia & Analgesia. 2016. 251 p.
77. Silvestri E, Muda A, Orlandi D. *Ultrasound Anatomy of Lower Limb Muscles.* Ultrasound Anatomy of Lower Limb Muscles. 2015.
78. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchery Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax.* 1 de mayo de 2009;64(5):418-23.
79. Abe T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Fukunaga T. Age-related site-specific muscle wasting of upper and lower extremities and trunk in Japanese men and women. *Age.* 2014;36(2):813-21.

80. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 1 de octubre de 2016;14(10):1473-1480.e3.
81. Pardo E, Behi H EI, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Reliability of ultrasound measurements of quadriceps muscle thickness in critically ill patients. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(205):1-8.
82. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, Hsu FC, Lewis MT, Justus NW, et al. Interobserver Reliability of Quantitative Muscle Sonographic Analysis in the Critically Ill Population. *J Ultrasound Med.* 1 de julio de 2015;34(7):1191-200.
83. Umbrello M, Guglielmetti L, Formenti P, Antonucci E, Cereghini S, Filardo C, et al. Qualitative and quantitative muscle ultrasound changes in patients with COVID-19-related ARDS. *Nutrition.* 2021;91-92:111449.
84. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* octubre de 2007;4(10):1623-7.
85. Wang X, Kattan MW. Cohort Studies: Design, Analysis, and Reporting. *Chest.* 1 de julio de 2020;158(1):S72-8.
86. Berndt AE. Sampling Methods. *J Hum Lact.* 2020;36(2):224-6.
87. Colimon KM. Fundamentos de Epidemiología. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015. 2015.
88. Horn J, Hermans G. Intensive care unit-acquired weakness. 1.ª ed. Vol. 141, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. 531-543 p.
89. Taylor C. Intensive care unit acquired weakness. *Anaesth Intensive Care Med.* 2018;19(3):87-92.
90. Kelsey JL, Whittemore A, Evans AS, Thompson WD. Methods in observational epidemiology. 432 p.
91. Lee JJ, Waak K, Grosse-Sundrup M, Xue F, Lee J, Chipman D, et al. Global Muscle Strength But Not Grip Strength Predicts Mortality and Length of Stay in a General Population in a Surgical Intensive Care Unit. *Phys Ther.* 2012;92(12):1546-55.
92. Diaz Ballve LP, Da rgains N, Inchaustegui JGU, Bratos A, Milagros Percaz M de los, Ardariz CB, et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. *Observational cohort study. Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):466-75.
93. Ntounenopoulos G, Parry SM, Neindre AL. Impact of an intensive education programme of diagnostic lung and lower limb ultrasound on physiotherapist knowledge: A pilot study. *Australas J Ultrasound Med.* 22 de marzo de 2018;21(2):104-14.
94. González-Seguel F, Pinto-Concha JJ, Ríos-Castro F, Silva-Gutiérrez A, Camus-Molina A, Mayer KP, et al. Evaluating a Muscle Ultrasound Education Program: Theoretical Knowledge, Hands-on Skills, Reliability, and Satisfaction of Critical Care Physiotherapists. *Arch Rehabil Res Clin Transl.* 2021;3(3):100142.
95. Yamada T, Minami T, Soni NJ, Hiraoka E, Takahashi H, Okubo T, et al. Skills acquisition for novice learners after a point-of-care ultrasound course: does clinical rank matter? *BMC Med Educ.* 22 de agosto de 2018;18(1):202.
96. Hadda V, Khilnani GC, Kumar R, Dhunguna A, Mittal S, Khan MA, et al. Intra- and inter-observer reliability of quadriceps muscle thickness measured with bedside ultrasonography by critical care physicians. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(7):448-52.
97. Hadda V, Kumar R, Hussain T, Khan MA, Madan K, Mohan A, et al. Reliability of ultrasonographic arm muscle thickness measurement by various levels of health care providers in ICU. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:78-81.
98. Hadda V, Kumar R, Dhungana A, Khan MA, Madan K, Khilnani GC. Inter-and intra-observer variability of ultrasonographic arm muscle thickness measurement by critical care physicians. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):157-61.
99. Wesley E, Truman B, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289(22):2983-91.

100. Rojas-Gambasica JA, Valencia-Moreno A, Nieto-Estrada VH, Méndez-Osorio P, Molano-Franco D, Jiménez-Quimbaya AT, et al. Validación tras cultural y lingüística de la escala de Sedación y Agitación Richmond al español. *Rev Colomb Anestesiología*. 2016;44(3):218-23.
101. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res*. 1 de enero de 2014;9(1):101-10.
102. Matos LC, Tavares MM, Amaral TF. Handgrip strength as a hospital admission nutritional risk screening method. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(9):1128-35.
103. da Silva TK, Perry IDS, Brauner JS, Weber OCB, Souza GC, Vieira SRR. Performance evaluation of phase angle and handgrip strength in patients undergoing cardiac surgery: Prospective cohort study. *Aust Crit Care*. 2017;31:284-90.
104. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;19:49-53.
105. 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.
106. Hernández-álvarez ED, Guzmán-David CA, Ruiz-González JC, Ortega-Hernández AM, Ortiz-González DC. Effect of a respiratory muscle training program on lung function, respiratory muscle strength and resting oxygen consumption in sedentary young people. *Rev Fac Med*. 2018;66(4).
107. Formiga MF, Roach KE, Vital I, Urdaneta G, Balestrini K, Calderon-Candelario RA, et al. Reliability and validity of the test of incremental respiratory endurance measures of inspiratory muscle performance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 15 de mayo de 2018;13:1569.
108. Formiga MF, Campos MA, Cahalin LP. Inspiratory Muscle Performance of Former Smokers and Nonsmokers Using the Test of Incremental Respiratory Endurance. *Respir Care*. 1 de enero de 2018;63(1):86-91.
109. CL H, K S, DM N, CJ T, M H, CE B, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care Lond Engl*. 4 de diciembre de 2014;18(6).
110. Spadaro S, Marangoni E, Ragazzi R, Mojoli F, Verri M, Longo L, et al. A methodological approach for determination of maximal inspiratory pressure in patients undergoing invasive mechanical ventilation. *Minerva Anestesiología*. 2015;81(1):33-8.
111. Medrinal C, Prieur G, Frenoy É, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, et al. Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Crit Care*. 2016;20(1):1-7.
112. Gibson GJ, Whitelaw W, Siafakas N, Supinski GS, Fitting JW, Bellemare F, et al. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
113. 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 Anesthesiology*. 26 de junio de 2011;11:14.
114. Grigoriadis BK, Efstathiou I, Konstantopoulou G, Grigoriadou A, Vasileiadis G, Micha M, et al. Handgrip force and maximum inspiratory and expiratory pressures in critically ill patients with a tracheostomy. *Am J Crit Care*. 2021;30(2):48-53.
115. Mazzanti Di Ruggiero M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioét*. 2011;6(1):125-44.
116. Good Clinical Practice Network. ICH GCP - ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline - ICH GCP [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es>
117. Ministerio de Salud. Resolución Número 8430 de 1993. 1993 p. 1-19.
118. World Health Organization. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. 2005. 1-125 p.

119. Congreso de la Republica de Colombia. Ley 1581 de 2012 - EVA - Función Pública [Internet]. 2012 [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>
120. Ministerio de Salud. Resolución Número 1995 de 1999. 1999 p. 1-7.
121. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* agosto de 2018;138(2):104-14.
122. Hrdy O, Vrbica K, Kovar M, Korbicka T, Stepanova R, Gal R. Incidence of muscle wasting in the critically ill: a prospective observational cohort study. *Sci Rep.* 13 de enero de 2023;13(1):742.
123. Bloch SAA, Lee JY, Wort SJ, Polkey MI, Kemp PR, Griffiths MJD. Sustained Elevation of Circulating Growth and Differentiation Factor-15 and a Dynamic Imbalance in Mediators of Muscle Homeostasis Are Associated With the Development of Acute Muscle Wasting Following Cardiac Surgery\*. *Crit Care Med.* abril de 2013;41(4):982.
124. Bloch SA, Donaldson AV, Lewis A, Banya WA, Polkey MI, Griffiths MJ, et al. MiR-181a: a potential biomarker of acute muscle wasting following elective high-risk cardiothoracic surgery. *Crit Care.* 1 de diciembre de 2015;19(1):147.
125. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age Dordr Neth.* diciembre de 2013;35(6):2377-88.
126. Parry SM, Burtin C, Denehy L, Puthuchearu ZA, Bear D. Ultrasound Evaluation of Quadriceps Muscle Dysfunction in Respiratory Disease. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2019;30(1):15-23.
127. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Not Just Another Muscle Atrophying Condition. *Int J Mol Sci.* 22 de octubre de 2020;21(21):7840.
128. Ochala J, Larsson L. Effects of a preferential myosin loss on Ca<sup>2+</sup> activation of force generation in single human skeletal muscle fibres. *Exp Physiol.* abril de 2008;93(4):486-95.
