



Revisión

Evaluación muscular respiratoria y periférica en la Unidad de Cuidados Intensivos

Agustín Carámbula^a, Antonella Visca^a, Silvana D'Amico^a y Martín Angulo^{a,b,c,*}

^a Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

^b Cátedra de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2018

Aceptado el 20 de septiembre de 2018

On-line el 16 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Debilidad muscular

Unidad de Cuidados Intensivos

Disfunción diafragmática

Ecografía

R E S U M E N

La atrofia y la debilidad de los músculos respiratorios y periféricos son un problema frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Su diagnóstico es difícil, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad crítica. Esto determina que en muchos casos no sea detectada hasta etapas avanzadas, por ejemplo, frente a dificultad para la desvinculación de la asistencia ventilatoria mecánica. El objetivo de esta revisión es describir las principales herramientas con las que contamos actualmente para la evaluación muscular en la UCI, tanto periférica como respiratoria. Se mencionan técnicas con distinto grado de complejidad y especificidad, haciendo particular hincapié en aquellas con mayor aplicabilidad en la práctica clínica diaria, como la ecografía.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Respiratory and Peripheral Muscle Assessment in the Intensive Care Unit

A B S T R A C T

Atrophy and weakness of the respiratory and peripheral muscles is a common problem in the intensive care unit (ICU). It is difficult to diagnose, particularly in the early stages of critical disease. Consequently, many cases are detected only in advanced stages, for example, when difficulties in mechanical ventilation weaning are encountered. The aim of this review is to describe the main tools that are currently available for evaluation of peripheral and respiratory muscles in the ICU. Techniques of varying complexity and specificity are discussed, and particular emphasis is placed on those with greater relevance in daily clinical practice, such as ultrasound.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Muchos pacientes desarrollan atrofia y debilidad muscular —periférica o respiratoria— en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)^{1,2}. Esto impacta negativamente sobre la morbimortalidad de los pacientes durante la internación y luego del egreso hospitalario, asociándose a dificultad en la desvinculación de la asistencia ventilatoria mecánica (AVM), mayor estancia en la UCI y aumento de la mortalidad a corto y largo plazo^{3–14}.

La fisiopatología de la miopatía del paciente crítico es compleja, producto de una combinación de disfunción contráctil y atrofia muscular¹⁵. La disfunción contráctil (disminución de la capacidad intrínseca del músculo para generar fuerza) podría ser consecuencia de la acción conjunta de varios factores, como disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, trastornos del proceso excitación-contracción y del potencial de membrana¹⁵. La atrofia (disminución de la masa muscular y tamaño de las miofibras) es resultado de un desequilibrio entre la síntesis y la degradación proteica, a favor de esta última, principalmente por activación del sistema ubiquitina-proteasoma¹⁶. Las manifestaciones clínicas resultan, por tanto, de la disminución de la masa y fuerzas musculares.

El diagnóstico y el seguimiento del compromiso muscular pueden ser difíciles en los pacientes críticos. El objetivo de esta revisión

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martin.angulo@hc.edu.uy (M. Angulo).

narrativa es resumir los principales métodos disponibles para la evaluación funcional y estructural de los músculos periféricos y respiratorios en la UCI.

Músculos respiratorios

Los músculos respiratorios no son habitualmente valorados en forma rutinaria, por lo que el diagnóstico de disfunción diafragmática es realizado en forma tardía, frente a la dificultad para desvincular al paciente de la AVM^{17,18}. A continuación, repasaremos las principales técnicas disponibles para la evaluación de los músculos respiratorios en pacientes críticos.

Presión inspiratoria máxima

La presión inspiratoria máxima (PIM) permite una valoración global de la fuerza inspiratoria¹⁹. Corresponde a la máxima presión negativa generada durante un esfuerzo inspiratorio contra una vía aérea ocluida²⁰. Requiere la colaboración del paciente, por lo que valores elevados descartan debilidad significativa, pero valores bajos pueden reflejar tanto debilidad muscular como una técnica ineficiente o esfuerzo insuficiente¹⁷. En caso de no contar con la cooperación del paciente, la maniobra puede realizarse mediante la utilización de una válvula unidireccional que permita la espiración pero no la inspiración, obteniendo la PIM en el transcurso de 20–25 s¹⁷. Valores menores a -30 cmH₂O presentan elevada sensibilidad –pero baja especificidad– para predecir el fallo en la desvinculación de la AVM²¹.

Una medida complementaria a la PIM es la PIM durante un sniff nasal (SNIP, por su sigla en inglés)^{19,22}. El sniff nasal consiste en una maniobra inspiratoria voluntaria, en forma de inhalación corta y rápida a través de una fosa nasal permeable. El SNIP representa una medida sencilla y reproducible para evaluar la fuerza muscular inspiratoria. Además, la maniobra de sniff nasal puede emplearse para valorar la función muscular mediante otras técnicas, como la presión transdiafragmática (Pdi) o la ecografía. En los pacientes críticos, la realización del sniff nasal suele estar condicionada por la existencia de una vía aérea artificial.

Presiones esofágica y transdiafragmática

El registro simultáneo de presión esofágica (Pes) y gástrica (Pga) permite el cálculo de Pdi ($Pdi = Pes - Pga$), medida específica de fuerza diafragmática^{17,19}. La Pdi puede medirse durante la respiración tranquila o frente a maniobras inspiratorias máximas voluntarias (Pdi máx) o sniff nasal (Pdi sn). El índice de Gilbert ($\Delta Pga / \Delta Pdi$) puede utilizarse para determinar la contribución del diafragma al esfuerzo inspiratorio total (mayor contribución cuanto más alto es)¹⁹. Otros parámetros como el producto presión-tiempo (PPT) e índice tensión-tiempo (ITT) permiten estimar el gasto energético del diafragma, aunque su análisis es complejo¹⁷. El PPT surge de la integración de la presión inspiratoria en el tiempo, normalizado con base en la presión máxima en el caso del ITT²³. Su uso suele reservarse para el ámbito de la investigación¹⁷.

