

## Debilidad como complicación del paciente crítico por COVID-19: características clínicas y factores pronósticos en una serie de casos

Alejandro Ballvé, Arnau Llauredó, Antoni Palasí, Manuel Quintana, Elena Martínez-Sáez, Elena Laínez, Núria Ragner, Raúl Juntas-Morales

Servicio de Neurología (A. Ballvé, A. Llauredó, A. Palasí, M. Quintana, R. Juntas-Morales); Servicio de Anatomía Patológica (E. Martínez-Sáez); Servicio de Neurofisiología Clínica (E. Laínez, N. Ragner); Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.

### Correspondencia:

Dr. Alejandro Ballvé Martín.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. de la Vall d'Hebron. 119. E-08035 Barcelona.

### E-mail:

aballvemartin@gmail.com

El presente trabajo ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación (CEIm) del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

A.B. y A.L. han contribuido de manera equitativa en el desarrollo del trabajo y, consecuentemente, deben constar ambos como primeros autores.

Aceptado tras revisión externa: 14.04.21.

### Cómo citar este artículo:

Ballvé-A, Llauredó A, Palasí A, Quintana M, Martínez-Sáez E, Laínez-Samper E, et al. Debilidad como complicación del paciente crítico por COVID-19: características clínicas y factores pronósticos en una serie de casos. Rev Neurol 2021; 73: 10-6. doi: 10.33588/rn.7301.2021042.

© 2021 Revista de Neurología

**Introducción.** La debilidad es una complicación frecuente en el enfermo crítico por COVID-19. Se describen sus características, y los factores que pueden condicionarla y predecirla.

**Pacientes y métodos.** Estudio observacional descriptivo prospectivo con pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por COVID-19 entre abril y mayo de 2020 con debilidad muscular. Se consideró una afectación clínica grave un equilibrio motor igual o inferior a 3/5 según la escala de fuerza muscular modificada del Medical Research Council. Se han realizado 25 estudios analíticos, 16 estudios neurofisiológicos y una biopsia muscular; seguimiento telefónico al mes; análisis comparativo entre los grupos con y sin afectación grave, y determinación de puntos de corte de parámetros analíticos para predecir afectación grave mediante curvas ROC.

**Resultados.** Se incluyó a 25 pacientes con 58 años (desviación estándar  $\pm$  9) de edad media. La mediana de estancia en la UCI fue de 27,5 días. Todos los electromiogramas mostraban un patrón miógeno y el 75%, también una neuropatía. El grupo con afectación clínica grave tenía mayores niveles de dímero-D ( $p = 0,08$ ), lactato deshidrogenasa ( $p = 0,03$ ) e interleucina 6 ( $p = 0,10$ ), y la combinación de la alteración de dos cualquiera de estos tres parámetros pronosticaba la afectación grave con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 76,9%. Al mes de seguimiento, el 36% no podía deambular autónomamente y el 92% seguía con debilidad muscular.

**Conclusiones.** La debilidad en el enfermo por COVID-19 grave tiene una repercusión clínica importante. Su detección y estudio precoces mediante predictores de su desarrollo pueden permitir un mejor manejo. La ausencia en algunos casos de los factores de riesgo clásicos para la debilidad adquirida en la UCI sugiere una fisiopatología diferente.

**Palabras clave.** COVID-19. Debilidad muscular. Enfermedad crítica. Factores de riesgo. Miopatía del enfermo crítico. Poli-neuropatía del enfermo crítico.

### Introducción

La pandemia de COVID-19 ha sometido a una gran presión a los sistemas sanitarios, en gran parte debido a la gran incidencia de pacientes críticos.

En los estudios publicados sobre la COVID-19, el porcentaje de síntomas neurológicos es elevado (alrededor del 60% en algunas series), y la debilidad y las mialgias están entre los más frecuentes [1-3]. Se ha descrito daño muscular en el 23% [4], y mialgias y elevación de la creatinina hasta en un tercio de los pacientes [5,6]. También se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19 [3,7].

