



Artículo de Revisión

Polineuromiopatía del paciente crítico

Eleonora Peña y Lillo¹

1. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore.

Correo de contacto: ele_pyl@hotmail.com

Recibido: 15 de mayo de 2019 - Aceptado: 09 de junio de 2019

Introducción

La Miopatía del paciente crítico (MPC) es una enfermedad primaria del músculo, aguda y que se caracteriza por la pérdida y adelgazamiento de los filamentos de miosina, atrofia de las fibras tipo II y consecuentemente debilidad muscular proximal con reducción de la excitabilidad de fibras musculares. La Neuropatía del paciente crítico (NPC) es causada por degeneración axonal de fibras nerviosas sensitivas y motoras, resultando en debilidad primaria distal.

Los avances en medicina intensiva, en el apoyo de la función cardio-pulmonar han aumentado la sobrevivencia de muchos pacientes con enfermedades críticas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), trayendo aparejado

mayor discapacidad física y reducción de la calidad de vida.^{1, 2, 3, 10}

La incidencia y detección de desórdenes neuromusculares adquiridos ha aumentado consecuentemente. La NPC y la MPC son entidades clínicamente diferentes pero ocurren casi siempre en forma simultánea. Es por ello que el término más apropiado a utilizar es el de polineuromiopatía del paciente crítico (PNMPC).² Esta última entidad es la más precisamente definida y de la que se conocen mejor sus características clínicas y diagnóstico, si bien aún quedan muchas incógnitas en cuanto a su etiopatogenia, tratamiento y pronóstico. Por esto mismo es que realizamos la siguiente revisión.

Epidemiología y factores de riesgo

Según estudios prospectivos la PNMPC ocurre en un 25 a 63% de los pacientes que han estado en asistencia respiratoria mecánica durante al menos 1 semana.¹⁰ Este porcentaje varía según la población estudiada, criterios diagnósticos y momento de evaluación. En pacientes con Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis o fallo multiorgánico asciende a 70-100%. Es más frecuente en mayores de 50 años y predomina en el sexo masculino (2:1).^{2, 3, 10, 17}

La puntuación del score APACHE III, la presencia de SRIS, el sexo femenino, el número de días con disfunción de 2 o más órganos, la duración de la ventilación mecánica, el uso de esteroides, el descontrol

glucémico, los relajantes musculares y vasopresores y la inmovilización son algunos de los factores de riesgo más frecuentemente reportados. Estas asociaciones apoyan la hipótesis de que la PNMPC no es más que una secuela de la inflamación sistémica.^{1, 2, 3, 11, 17}

El rol de los glucocorticoides no está bien aclarado, ya que por un lado contribuirían a la patogenia a través del desarrollo de hiperglucemia y el incremento del catabolismo proteico sobre el músculo, pero por otro lado son drogas moduladoras de la respuesta inflamatoria. Por lo que se concluye que los mismos deben utilizarse siempre considerando la condición clínica subyacente en la menor dosis y tiempo posible.

El reposo en cama durante una semana reduce la masa muscular en un 30% aproximadamente. Esta reducción es mayor en las primeras semanas de estadía en UCI. Existe evidencia que demuestra que la degeneración muscular ocurre muy tempranamente, inclusive 4 horas después de la inmovilización y la pérdida diaria promedio de fuerza muscular es mayor a 1%.^{9,10}

No se sabe en qué medida la atrofia muscular se debe no solo al aumento del catabolismo sino a la inmovilización, probablemente este último sea un contribuyente.

Menos del 10% de los pacientes con ventilación mecánica se movilizan fuera de la cama. La rehabilitación temprana ha demostrado reducir la incidencia de la PNMPC.³

Fisiopatogenia

Se trata de un fenómeno complejo que aún no ha sido dilucidado por completo. Se postulan diferentes teorías. El aumento de la permeabilidad vascular causada por la liberación de citocinas inflamatorias, la hiperglucemia y la hipoalbuminemia producen edema de los diferentes tejidos e impiden la difusión de oxígeno y nutrientes en el tejido nervioso y muscular resultando en un fallo de energía a dicho nivel.^{7,11,14}

En la PNMPC se produce una alteración inespecífica de la microcirculación relacionada con la sepsis y el FMO. Este mecanismo estaría mediado por la mayor expresión de E-selectina en el endotelio vascular de nervios periféricos, inducido por citoquinas pro-inflamatorias. Algunas citoquinas secretadas durante la sepsis tienen efecto histamina-like, aumentando la permeabilidad microvascular. El edema endoneural resultante puede inducir a hipoxemia. A su vez el severo déficit energético conduce a la degeneración axonal primaria. La glucosa junto con el defecto de barrera y aumento en la producción de radicales libres de oxígeno contribuyen al fallo bioenergético. El aumento de la permeabilidad favorece el pasaje de factores

Características clínicas

La presentación clínica más frecuente es la cuadriparesia flácida y la insuficiencia respiratoria por fallo neuromuscular, que se presenta como incapacidad para destetar al

Una de las principales limitaciones de los estudios que han intentado determinar los factores de riesgo asociados, es el desconocimiento del estado funcional previo al ingreso a UCI de los pacientes. La fragilidad definida clínicamente, incluye los efectos de la sarcopenia. Esta condición ocurre en aproximadamente un tercio de todos los pacientes en la UCI y hasta el 80% de los pacientes ancianos.