La estimulación eléctrica o magnética del nervio frénico (*twitch*, en inglés) permite obtener la Pdi máx sin la colaboración del paciente (Pdi_{tw})^{19,22,24}. De hecho, la medida de Pdi_{tw} mediante estimulación magnética anterior bilateral frénica puede ser considerado el método de referencia para evaluar la fuerza diafragmática en la UCI^{19,24}. Como alternativa a la Pdi, el registro de presión en el extremo de la sonda traqueal tras la estimulación frénica (Ptr_{tw}) puede emplearse como parámetro de fuerza diafragmática, sin necesidad de catéteres para el registro de Pes y Pga²⁵. Valores de Pdi_{tw} < 10 cmH₂O o Ptr_{tw} < 11 cmH₂O son considerados parámetros de debilidad diafragmática en pacientes críticos^{6,7,19}. La

disminución de PIM, Pdi_{tw} y Ptr_{tw} se ha asociado a dificultad en la desvinculación de la AVM y aumento de la mortalidad^{5–8,26}.

Presión de oclusión

La presión negativa generada durante los primeros 100 ms de una inspiración tranquila contra una vía aérea ocluida (P0,1) permite valorar el estímulo ventilatorio central^{19,20}. Valores elevados de P0,1 indican un estímulo central aumentado, mientras que valores bajos de P0,1 pueden deberse no solamente a un impulso neuromuscular disminuido, sino también a trastornos en la conducción nerviosa, debilidad o fatiga muscular¹⁹. En pacientes bajo AVM ha sido utilizado como parámetro para predecir el éxito en la desvinculación de la misma. Valores de P0,1 ≥ 6 cmH₂O son predictores de fallo en la desvinculación, mientras que una P0,1 ≤ 4 cmH₂O se considera favorable¹⁹. No obstante, valores muy bajos (< 0,5 cmH₂O) pueden representar un impulso central reducido, insuficiente para lograr la desvinculación²⁰.

Estudios electrofisiológicos: electromiografía y test de estimulación

La *electromiografía* (EMG) permite el estudio de la actividad muscular a través del registro de los potenciales de acción²². La EMG diafragmática puede obtenerse a través de electrodos de superficie, esofágicos o intramusculares¹⁹. La utilización de sondas nasogástricas para alimentación con electrodos esofágicos incorporados (Maquet, Suecia) permite obtener en forma continua una señal procesada denominada «actividad eléctrica diafragmática» (AEdi)¹⁷. Los *test de estimulación* permiten valorar la eficiencia de la transmisión nerviosa y neuromuscular mediante el registro electrográfico del diafragma tras la estimulación del nervio frénico¹⁹.

Ecografía diafragmática

La ecografía diafragmática constituye una técnica no invasiva y accesible en la mayoría de las UCI, permitiendo un seguimiento evolutivo de la disfunción diafragmática al lado de la cama del paciente. Permite evaluar la masa diafragmática a través de medidas estáticas como el grosor diafragmático (Gdi) y valorar aspectos funcionales a través de medidas dinámicas como la fracción de engrosamiento (FEdi) o la excursión diafragmática (Edi)^{27,28}.

Su realización es posible en la mayoría de los pacientes críticos con una excelente reproducibilidad intra e interobservador²⁷. Si bien la evaluación ecográfica puede realizarse tanto en el hemidiafragma derecho como en el izquierdo, este último presenta una mayor complejidad técnica, dificultando su visualización en ciertos pacientes y disminuyendo su reproducibilidad²⁹.

Grosor diafragmático

La medida del Gdi mediante ecografía permite evaluar la masa muscular, presentando una excelente correlación con la medida directa del grosor muscular realizada en necropsias^{30,31}. La medida basal del Gdi se realiza al final de una espiración pasiva, es decir, a capacidad residual funcional (CRF). En adultos sanos los valores medios de Gdi varían entre $1,7 \pm 0,4$ y $3,3 \pm 1,0$ mm^{30,32–36}. En pacientes críticos bajo AVM se han reportado valores basales de entre $1,3 \pm 0,3$ y $2,4 \pm 0,8$ mm^{29,37}.

Resulta difícil establecer un punto de corte por debajo del cual se pueda considerar que el diafragma se encuentra atrofiado. No obstante, la realización de ecografías seriadas a partir del inicio de la AVM permite poner en evidencia la disminución precoz y progresiva del Gdi durante la internación en la UCI^{37–40}. Por otro lado, la determinación del Gdi como medida estática no ha resultado útil como parámetro para predecir el éxito en la desvinculación de la AVM^{14,41–43}.