La debilidad en el enfermo crítico es frecuente, en su desarrollo pueden estar involucrados múltiples mecanismos fisiopatológicos y el diagnóstico diferencial es muy amplio. De manera frecuente, su repercusión clínica es importante e influye en el pronóstico vital y funcional a corto y medio plazo.

Por ello, es relevante considerarla una entidad clínica como tal, si bien hay poco consenso en la bibliografía respecto a su definición y nomenclatura [8]. Se ha propuesto usar el término 'debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI)' para casos con una debilidad que condicione una puntuación en la escala del Medical Research Council menor de 48 sin otra causa aparente que la propia enfermedad y su tratamiento [8]. La realización de estudios neurofisiológicos y, en concreto, de una electroneurografía y un electromiograma, puede ayudar a categorizar muchos de los casos en dos entidades: la miopatía del enfermo crítico y la neuropatía del enfermo crítico, con afectación predominantemente axonal. La miopatía del enfermo crítico tiene unos hallazgos histológicos característicos, consistentes en una pérdida selectiva de las fibras gruesas musculares que refleja la pérdida de miosina y la necrosis muscular [9]. Ambas entidades condicionan una debilidad de predominio pro-

ximal, habitualmente simétrica y sin clínica sensitiva asociada, y pueden afectar a la musculatura respiratoria y, por tanto, dificultar la retirada de la ventilación mecánica. No son mutuamente excluyentes y, de hecho, su coexistencia es frecuente, y se habla entonces de ‘neuromiopatía del enfermo crítico’. Dada la dificultad que puede suponer en algunos casos la realización de estudios neurofisiológicos, algunos autores consideran que no son imprescindibles en la práctica clínica habitual [10,11]. La prevalencia varía, según el estudio, entre el 25 y el 100% [1]. Se han identificado diversos factores de riesgo para su desarrollo: la duración de la inmovilidad y la ventilación mecánica, la sepsis, el mal control glucémico, la desnutrición y el uso de algunos fármacos, como los corticoides y los bloqueadores musculares no despolarizantes [2]. Su detección y adecuado manejo, consistente fundamentalmente en la movilización y la rehabilitación precoz, han demostrado disminuir la morbilidad a corto plazo y la discapacidad a largo plazo [2].

Ante la gravedad y la aparición precoz de debilidad en algunos pacientes críticos con COVID-19, en ocasiones en ausencia de los factores de riesgo clásicamente asociados, nos planteamos si la neuromiopatía del paciente crítico debido a infección por el SARS-CoV-2 podría tener características diferenciales propias y si había algún factor de riesgo que pudiera predecir su aparición y pronóstico.

## Pacientes y métodos

Es un estudio observacional descriptivo en el que se recogieron de manera prospectiva entre marzo y abril de 2020 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: a) mayores de 18 años; b) ingreso en UCI por neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa mediante frotis orofaríngeo, y c) debilidad limitante a nivel funcional que, al ser detectada por el personal médico de la UCI, motivó solicitar una valoración por el servicio de neurología. Se excluyó a los pacientes en los que la causa de la debilidad parecía secundaria a un ictus u otras afectaciones del sistema nervioso central.

La valoración inicial se realizó en todos los casos en la UCI una vez que se había procedido a la retirada de la ventilación mecánica y la sedoanalgesia. Se realizó mediante una anamnesis y una exploración física por parte de los neurólogos participantes en el estudio. Algunos de los datos se obtuvieron a través de la historia clínica informatizada de los pacientes. Se recogió la evolución de la debilidad

y de otros síntomas que pueden estar relacionados con ella (en concreto: mialgias, diplopía y clínica bulbar), la historia personal previa de debilidad, la historia familiar de miopatía o neuropatía, la repercusión funcional medida mediante el índice de Barthel, el tiempo de hospitalización y de estancia en la UCI, la presencia de sepsis, los fármacos para COVID-19 utilizados, y el uso de estatinas y de corticoterapia. Se consideró una afectación clínica grave un equilibrio motor muscular igual o inferior a 3/5 según la escala de fuerza muscular modificada del Medical Research Council. Al mes de la primera visita, se realizó un seguimiento por vía telefónica de los pacientes en el que se recogió tanto la debilidad subjetiva referida por los pacientes como la discapacidad medida mediante el índice de Barthel.