129. Larsson L, Li X, Edström L, Eriksson LI, Zackrisson H, Argentini C, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med.* enero de 2000;28(1):34-45.
130. Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, Anderson BJ, Khoury V, Shashaty MG, et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: Muscle area superior to thickness. *J Crit Care.* octubre de 2018;47:324-30.
131. Borges RC, Barbeiro HV, Barbeiro DF, Soriano FG. Muscle degradation, vitamin D and systemic inflammation in hospitalized septic patients. *J Crit Care.* abril de 2020;56:125-31.
132. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 3 de enero de 2023;27(1):2.
133. McNelly AS, Bear DE, Connolly BA, Arbane G, Allum L, Tarbhai A, et al. Effect of Intermittent or Continuous Feed on Muscle Wasting in Critical Illness: A Phase 2 Clinical Trial. *Chest.* julio de 2020;158(1):183-94.
134. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 4 de octubre de 2021;
135. Iwatsu K, Iida Y, Kono Y, Yamazaki T, Usui A, Yamada S. Neuromuscular electrical stimulation may attenuate muscle proteolysis after cardiovascular surgery: A preliminary study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2017;153(2):373-379.e1.
136. Annetta MG, Pittiruti M, Silvestri D, Grieco DL, Maccaglia A, La Torre MF, et al. Ultrasound assessment of rectus femoris and anterior tibialis muscles in young trauma patients. *Ann Intensive Care.* 6 de octubre de 2017;7(1):104.
137. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care Lond Engl.* 21 de noviembre de 2019;23(1):368.
138. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* diciembre de 2014;113(6):945-54.

139. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 16 de octubre de 2013;310(15):1591-600.
140. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*. 24 de octubre de 2006;67(8):1421-5.
141. Kemp PR, Paul R, Hinken AC, Neil D, Russell A, Griffiths MJ. Metabolic profiling shows pre-existing mitochondrial dysfunction contributes to muscle loss in a model of ICU-acquired weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. octubre de 2020;11(5):1321-35.
142. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med*. octubre de 2009;37(10 Suppl):S309-315.
143. Wieske L, Witteveen E, Verhamme C, Dettling-Ihnenfeldt DS, van der Schaaf M, Schultz MJ, et al. Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters: a prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e111259.
144. Nakanishi N, Tsutsumi R, Okayama Y, Takashima T, Ueno Y, Itagaki T, et al. Monitoring of muscle mass in critically ill patients: Comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. *J Of [Internet]*. 2019;7(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630284667&from=export>
145. Dusseaux MM, Antoun S, Grigioni S, Béduneau G, Carpentier D, Girault C, et al. Skeletal muscle mass and adipose tissue alteration in critically ill patients. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216991.
146. Witteveen E, Wieske L, Sommers J, Spijkstra JJ, de Waard MC, Endeman H, et al. Early Prediction of Intensive Care Unit–Acquired Weakness: A Multicenter External Validation Study. *J Intensive Care Med*. junio de 2020;35(6):595-605.
147. Foster J. Complications of Sedation in Critical Illness: An Update. *Crit Care Nurs Clin North Am*. junio de 2016;28(2):227-39.
148. Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extreme Physiol Med*. 2015;4:16.
149. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2 de febrero de 2006;354(5):449-61.
150. 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*. 11 de diciembre de 2002;288(22):2859-67.
151. Parry SM, Burtin C, Denehy L, Puthuchery ZA, Bear D. Ultrasound Evaluation of Quadriceps Muscle Dysfunction in Respiratory Disease. *Cardiopulm Phys Ther J*. enero de 2019;30(1):15.
152. Lee SJ, Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle. *Am J Clin Nutr*. noviembre de 2004;80(5):1215-21.
153. Hashim A, Tahir MJ, Ullah I, Asghar MS, Siddiqi H, Yousaf Z. The utility of point of care ultrasonography (POCUS). *Ann Med Surg*. 2 de noviembre de 2021;71:102982.
154. Le Neindre A, Mongodi S, Philippart F, Bouhemad B. Thoracic ultrasound: Potential new tool for physiotherapists in respiratory management. A narrative review. *J Crit Care*. febrero de 2016;31(1):101-9.
155. Hayward SA, Janssen J. Use of thoracic ultrasound by physiotherapists: a scoping review of the literature. *Physiotherapy*. diciembre de 2018;104(4):367-75.
156. Wong A, Galarza L, Duska F. Critical Care Ultrasound: A Systematic Review of International Training Competencies and Program. *Crit Care Med*. marzo de 2019;47(3):e256.