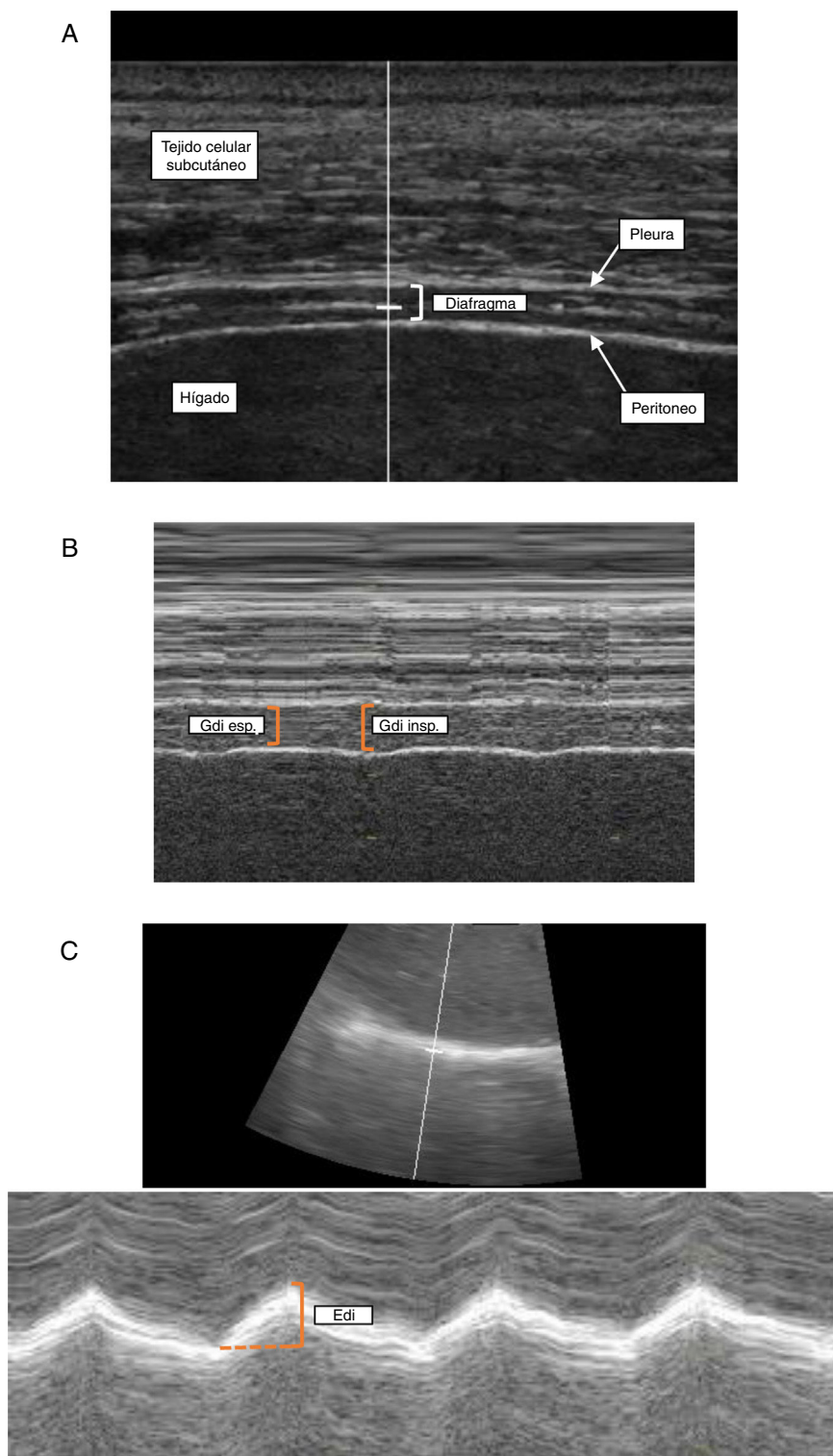


Figura 1. Ecografía diafragmática. Determinación del grosor diafragmático a nivel de la zona de aposición con la pared torácica en modo B (A) y modo M (B) y evaluación de la excursión diafragmática (C).

Edi: excursión diafragmática; Gdi esp: grosor diafragmático espiratorio; Gdi insp: grosor diafragmático inspiratorio.

Técnica. La medición del Gdi mediante ecografía se realiza en el hemidiafragma derecho a nivel de la zona de aposición diafragmática. Esta zona corresponde al área de la pared torácica donde el contenido abdominal alcanza el sector inferior de la cavidad torácica y se topografía entre el 8° y 10° espacio intercostal, a nivel de la línea axilar media. Con el paciente en decúbito dorsal (30-45°), se emplea un transductor lineal de alta frecuencia

(≥ 10 MHz) colocado paralelo al espacio intercostal y perpendicular a la piel²⁷. Se utiliza inicialmente el modo bidimensional (modo B) para obtener el mejor enfoque y seleccionar la línea de exploración (fig. 1A). En esta área el diafragma se identifica como una estructura formada por 3 capas paralelas (aproximadamente a 1,5-3,0 cm de profundidad): una capa central hipoecoica (el diafragma propiamente dicho) delimitada por 2 capas ecorrefringentes (peritoneo y

pleura parietal)⁴⁴. Puede observarse además cómo el artefacto pulmonar (correspondiente al ángulo costofrénico) borra la imagen del diafragma durante la inspiración³⁶. Manteniendo el transductor en posición, se utiliza el modo M para determinar el Gdi correspondiente a la distancia comprendida entre ambas capas ecorrefringentes, medida aproximadamente a 2 cm del ángulo costofrénico (fig. 1B). Como mencionamos previamente, la medida basal del Gdi se realiza al final de la espiración pasiva. No obstante, la determinación del Gdi durante distintas etapas del ciclo respiratorio permite evaluar parámetros funcionales como la FEdi.

Fracción de engrosamiento diafragmático

Durante la ventilación espontánea el volumen pulmonar aumenta a medida que el diafragma se contrae, acorta e incrementa su grosor^{30,45}. El engrosamiento diafragmático durante la inspiración representa un parámetro de la actividad contráctil del diafragma y su capacidad para generar presión^{27,40,45}. Esto puede valorarse ecográficamente a través de la FEdi, la cual corresponde al porcentaje de cambio en el Gdi entre el final de la espiración pasiva y el final de la inspiración (esfuerzo máximo inspiratorio en ventilación espontánea, o de no ser posible pico inspiratorio durante la AVM)⁴⁰.

$$FEdi = \frac{Gdi\ inspiratorio - Gdi\ espiratorio}{Gdi\ espiratorio} \times 100$$

La FEdi ha demostrado una buena correlación con parámetros de función muscular inspiratoria como la PIM, SNIP, Ptd, PPT y AEdi^{29,34,42,45-47}.

En pacientes bajo AVM, la FEdi disminuye progresivamente a medida que aumenta el nivel de soporte ventilatorio aportado, siendo mínima en ventilación controlada con bloqueo neuromuscular^{29,34,37}. En otras palabras, cuanto más trabajo respiratorio genere el diafragma, mayor será la FEdi. La misma podría ser utilizada para monitorizar la actividad diafragmática durante la AVM³⁷. Goligher et al. demostraron que bajos niveles de FEdi se asocian a una mayor atrofia diafragmática (disminución del Gdi) en pacientes con AVM⁴⁰. La presencia de una FEdi disminuida se ha asociado a falla en la extubación, dificultad en la desvinculación de la AVM y estancia prolongada en UCI^{9,14,41}. Si bien resulta difícil establecer puntos de corte, distintos trabajos han empleado valores de FEdi entre 20-36% para definir la presencia de disfunción diafragmática^{4,9,41,42}.