Tras la primera valoración por parte de neurología, se realizó una analítica general con parámetros de desnutrición (albúmina) y de daño muscular (creatincinasa y aldolasa), así como un perfil tiroideo (tirotropina y tiroxina) y un perfil de autoinmunidad, que incluyó la determinación de los siguientes anticuerpos: anti-Ro52, antiisoleucil-ARNt-sintetasa (OJ), antiglicil-ARNt-sintetasa (EJ), antialanil-ARNt-sintetasa (PL12), antitreonil-ARN-sintetasa (PL-7), anti-SRP, antihistidil-ARNt-sintetasa (Jo1), anti-PM-Scl75, anti-PM, Scl100, anti-Ku, anti-SAE1, anti-NXP2 (IB), anti-MDA5, anti-TIF1 gamma, anti-Mi2 beta y anti-Mi2 alpha. Además, se recogieron de forma retrospectiva los parámetros inflamatorios –dímero-D, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva e interleucina 6 (IL-6)– de la analítica realizada en el momento del ingreso en la UCI. Se realizó un electromiograma en 16 pacientes por parte del mismo especialista en neurofisiología en la primera semana tras el traslado a una planta de hospitalización convencional. Se realizó una biopsia muscular en un paciente con afectación clínica grave.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el *software* IBM SPSS Statistics 22.0. Las variables categóricas se expresaron en número de casos (porcentaje) y las variables numéricas como media (desviación estándar) o mediana (rango) en caso de no cumplir los criterios de normalidad (Q-Q *plot*). Se compararon los grupos con y sin afectación clínica grave de cara a identificar factores asociados a una presentación clínica más grave, excluyendo de este análisis a los pacientes diagnosticados de polirradiculoneuropatía aguda por electromiograma por considerarla una enfermedad con un mecanismo

fisiopatológico muy distinto y con poca relación con el resto de los casos recogidos. Se utilizó el  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher en variables categóricas, el test de la *t* de Student para comparar con la edad y el test de la *U* de Mann-Whitney para el resto de variables numéricas y en la comparación con los parámetros inflamatorios, ya que éstos no se distribuían de forma aproximadamente normal. Se realizaron curvas ROC para determinar los puntos de corte de los diferentes parámetros con unas mayores sensibilidad y especificidad para predecir clínicas más graves. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* inferior a 0,05.

## Resultados

### Descripción de la muestra

Se incluyó en el estudio a 25 pacientes: 18 hombres y siete mujeres. La edad media fue de 57,9 años –desviación estándar (DE): 9,4–. Un 20% había sido diagnosticado de diabetes mellitus de tipo 2. Ninguno tenía antecedentes familiares de miopatía o neuropatía, o historia personal previa de debilidad.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes (46,2%) tenía una afectación clínica grave. La media del equilibrio muscular fue: extremidades superiores, proximal, 2,96 (DE: 1,5); extremidades superiores, distal, 3,88 (DE: 1,5); extremidades inferiores, proximal, 3,08 (DE: 1,2); y extremidades inferiores, distal, 3,67 (DE: 1,6).

El 24% de los pacientes refería mialgias en el inicio de la infección. Un 12% tenía una abolición de los reflejos en las extremidades superiores e inferiores.

La mediana de la escala de Barthel en la valoración inicial en la UCI fue de 20 y el rango total, de 85 (0-85). En el seguimiento telefónico al mes de la primera valoración, la mediana fue de 92,5, con un rango total de 80 (20-100). Al mes de seguimiento, el 64% de los pacientes podía deambular de manera autónoma, el 20% requería un apoyo para deambular y el 16% no deambulaba. Además, el 92% refería algún grado de debilidad objetiva o subjetiva en las extremidades superiores e inferiores.

En todos los pacientes, el motivo de ingreso en la UCI fue una neumonía por SARS-CoV-2. La mediana de estancia en la UCI fue de 27,5 días (rango intercuartílico: 21-36). Durante su estancia en la UCI, el 76% requirió sesiones de prono y el 92% requirió traqueostomía. El 40% presentó una sepsis como complicación.

Respecto a los tratamientos utilizados en la UCI para el tratamiento de la infección por SARS-

CoV-2, el 96% recibió tratamiento con hidroxiclo-roquina; el 79,2%, con lopinavir/ritonavir; el 76%, con tocilizumab; el 96%, con ceftriaxona y acitromicina, y el 24%, con corticoides.

Los hallazgos analíticos de los pacientes se resumen en la tabla I. Los niveles de creatinina se encontraban por debajo de 100 mg/dL en el 88% de los casos en los que se determinaron. El único hallazgo que cabe destacar en el estudio autoinmunitario fueron unos anticuerpos anti-Ro52 positivos en un paciente en el que el electromiograma mostraba un patrón miógeno y en dos de los tres síndromes de Guillain-Barré diagnosticados. No se detectaron anticuerpos relacionados con miositis en ningún caso.

Se realizaron una electroneurografía y un electromiograma en 16 pacientes. En todos ellos se detectó un patrón miógeno. En el 75% había, además, algún tipo de neuropatía: en siete casos con patrón compatible con una mononeuropatía, en dos con una polineuropatía dependiente de la longitud axonal sensitivomotora, en tres con una polirradiculoneuropatía aguda y en uno con una plexopatía braquial. Los pacientes con una mononeuropatía tenían los siguientes patrones de afectación: peroneo común externo en cinco casos (tres de ellos bilaterales), del mediano en tres y del cubital en uno, y los pacientes con una polirradiculoneuropatía inflamatoria, la siguiente: una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, una neuropatía motora axonal aguda, y una neuropatía sensitiva y motora axonal aguda. En el caso de estos tres pacientes con sospecha de síndrome de Guillain-Barré, se realizó un estudio del líquido cefalorraquídeo mediante la realización de una punción lumbar. Todos ellos presentaban una disociación albuminocitológica en el análisis bioquímico. En dos de los tres pacientes se realizó también una reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2, que resultó negativa en ambos casos. Los anticuerpos antigangliósido resultaron negativos en todos los casos. Asimismo, los tres pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas y sólo el paciente con polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda clásica presentó buena respuesta clínica. En los otros dos pacientes se optó por plasmaféresis ante la mala respuesta clínica.

Se realizó una biopsia en un paciente con miopatía grave, que mostró cambios miopáticos con alteración de la arquitectura intermiofibrilar y marcado predominio de fibras de tipo I (Fig. 1). Se observó una leve variabilidad en el tamaño de las fibras, con aisladas fibras redondeadas de pequeño tamaño y fibras con núcleos internos (hasta el 11%;

Fig. 1a). Las técnicas complementarias mostraron grandes áreas sarcoplásmicas sin actividad oxidativa, que se realizaban con el tricrómico de Gomori y mostraban menor actividad de ATPasas, compatibles con lesiones de tipo *core* o *target*. No se observó aumento del tejido conectivo endomérico, alteraciones en las paredes vasculares ni fenómenos trombóticos. La expresión de miosina estaba preservada, con un predominio de fibras con expresión de miosina lenta, de tipo 1. Se realizó un estudio de SARS-CoV-2 sobre el tejido por métodos inmunohistoquímicos y reacción en cadena de la polimerasa, sin encontrar evidencia de partículas víricas en la muestra.

### Factores determinantes de una debilidad grave

Excluidos los tres pacientes diagnosticados de síndrome de Guillain-Barré, se realizó un estudio comparativo entre los nueve pacientes con una afectación clínica grave y 13 con una afectación no grave que se resume en la tabla I, en la que quedan recogidas tanto las características clínicas de los pacientes como los fármacos utilizados, los factores asociados a una 'debilidad adquirida en la UCI' y los parámetros analíticos de inflamación.