Técnica. La determinación de la FEdi requiere la medida del Gdi al final de la espiración y al final de la inspiración. En términos prácticos, esto corresponde a los valores mínimo y máximo, respectivamente, durante la medición del Gdi en modo M (fig. 1 B)^{27,29}.

Excursión diafragmática

La Edi constituye otro parámetro dinámico capaz de brindar información acerca de la función diafragmática. Consiste en la visualización y medida del desplazamiento céfalo-caudal del domo diafragmático entre espiración e inspiración. En individuos con ventilación espontánea, la Edi puede evaluarse en respiración tranquila, inspiración profunda y frente a una maniobra de sniff nasal (en todos los casos a partir de CRF). La Edi durante una inspiración profunda se correlaciona con la PIM, SNIP, capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo^{46,48}. Según la mayor serie reportada en voluntarios sanos, la Edi es algo mayor en hombres que en mujeres: $1,8 \pm 0,3$ cm vs. $1,6 \pm 0,3$ cm en respiración tranquila, y $7,0 \pm 1,1$ cm vs. $5,7 \pm 1,0$ cm en inspiración profunda, respectivamente⁴⁸. Valores similares han sido hallados en otros trabajos^{46,49,50}. En ventilación espontánea, una amplitud de movimiento disminuida traduce debilidad diafragmática, mientras que la ausencia de desplazamiento o el movimiento paradójal es indicador de parálisis diafragmática^{50,51}. No obstante, en pacientes con AVM la Edi es producto no solamente de la contracción

Tabla 1

Escala del MRC para evaluación muscular manual

Grado 0	Sin contracción visible o palpable
Grado 1	Contracción visible o palpable, sin movimiento
Grado 2	Movimiento al eliminar la gravedad
Grado 3	Movimiento (distancia casi total) que vence la gravedad
Grado 4	Movimiento que vence resistencia moderada
Grado 5	Movimiento que vence resistencia completa (fuerza normal)

MRC: Medical Research Council.

muscular, sino también del movimiento pasivo provocado por el soporte ventilatorio⁴⁴. En concordancia con esto, en pacientes bajo AVM no se ha logrado correlacionar la Edi con otros parámetros de función diafragmática⁴⁷. Sin embargo, la Edi (menor de 1,0-1,1 cm en ventilación tranquila) ha demostrado utilidad para predecir el fallo en la extubación al ser realizada en pacientes durante la prueba de ventilación espontánea^{3,52,53}.

Técnica. Con el paciente semisentado (30-45°) se emplea un transductor convexo (3,5-5 MHz) ubicado a nivel subcostal derecho entre la línea medio clavicular y la línea axilar anterior^{27,48}. El mismo será dirigido en sentido medial, cefálico y dorsal, de manera que el haz ultrasónico alcance perpendicularmente el tercio posterior del hemidiafragma⁴⁴. Inicialmente, se emplea el modo B para obtener el mejor enfoque y seleccionar la línea de exploración. En este modo identificaremos el diafragma como una línea hiperecogénica que se relaciona directamente con el hígado por debajo y con el parénquima pulmonar por encima. Una vez identificadas las estructuras en modo B, utilizaremos la línea de exploración lo más perpendicular posible al diafragma y activaremos el modo M con el objetivo de evaluar el movimiento de las estructuras anatómicas a lo largo de la línea seleccionada (fig. 1 C). La Edi se medirá como el desplazamiento del diafragma desde el fin de la espiración hasta el fin de la inspiración. Empleando esta técnica también pueden determinarse otros parámetros como velocidad de contracción y relajación (cm/s), tiempos inspiratorio, espiratorio y duración total del ciclo^{27,49}.

Músculos periféricos

El estudio de las fuerzas musculares periféricas en la UCI puede realizarse a través de la evaluación muscular manual del Medical Research Council (MRC) o la dinamometría de presión manual. Ambos métodos requieren la colaboración del paciente, por lo que su aplicación durante las primeras etapas de la enfermedad crítica es habitualmente limitada. Es precisamente en esta etapa que el compromiso muscular comienza a desarrollarse, por lo que otros métodos son necesarios para detectarlo precozmente⁵⁴. En este sentido, el estudio electrofisiológico y la ecografía pueden brindar información sobre alteraciones funcionales y estructurales antes de que la debilidad se haga clínicamente evidente.

Evaluación muscular manual

La valoración global de la fuerza a través de la evaluación muscular manual (MRC) es considerada actualmente el método de referencia para el diagnóstico de debilidad muscular adquirida en la UCI (DMA-UCI)⁵⁵. La escala del MRC evalúa la fuerza de 3 grupos musculares en cada miembro superior e inferior, otorgando un valor a cada grupo muscular entre 0 (parálisis) y 5 (fuerza normal), y un valor total de 0 a 60 (tabla 1)⁵⁶. La evaluación se lleva a cabo mediante determinadas maniobras estandarizadas (tabla 2)⁵⁷.