No hubo diferencias significativas en edad ni género entre los dos grupos.

Respecto a la valoración funcional, los pacientes con afectación clínica grave presentaban de forma significativa una puntuación menor en la escala Barthel en la primera evaluación y en forma de tendencia en el seguimiento telefónico. Además, al mes de seguimiento, un porcentaje menor de pacientes con afectación clínica grave era incapaz de deambular de manera independiente.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tiempo de estancia en la UCI y sesiones de prono requeridas, si bien el porcentaje en ambos casos era mayor en el grupo con afectación clínica grave. En el resto de factores de riesgo clásicamente asociados a la 'debilidad adquirida en la UCI' analizados en nuestro trabajo, tampoco se encontraron diferencias.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los fármacos administrados para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, como corticoides, tocilizumab, hidroxiloroquina, antirretrovirales y antibióticos.

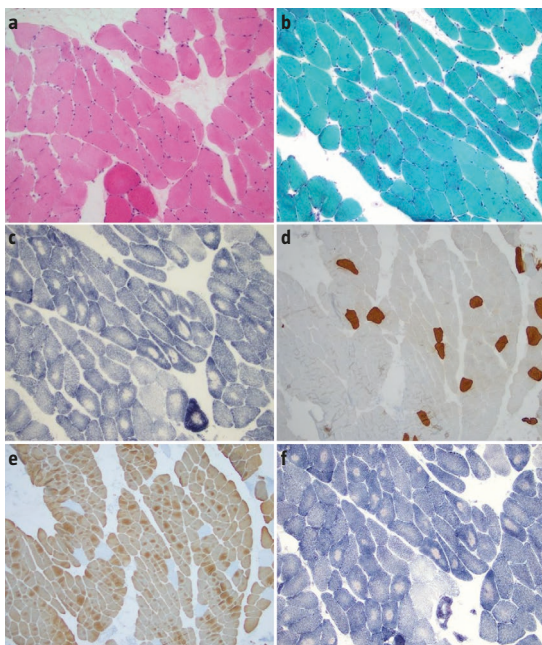
Respecto a los parámetros analíticos de daño muscular (creatininasa y aldolasa), no hubo diferencias estadísticamente significativas. Respecto a los parámetros analíticos relacionados con la inflamación, los niveles de LDH, IL-6 y dímero-D eran

**Tabla I.** Características de los grupos con y sin afectación clínica grave (MRC  $\leq$  3/5).

	Afectación clínica grave (9)	Afectación clínica no grave (13)	Valor de <i>p</i>	
Edad (años, media, RIC)	59 (39-74)	62 (40-73)	0,827	
Sexo	Ocho hombres, una mujer	Ocho hombres, cinco mujeres	0,276	
Tiempo de hospitalización (días, mediana, RIC)	64 (46,5-70,5)	48 (33,5-65,5)	0,181	
Índice de Barthel inicial (mediana, RIC)	17 (10-27)	40 (20-60)	<b>0,043</b>	
Índice de Barthel al mes (mediana, RIC)	55 (35-97)	95 (85-100)	0,051	
Deambulación autónoma al mes	5/9 (55%)	10/13 (76,9%)	<b>0,034</b>	
<b>Factores asociados a miopatía del enfermo crítico</b>				
Tiempo en la UCI (días; mediana, RIC)	35 (21-30)	26 (19-30)	0,203	
IOT (bloqueador NM)	9/9 (100%)	13/13 (100%)	>0,5	
Traqueostomía	8/9 (88,8%)	12/13 (92,3%)	>0,5	
Sesiones de prono	Requerimiento	7/9 (77,7%)	9/13 (69,2%)	1
	Mediana, rango total	3 (0-4)	3 (1-4)	>0,5
Mialgias	1/9 (11,1%)	5/13 (38,5%)	0,333	
Sepsis	6/9 (66,7%)	6/13 (46,2%)	0,415	
HbA1c (%; media, RIC)	5,9 (5,2-6,6)	5,4 (5,0-6,6)	>0,5	
Albúmina (g/dL; media, RIC)	3,2 (2,2-3,6)	3,2 (2,7-3,7)	>0,5	
<b>Fármacos utilizados</b>				
Corticoides	1/7 (14,3%)	5/7 (71,4%)	0,103	
Tocilizumab	8/9 (88,9%)	8/13 (61,5%)	0,333	
Hidroxiloroquina	9/9 (100%)	12/13 (92,3%)	>0,5	
Lopinavir/ritonavir	7/9 (77,7%)	10/13 (76,9%)	>0,5	
Ceftriaxona	12/13 (92,3%)	9/9 (100%)	>0,5	
Azitromicina	9/9 (100%)	12/13 (92,3%)	>0,5	
<b>Parámetros analíticos</b>				
CK (UI/L; media, RIC)	32 (17-68,2)	17,5 (14-33,7)	0,327	
Aldolasa (UI/L; media, RIC)	8,8 (6,5-10)	6,8 (5,4-8)	0,253	
PCR (mg/dL; media, RIC)	16,4 (10,3-21,3)	16 (3,6-18,5)	0,483	
LDH (UI/L; media, RIC)	688 (562-827)	447 (397-544)	<b>0,025</b>	
Dímero-D (ng/ml; media, RIC)	1041 (579-2.806)	345 (253-2.022)	0,077	
IL-6 (pg/ml; media, RIC)	719 (103-4.774)	77 (31-1220)	0,102	

CK: creatinincinasa; IL-6: interleucina 6; IOT: intubación orotraqueal; LDH: lactato deshidrogenasa; MRC: escala de fuerza muscular modificada del Medical Research Council; NM: neuromuscular; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Figura 1.** Estudio histopatológico de la biopsia del paciente con miopatía grave. Histológicamente, se observó variabilidad en el tamaño de las fibras y escasos núcleos internos –a) HE, 200×–. Con frecuencia se observaron inclusiones eosinófilas intrasarcoplásmicas, que realzaban con el tricrómico de Gomori –b) Gomori, 200×–. En el estudio con enzimas oxidativas, se observó una pérdida de actividad oxidativa en estas áreas, con un halo ligeramente más oscuro en algunas de ellas, dando una imagen de tipo diana o *core* –c) Dinucleótido de nicotinamida y adenina, 200×; d) Succinato deshidrogenasa, 200×–. En cuanto al tipo de fibra, se observó un predominio marcado de fibras con expresión de miosina lenta, de tipo 1 –e) Miosina lenta, 100×; f) Miosina rápida, 100×–, con preservación de la expresión de miosina.



superiores en los pacientes con afectación clínica grave, de manera estadísticamente significativa en cuanto a la LDH y en forma de tendencia en cuanto a la IL-6 y el dímero-D (Fig. 2). Mediante la elaboración de curvas ROC, se estimó que, para una afectación clínica grave, los niveles de dímero-D mayores de 500 tenían una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 61,5% ( $p = 0,018$ ), los niveles de IL-6 mayores de 60 tenían una sensibilidad de 100% y una especificidad del 46,2% ( $p = 0,046$ ), y los niveles de LDH mayores de 550 tenían una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 76,9% ( $p = 0,011$ ). Como se muestra en la tabla II, la combinación de la alteración de dos de cualquiera de estos tres parámetros pronostica la debilidad grave con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 76,9%, un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 100%.

## Discusión

El presente estudio permite una descripción de una cohorte de pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 que desarrollaron una debilidad discapacitante que motivó una evaluación por parte de Neurología. Por el patrón de debilidad y la ausencia aparente de otras causas para ella más allá de la propia enfermedad, el cuadro clínico era consistente con una 'debilidad adquirida en la UCI', si bien llamaba la atención en algunos casos su gravedad y aparición precoz. El estudio permite también una comparación entre los subgrupos con y sin una afectación grave.