Un valor total de MRC < 48 (promedio < 4 en los grupos musculares evaluados) se considera diagnóstico de DMA-UCI^{55,58}. La necesidad de contar con un paciente despierto y colaborador constituye la primera limitante para su aplicación. Por otra parte, la variabilidad interobservador reportada ha sido diversa⁵⁹⁻⁶¹. No

Tabla 2
Protocolo de evaluación muscular manual (MRC) en la UCI

Movimiento	Procedimiento
Abducción del hombro	Levantar el brazo extendido hacia el costado hasta el nivel del hombro. Colocar una mano por encima del codo y la otra en el hombro, ejercer resistencia (grado 3, 4 o 5). Si el grado es <3, acostar al paciente en supino, sostener el brazo por encima del codo y en la muñeca y pedirle que lo mueva hacia el costado. Si lo puede mover al eliminar la gravedad corresponde a grado 2. Si no lo mueve, palpar el deltoides para discriminar entre grado 1 y 0
Flexión del codo	Flexionar el antebrazo (supinado) > 90°. Colocar una mano proximal a la muñeca y la otra en el hombro para ejercer resistencia (grado 3, 4 o 5). Si el grado es <3, abducir el hombro a 90° con el brazo extendido y el pulgar apuntando hacia arriba, sostenerlo a la altura del codo y la muñeca y pedirle al paciente que lo flexione. Si lo puede mover al eliminar la gravedad corresponde a grado 2. Si no lo mueve, colocar el brazo hacia el costado, con el antebrazo supinado, flexionado a 45° y palpar tendón del bíceps para discriminar entre grado 1 y 0
Extensión de la muñeca	Brazo al costado con el codo flexionado a 90°, antebrazo pronado y mano extendida (sostener el codo). Solicitar al paciente que extienda la mano lo más posible. Colocar una mano sobre la mano del paciente, distal a la muñeca, la otra sostiene el antebrazo. Ejercer resistencia (grado 3, 4 o 5). Si el grado es <3, con el codo flexionado a 90° y el pulgar apuntando hacia arriba, sostener el codo y muñeca del paciente y solicitar que extienda la mano. Si la puede extender al eliminar la gravedad corresponde a grado 2. Si no la mueve, en la misma posición palpar los tendones extensores en la muñeca para discriminar entre grado 1 y 0
Flexión de la cadera	Flexionar la cadera con la rodilla doblada. Colocar una mano proximal a la rodilla y la otra en la cadera para ejercer resistencia (grado 3, 4 o 5). Si el grado es <3, el paciente debe acostarse sobre el lado contralateral al que se estudia. Sostener la pierna con la mano debajo de la rodilla, la otra mano mantiene la alineación con la cadera. Solicitar al paciente que flexione la cadera hacia el tórax. Si la puede flexionar al eliminar la gravedad corresponde a grado 2. Si no la mueve, con el paciente en decúbito supino, palpar el tendón del iliopsoas y solicitar que flexione la cadera para discriminar entre grado 1 y 0
Extensión de la rodilla	Extender la rodilla (sentado). Una mano agarra el tobillo para ejercer resistencia, la otra se coloca debajo del muslo, proximal a la rodilla (grado 3, 4 o 5). Si el grado es <3, el paciente debe acostarse sobre el lado contralateral al que se estudia. Sostener la pierna con una mano debajo de la rodilla y la otra en el tobillo. Solicitar al paciente que extienda la pierna; si lo logra al eliminar la gravedad, corresponde a grado 2. Si no la mueve, con el paciente en decúbito supino, palpar el tendón del cuádriceps y solicitar que empuje la rodilla hacia abajo para discriminar entre grado 1 y 0
Dorsiflexión del pie	Sentado con el talón apoyado en el suelo (o decúbito supino si no puede sentarse), dorsiflexión del pie. Ejercer resistencia con una mano en el dorso del pie, la otra mano agarra la pierna proximal al tobillo (grado 3, 4 o 5). Menor que grado 3 pero con movimiento parcial contra gravedad, asignar grado 2. Si es menor a grado 2, palpar tendón del tibial anterior para determinar grado 1 o 0

MRC: Medical Research Council; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

obstante, la presencia de un MRC <48 se asocia a dificultad en la desvinculación de la AVM, mayor estancia en la UCI y hospitalaria, mayores costos y mortalidad^{11,12}.

Dinamometría de prensión manual

La dinamometría de prensión manual ha demostrado ser una herramienta útil para el estudio de las fuerzas musculares en la UCI. Esta técnica presenta muy buena reproducibilidad interobservador^{59,62-64}. Para realizar la maniobra el paciente debe tener un MRC ≥ 3 en la flexión del codo y la extensión de la muñeca. Si bien existen valores de referencia para individuos sanos, en pacientes críticos se han utilizado valores de fuerza de prensión (en la mano dominante) <11kg para hombres y <7kg para mujeres para definir DMA-UCI^{11,65}. La presencia de debilidad muscular diagnosticada por este método se ha asociado a dificultad en la desvinculación de la AVM, estancia prolongada en la UCI y mayor mortalidad hospitalaria^{11,13}.

Estudios electrofisiológicos

La evaluación electrofisiológica incluye el estudio de conducción nerviosa, la EMG y el estudio de la unión neuromuscular^{58,66}. Pueden ayudar a definir si la debilidad es causada por afectación muscular, nerviosa o combinada. Sin embargo, la necesidad de equipamiento y personal especializado, así como dificultades técnicas propias de los pacientes críticos (edema tisular, etc.), determina que no sea fácilmente aplicable en la mayoría de las UCI. Recientemente, la aplicación de estudios electrofisiológicos simplificados como el test del nervio peroneo demostraron elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de neuromiopatía en pacientes críticos⁶⁷.

Ecografía muscular periférica

La ecografía se ha convertido en una herramienta valiosa para la evaluación estructural de los músculos periféricos en la UCI, con

una excelente reproducibilidad interobservador⁶⁸⁻⁷⁰. Numerosos trabajos han utilizado el grosor o el área de sección transversal (AST) de distintos grupos musculares como parámetro de masa muscular en pacientes críticos, demostrando un desarrollo progresivo de atrofia durante la estancia en la UCI^{54,71-77}.