Se puede extraer que la debilidad en el enfermo con COVID-19 grave tiene importantes implicaciones funcionales y pronósticas. Al mes de seguimiento, prácticamente todos los pacientes seguían refiriendo debilidad y un tercio era incapaz de deambular de manera autónoma, y la limitación funcional al mes era mayor en el grupo con una afectación clínica grave inicial.

El estudio neurofisiológico objetivó cambios miógenos en todos los pacientes en los que se realizó, congruentemente con el hecho de que en todos se realizara tras un ingreso prolongado en la UCI. Adicionalmente, el estudio permitió la detección de entidades clínicas específicas en la mitad de los pacientes, incluyendo una polirradiculoneuropatía inflamatoria susceptible de recibir un tratamiento con inmunoglobulinas en tres casos. Si bien estos pacientes también presentaban cambios miógenos en el electromiograma, la afectación clínica era mayor y desproporcionada respecto a ellos.

La biopsia muscular realizada muestra una expresión de miosina conservada, hallazgo que va a favor de un proceso diferente al de la miopatía del enfermo crítico. Pese a que no se identificó el virus en la biopsia muscular, se debe tener en cuenta que se realizó cuatro semanas después de la extubación y siendo ya negativa la detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en muestra nasofaríngea. Aunque el SARS-CoV-2 no se ha aislado en muestras de tejido nervioso o muscular [12], sí se ha identificado el coronavirus humano en biopsias cerebrales [13] y en el líquido cefalorraquídeo [14].

El estudio comparativo permite observar un tiempo de estancia en la UCI mayor en pacientes con una afectación clínica grave. Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos [6,7]. Llama la atención el hecho de que no se encontraron diferencias en los otros factores relacionados con el desarrollo de la 'debilidad adquirida en la UCI'.

Tampoco ninguno de los fármacos utilizados se asociaba al desarrollo de debilidad grave.

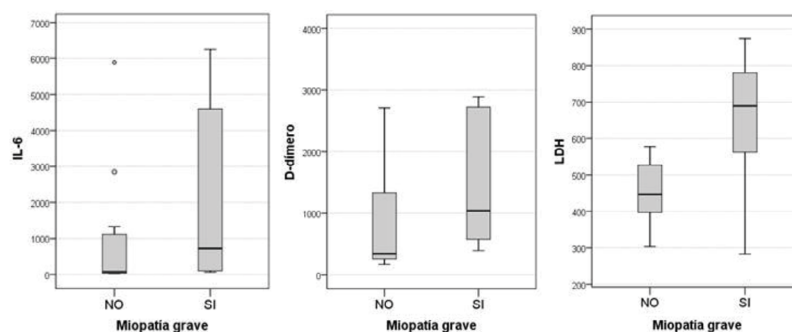
A nivel analítico, los niveles de tres parámetros inflamatorios estaban aumentados en el grupo con una afectación clínica grave: la IL-6, el dímero-D y la LDH; esta última alcanzó una significancia estadística y los otros dos valores en forma de tendencia. Estos resultados son concordantes con estudios previos [3] y sugieren que la inflamación sistémica que provoca el virus podría estar implicada en el desarrollo de la debilidad. La elaboración de curvas ROC nos permitió obtener puntos de corte que posibilitaran determinar, con una elevada sensibilidad y especificidad, el riesgo de desarrollar una debilidad grave en los pacientes con COVID-19 que requieran ingreso en la UCI, especialmente al combinar dos de estos tres parámetros. Por tanto, aunque se deben validar estos resultados de forma prospectiva en futuros estudios, estos parámetros podrían tener una gran utilidad para identificar los pacientes en riesgo de desarrollar un cuadro de miopatía grave en el momento de ingreso en la UCI.

Las principales limitaciones del estudio son, además del pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de un grupo control de pacientes críticos sin COVID-19 y de pacientes con COVID-19 grave que no requieren ingreso en la UCI, así como la temporalidad de la obtención de la analítica sanguínea, con niveles de la creatinina y de la biopsia muscular respecto al inicio de la enfermedad que pueden haber afectado a los resultados.

En conclusión, los datos de nuestro estudio sugieren que el SARS-CoV-2 puede tener un papel en el desarrollo de debilidad muscular en el paciente crítico con COVID-19, bien a través de la reacción inflamatoria que provoca, bien por la acción directa del virus en el sistema nervioso y/o muscular, posiblemente mediada por el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina -2, presente en el tejido nervioso y muscular [15].

Independientemente, su repercusión clínica es importante, por lo que su detección y estudio temprano son esenciales de cara a instaurar de manera precoz medidas preventivas y terapéuticas adecuadas, así como para descartar entidades con terapéuticas específicas, como una polirradiculoneuropatía. Dicho estudio debe incluir una evaluación neurológica reglada y, en él, pueden ser útiles tanto un estudio neurofisiológico como, según muestran nuestros resultados, un estudio con parámetros analíticos de inflamación. Futuros estudios podrían validar el uso de estos parámetros analíticos en la predicción de su aparición y evolución.

**Figura 2.** Niveles de parámetros analíticos de inflamación en pacientes con y sin una afectación clínica grave.



**Tabla II.** Aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa (> 550 UI/L), interleucina 6 (> 60 pg/mL) y dímero-D (> 500 mg/mL) en pacientes con y sin afectación clínica grave.

	Afectación clínica grave (9)	Afectación clínica no grave (13)
≤ 1 parámetros de inflamación	0 (0%)	76,9% (10)
≥ 2 parámetros de inflamación <sup>a</sup>	9 (100%)	23,1% (3)

<sup>a</sup> Sensibilidad: 100%; especificidad: 76%; valor predictivo positivo: 75%, y valor predictivo negativo: 100% para la afectación clínica grave.

**Bibliografía**

- 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.
- Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 1626-35.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95: e1060-70.
- Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020; 62: 485-91.
- 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 (Suppl 10): S299-308.
- Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters

- PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 79-89.
10. 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.
  11. Morris C, Trinder JT. Electrophysiology adds little to clinical signs in critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care Med* 2002; 30: 2612.
  12. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 386.
  13. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1089-96.
  14. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832.
  15. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 995-8.

### Weakness as a complication of COVID-19 in critically ill patients: clinical features and prognostic factors in a case series

**Introduction.** Weakness is a frequent complication in those critically ill due to COVID-19. This study describes its characteristics and the factors that can condition and predict it.

**Patients and methods.** We conducted a prospective, descriptive, observational study of patients admitted to the intensive care unit (ICU) due to COVID-19 between April and May 2020 with muscle weakness. A motor balance equal to or lower than 3/5 according to the modified Medical Research Council muscle strength scale was considered to be severe clinical impairment. Altogether 25 analytical studies, 16 neurophysiological studies and one muscle biopsy were performed, with a telephone follow-up at one month, a comparative analysis between the groups with and without severe compromise, and determination of cut-off points for analytical parameters to predict severe involvement using ROC curves.

**Results.** The sample consisted of 25 patients with a mean age of 58 years (standard deviation  $\pm$  9). The median length of stay in the ICU was 27.5 days. All the electromyograms exhibited a myogenic pattern and 75% also showed neuropathy. The group with severe clinical involvement had higher levels of D-dimer ( $p = 0.08$ ), lactate dehydrogenase ( $p = 0.03$ ) and interleukin-6 ( $p = 0.10$ ), and the combination of the alteration of any two of these three parameters predicted severe involvement with a sensitivity of 100% and a specificity of 76.9%. At one month of follow-up, 36% were unable to walk autonomously and 92% continued with muscle weakness.

**Conclusions.** Weakness in severe COVID-19 patients has a major clinical impact. Its early detection and study by means of predictors of its development may allow for better management. The absence in some cases of classical risk factors for ICU-acquired weakness suggests a different pathophysiology.

**Key words.** COVID-19. Critical illness. Critical illness myopathy. Critical illness polyneuropathy. Muscular weakness. Risk factors.