Diferentes músculos han sido evaluados, tanto en miembros superiores como inferiores. Campbell et al. reportaron que el análisis combinado del grosor muscular en cara anterior del brazo, antebrazo y muslo es el que tiene mejor correlación con la masa corporal magra (en individuos sanos), siendo empleado posteriormente por varios autores en pacientes críticos^{73,74,77,78}. Se ha descrito la existencia de una correlación entre el grosor o AST y la fuerza muscular en individuos sanos y pacientes críticos^{75,77,79}. La asociación entre atrofia y debilidad muscular ha sido demostrada en pacientes sépticos, en los cuales una mayor reducción del AST del cuádriceps se correlacionó con menor fuerza en el momento de egresar de la UCI⁷⁵. Sin embargo, en un estudio reciente una única medida aislada del grosor muscular en el momento del despertar no permitió discriminar entre pacientes con y sin DMA-UCI⁸⁰. Recientemente, Puthuchery et al. compararon específicamente la variación del grosor del cuádriceps con el AST del recto anterior, evidenciando que este último constituye una medida más sensible y confiable para valorar la atrofia y debilidad muscular en la UCI⁸¹. Por otra parte, la ecogenicidad muscular aumenta en pacientes críticos, lo que podría corresponder a edema, inflamación, fibrosis, infiltración grasa o necrosis^{71,78,82,83}. Precisamente, el aumento de ecogenicidad muscular predice el desarrollo de mionecrosis (histológica) en la UCI⁸³. Si bien en pacientes no críticos se ha establecido una correlación inversa entre ecogenicidad y fuerza muscular, en el marco de la UCI este vínculo no es tan evidente^{71,78}.

Técnica. Diversos sitios anatómicos y variantes técnicas han sido empleados para la evaluación muscular periférica, dificultando la comparación de resultados entre los distintos estudios. Si bien valores de referencia para grosor y ecogenicidad se han reportado en individuos sanos, la evolución temporal de los mismos parece ser un parámetro más valioso en pacientes críticos⁸⁴. Es fundamental identificar y estandarizar precisamente el sitio y posición en donde

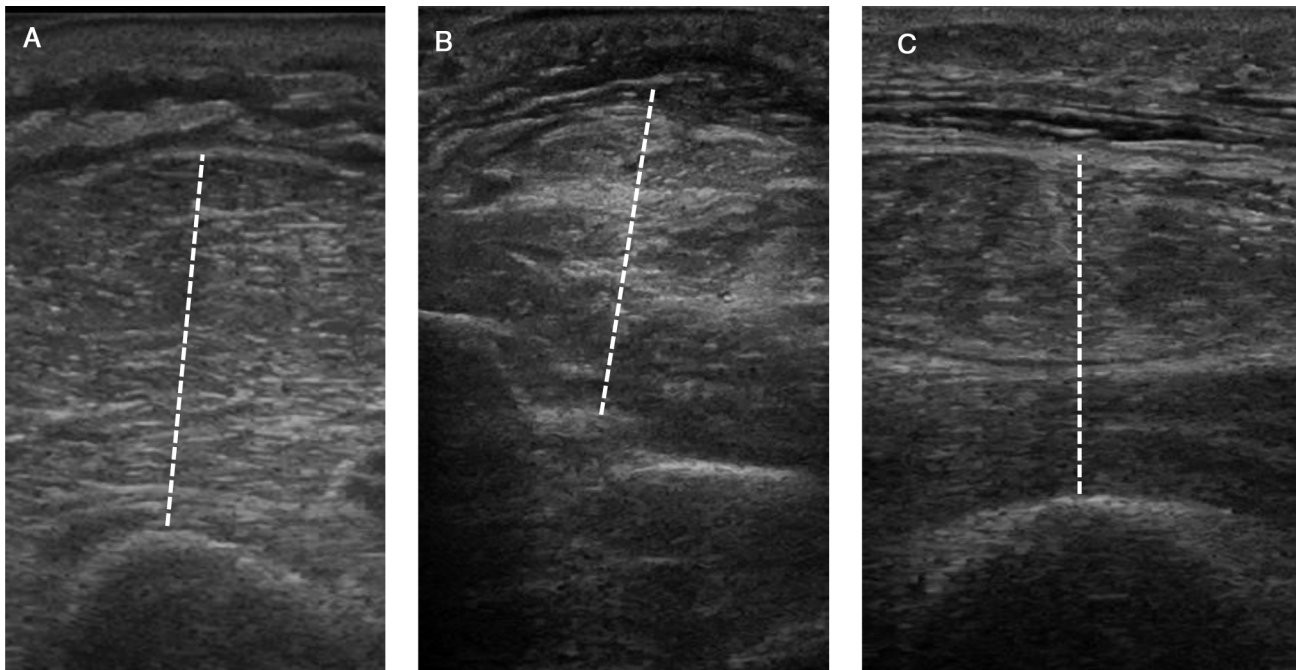


Figura 2. Ecografía muscular periférica. Espesor muscular evaluado a nivel de la logia flexora del brazo (A), logia flexora del antebrazo (B) y cuádriceps (C).

se realizará la medida. Es importante evitar la compresión del músculo durante la medida, para lo cual debe emplearse un exceso de gel conductor y realizar con el transductor la mínima presión que permita obtener la imagen.

Los registros se obtienen con un transductor lineal (≥ 10 MHz) posicionado en sentido transversal y perpendicular al hueso subyacente. El ángulo de insonación puede afectar a las medidas, por lo que debe mantenerse constante. El grosor se mide como la máxima distancia entre la interfase grasa-músculo y el hueso o membrana interósea (fig. 2). En la tabla 3 se detalla la técnica para brazo, antebrazo y muslo^{33,73,85,86}.

La evaluación de la ecogenicidad muscular puede realizarse en forma semicuantitativa (escala de Heckmatt) o cuantitativa mediante un análisis de la escala de grises^{70,71,78,82,87}.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es un método validado para determinar la masa muscular⁶⁹. El AST del tejido muscular en un único corte (habitualmente a nivel de la tercera vértebra lumbar) ha demostrado representar fielmente la masa muscular corporal⁸⁸⁻⁹⁰. Por otra parte, alteraciones musculares estructurales, como la infiltración grasa, pueden ser detectadas mediante el análisis de la densidad muscular en la TC. En pacientes críticos evaluados por TC, la presencia de atrofia, la disminución de la densidad muscular

y el aumento de la grasa intermuscular se asocian a un incremento de la mortalidad^{90,91}. La necesidad de traslados y la exposición a radiación constituyen las principales limitantes de esta técnica.

Bioimpedancia eléctrica

La bioimpedancia eléctrica (BIE) permite determinar al lado de la cama del paciente masa corporal magra, aunque no cuantifica directamente la masa muscular⁹². Esta puede estimarse a partir de ecuaciones de regresión diseñadas para individuos sanos⁹³. Un estudio reciente demostró una aceptable capacidad de la BIE para detectar pacientes con reducción de la masa muscular en la UCI, aunque nuevos trabajos son necesarios para validar esta técnica en pacientes críticos⁹⁴.

Biomarcadores

La utilización de biomarcadores podría facilitar el diagnóstico precoz y seguimiento del compromiso muscular en la UCI. Distintas sustancias han sido evaluadas con este fin (mioglobina, creatinina, troponina I, etc.). Si bien sus niveles se han encontrado elevados en el contexto de daño o sobrecarga muscular, aún no se ha demostrado su utilidad para detectar atrofia o debilidad muscular en los pacientes críticos. Los micro-ARN podrían constituir una nueva clase de biomarcadores con enorme potencial. Se ha

Tabla 3
Protocolo de ecografía muscular periférica

Brazo	Con el codo flexionado a 90° se debe buscar el punto equidistante entre el acromion y el olécranon. Posteriormente, con el codo extendido y el antebrazo supinado, colocar el transductor lineal en la cara anterior, a nivel del punto medio previamente identificado. Posicionar el transductor en sentido transversal y perpendicular a la piel. Medir, en el sitio de máximo espesor, el compartimento muscular flexor entre la interfase grasa-músculo y el húmero
Antebrazo	Con el codo extendido y el antebrazo supinado identificar el punto equidistante entre el pliegue del codo y la apófisis estiloides cubital. Colocar el transductor lineal en la cara anterior sobre dicho punto, en sentido transversal y de forma perpendicular a la piel, midiendo el espesor del compartimento flexor entre la interfase grasa-músculo y la membrana interósea
Muslo	Con la rodilla extendida, marcar el punto equidistante entre el trocánter mayor y la línea articular de la rodilla. Colocar el transductor lineal en la cara anterior sobre dicho punto, en sentido transversal y de forma perpendicular a la piel. Medir el espesor del grupo muscular del cuádriceps a este nivel como la distancia entre la interfase grasa-músculo y el fémur. La medida del AST del recto femoral se obtiene mediante técnica planimétrica, luego de delimitar su margen interno (línea ecogénica) con el cursor

AST: área de sección transversal.

sugerido la participación de distintos micro-ARN en la patogenia de la DMA-UCI⁹⁵⁻⁹⁸. Su determinación a nivel plasmático podría ser capaz de diagnosticar precozmente o incluso predecir el desarrollo del compromiso muscular en pacientes críticos⁹⁶. Más aún, el perfil de expresión de micro-ARN podría variar según exista compromiso muscular respiratorio, periférico o combinado.

Conclusiones

El compromiso muscular es un problema frecuente en las UCI. Su diagnóstico y seguimiento puede constituir un verdadero desafío. La utilización de distintos parámetros clínicos y métodos complementarios pueden facilitar su detección precoz. Nuevas herramientas no invasivas, accesibles y reproducibles, como la ecografía, han surgido como opciones válidas para la evaluación tanto de músculos periféricos como respiratorios. El descubrimiento de biomarcadores específicos constituye un tópico de enorme interés en el que enfocar futuras investigaciones. La evaluación seriada de los pacientes críticos mediante técnicas ecográficas y la determinación de biomarcadores plasmáticos podría constituir un nuevo paradigma en el estudio del compromiso muscular en la UCI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barreiro E. Models of disuse muscle atrophy: Therapeutic implications in critically ill patients. *Ann Transl Med.* 2018;6:29.
- Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43:1441–52.
- Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39:2627–30.
- Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016;42:853–61.
- Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care.* 2016;6:75.
- Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17:R120.
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:213–9.
- Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, 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;20:231.
- Lu Z, Xu Q, Yuan Y, Zhang G, Guo F, Ge H. Diaphragmatic dysfunction is characterized by increased duration of mechanical ventilation in subjects with prolonged weaning. *Respir Care.* 2016;61:1316–22.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288:2859–67.
- Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:261–8.
- 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.* 2014;190:410–20.
- Cottareau G, Dres M, Avenel A, Fichet J, Jacobs FM, Prat D, et al. Handgrip strength predicts difficult weaning but not extubation failure in mechanically ventilated subjects. *Respir Care.* 2015;60:1097–104.
- Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical Intensive Care Unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:57–66.
- Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS, et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:238–46.
- Files DC, d'Alessio FR, Johnston LF, Kesari P, Aggarwal NR, Garibaldi BT, et al. A critical role for muscle ring finger-1 in acute lung injury-associated skeletal muscle wasting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:825–34.
- Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:20–7.
- Heunks LM, Doorduyn J, van der Hoeven JG. Monitoring and preventing diaphragm injury. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:34–41.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518–624.
- Magalhaes PAF, Camillo CA, Langer D, Andrade LB, Duarte M, Gosselink R. Weaning failure and respiratory muscle function: What has been done and what can be improved? *Respir Med.* 2018;134:54–61.
- El-Khatib MF, Bou-Khalil P. Clinical review: Liberation from mechanical ventilation. *Crit Care.* 2008;12:221.
- Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41:110–23.
- Grinnan DC, Truitt JD. Clinical review: Respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care.* 2005;9:472–84.
- Dres M, Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: An underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care.* 2018;22:73.
- Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29:1325–31.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:2007–15.
- Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39:801–10.
- Dube BP, Dres M. Diaphragm dysfunction: Diagnostic approaches and management strategies. *J Clin Med.* 2016;5:113.
- Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: Feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015;41:734.
- Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67:1560–8.
- Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol (1985).* 1997;83:291–6.
- Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve.* 2013;47:884–9.
- Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: Intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology.* 2011;16:1136–43.
- Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012;38:796–803.
- Santana PV, Prina E, Albuquerque AL, Carvalho CR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: The utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol.* 2016;42:88–94.
- Orozco-Levi M, Gayete A, Rodriguez C, Ramirez-Sarmiento A, Mendez R, Tous F, et al. Evaluación funcional no-invasiva de la reserva ante la fatiga y la estructura del diafragma mediante ecografía transtorácica en modos B y M. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:571–9.
- Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: An ultrasound study. *Crit Care Med.* 2016;44:1347–52.
- Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012;142:1455–60.
- Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: A longitudinal cohort study. *Crit Care.* 2015;19:422.
- Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1080–8.
- DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014;69:423–7.
- Ferrari G, de Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Apra F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J.* 2014;6:8.
- Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016.
- Umbrello M, Formenti P. Ultrasonographic assessment of diaphragm function in critically ill subjects. *Respir Care.* 2016;61:542–55.
- Ueki J, de Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50:1157–61.
- Cardenas LZ, Santana PV, Caruso P, Ribeiro de Carvalho CR, Pereira de Albuquerque AL. Diaphragmatic ultrasound correlates with inspiratory muscle strength and pulmonary function in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:786–93.
- Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: A pilot clinical study. *Crit Care.* 2015;19:161.

48. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: Methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135:391–400.
49. Ayoub J, Cohendy R, Dauzat M, Targhetta R, De la Coussaye JE, Bourgeois JM, et al. Non-invasive quantification of diaphragm kinetics using m-mode sonography. *Can J Anaesth*. 1997;44:739–44.
50. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001;20:597–604.
51. Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA. Diaphragm dysfunction in critical illness. *Chest*. 2018;153:1040–51.
52. Jiang JR, Tsai TH, Jerng JS, Yu CJ, Wu HD, Yang PC. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest*. 2004;126:179–85.
53. Spadaro S, Grasso S, Mauri T, Dalla Corte F, Alvisi V, Ragazzi R, et al. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit Care*. 2016;20:305.
54. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310:1591–600.
55. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1437–46.
56. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14:1103–9.
57. Ciesla N, Dinglas V, Fan E, Kho M, Kuramoto J, Needham D. Manual muscle testing: A method of measuring extremity muscle strength applied to critically ill patients. *J Vis Exp*. 2011;50, pii: 2632.
58. 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*. 2009;37:S299–308.
59. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, et al. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2012;45:18–25.
60. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: Feasibility and interobserver agreement. *Crit Care*. 2011;15:R43.
61. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: An observational cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R229.
62. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Muscle strength assessment in critically ill patients with handheld dynamometry: An investigation of reliability, minimal detectable change, and time to peak force generation. *J Crit Care*. 2013;28:77–86.
63. Vanpee G, Segers J, van Mechelen H, Wouters P, Van den Berghe G, et al. The interobserver agreement of handheld dynamometry for muscle strength assessment in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39:1929–34.
64. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40:423–9.
65. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S, et al. Grip and pinch strength: Normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66:69–74.
66. Latronico N, Shehu I, Guarneri B. Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med*. 2009;37:S316–20.
67. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G, et al. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: The multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res*. 2014;3:127.
68. Mayans D, Cartwright MS, Walker FO. Neuromuscular ultrasonography: Quantifying muscle and nerve measurements. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23:133–48, xii.
69. Paris M, Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: Considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:125–30.
70. 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*. 2015;34:1191–200.
71. 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;30:1151.e9–14.
72. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008;40:185–9.
73. 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;62:533–9.
74. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. 2004;23:273–80.
75. Borges RC, Soriano FG. Association between muscle wasting and muscle strength in patients who developed severe sepsis and septic shock. 2018 May 11, doi: 10.1097/SHK.0000000000001183. [Epub ahead of print].
76. Connolly B, Maddocks M, MacBean V, Bernal W, Hart N, Hopkins P, et al. Non-volitional assessment of tibialis anterior force and architecture during critical illness. *Muscle Nerve*. 2018;57:964–72.
77. Baldwin CE, Bersten AD. Alterations in respiratory and limb muscle strength and size in patients with sepsis who are mechanically ventilated. *Phys Ther*. 2014;94:68–82.
78. 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*. 2013;17:R227.
79. Freilich RJ, Kirsner RL, Byrne E. Isometric strength and thickness relationships in human quadriceps muscle. *Neuromuscul Disord*. 1995;5:415–22.
80. 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;7:40.
81. Puthuchery ZA, McNelly AS, Rawal J, Connolly B, Sidhu PS, Rowleron A, et al. Rectus femoris cross-sectional area and muscle layer thickness: Comparative markers of muscle wasting and weakness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:136–8.
82. Cartwright MS, Kwayisi G, Griffin LP, Sarwal A, Walker FO, Harris JM, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2013;47:255–9.
83. Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJ, Sidhu PS, Rowleron A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med*. 2015;43:1603–11.
84. Arts IM, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010;41:32–41.
85. De Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J*. 1997;10:59–64.
86. 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*. 2009;64:418–23.
87. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr*. 1982;101:656–60.
88. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97:2333–8.
89. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:997–1006.
90. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:R12.
91. Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Twisk JW, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20:386.
92. Earthman CP. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: A tutorial on research considerations and clinical applications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:787–822.
93. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89:465–71.
94. Kuchnia A, Earthman C, Teigen L, Cole A, Mourtzakis M, Paris M, et al. Evaluation of bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: Results of a multicenter prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:1131–8.
95. Bloch SA, Lee JY, Syburra T, Rosendahl U, Griffiths MJ, Kemp PR, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs. *Thorax*. 2015;70:219–28.
96. 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*. 2015;19:147.
97. Garros RF, Paul R, Connolly M, Lewis A, Garfield BE, Natanek SA, et al. MicroRNA-542 promotes mitochondrial dysfunction and SMAD activity and is elevated in Intensive Care Unit-acquired weakness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1422–33.
98. Connolly M, Paul R, Farre-Garros R, Natanek SA, Bloch S, Lee J, et al. miR-424-5p reduces ribosomal RNA and protein synthesis in muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:400–16.