Aún existen controversias acerca del rol patogénico de muchos de estos factores; sin embargo se ha visto que la intervención activa para evitar la presencia de algunos, como la terapia física en la inmovilidad y el control glucémico estricto pueden reducir la aparición de la misma.^{2,12}

neurotóxicos al espacio endoneural y promueve la adhesión y extravasación de leucocitos activados quienes inducen al daño tisular local mediante la producción de citoquinas.^{1, 2, 3, 9, 10,13}

En la fisiopatogenia del compromiso muscular también intervienen alteraciones metabólicas, inflamatorias y bioenergéticas. Es frecuente observar catabolismo proteico y pérdida de masa muscular. La proteólisis es inducida por citoquinas. Algunas proteasas son activadoras del calcio, alterando la homeostasis del mismo. Es sabido que la Glutamina estimula la síntesis proteica e inhibe el catabolismo. En pacientes en estado crítico habría déficit de la misma. La disminución de hormonas anabólicas y el aumento de hormonas catabólicas podrían contribuir a la pérdida de miofilamentos y apoptosis muscular. Otro mecanismo que ha sido propuesto es el de una canalopatía. Según estudios electrofisiológicos se ha encontrado hiperexcitabilidad de membranas. También son importantes la sobreproducción de óxido nítrico, déficit de antioxidantes, disfunción mitocondrial, déficit muscular de ATP.^{7,10,14}

paciente de la asistencia respiratoria mecánica a pesar de presentar un intercambio gaseoso adecuado.

Si bien el comienzo de los síntomas suele ser temprano el reconocimiento de los mismos generalmente es tardío debido a la dificultad para valorar la fuerza muscular y motilidad por encefalopatía o sedo-analgésia.^{11, 15}

En los pacientes con PNC la debilidad suele comenzar a predominio distal (principalmente en miembros inferiores), y se acompaña típicamente de hipo o arreflexia. Puede haber también pérdida de sensibilidad profunda e hipoestesia al igual que compromiso de pares craneales, como paresia del nervio facial.^{1, 7, 15}

Diagnóstico

Hasta la fecha no existe un consenso internacional en nomenclatura ni en criterios diagnósticos de esta entidad.

El diagnóstico de la PNMPC se realiza clínicamente mediante un examen neurológico estandarizado que evalúa la fuerza en los grupos musculares proximales, medio y distal de cada miembro. Para ello se puede utilizar la escala MRC (Medical Research Council). Sin embargo esto tiene varias limitaciones. Primero se requiere la cooperación del paciente, quien debe estar lucido, requisito que las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes críticos no cumple, por otro lado la subjetividad del operador que la realiza, y por último la falta muchas veces de conocimiento del estado de salud pre-hospitalario del paciente.^{1, 2}

La electromiografía y los estudios de velocidad de conducción son de gran utilidad para el diagnóstico de PNMPC. Son superiores a la clínica en la detección precoz, al igual que permiten cuantificar la severidad de la enfermedad.¹¹

Los cambios electrofisiológicos muestran disfunción axonal motora y sensitiva que compromete tanto miembros superiores como inferiores. Se puede observar reducción del potencial de acción motor a la semana del comienzo del cuadro.

Tratamiento y prevención

No existe un tratamiento específico en la actualidad. Hasta hace poco solo estaban recomendadas medidas preventivas consistentes en reducir la exposición a factores de riesgo conocidos y medidas de soporte en pacientes críticos. La mayoría de los autores

Por el contrario en los pacientes con MPC la debilidad comienza a nivel proximal y no es dolorosa.

A pesar de esta diferencia anteriormente expuesta cabe destacar nuevamente que las dos entidades suelen presentarse en forma conjunta, siendo esta distinción difícil de realizar en la práctica clínica.

En general los exámenes de laboratorio no son de utilidad diagnóstica. La CPK suele ser normal o puede estar levemente aumentada.¹¹

Inicialmente las velocidades de conducción, latencias distales y la estimulación repetitiva son normales. Los estudios de velocidad de conducción sensitiva pueden mostrar potenciales de acción de baja amplitud que confirman la presencia de polineuropatía. De todos modos en muchas ocasiones estos pueden ser normales o encontrarse falsamente disminuidos por la presencia de edema subcutáneo.^{10, 11, 17}

La presencia de fibrilaciones y ondas agudas positivas en electromiografía (EMG) es más frecuente en la musculatura distal que proximal.

En muy pocos casos, cuando el estado del paciente lo permite, existen signos de compromiso miopático con la obtención de potenciales polifásicos de corta duración y de baja amplitud.

Según estudios postmortem los hallazgos más frecuentes de biopsias musculares y de nervio en PNMPC son la degeneración axonal de fibras nerviosas motoras y sensitivas como así también importante denervación y atrofia de los músculos de las extremidades y respiratorios. También pueden observarse cambios miopáticos como fibras atróficas redondeadas que se mezclan con fibras necróticas.¹⁰

coinciden en que la medida más importante para reducir la incidencia de PNMPC es el tratamiento agresivo de la Sepsis. Los bloqueantes neuromusculares, sedantes y corticoides en caso de indicación, deben utilizarse en la menor dosis y tiempo posible.

La interrupción diaria de sedantes con despertar espontáneo y la interrupción de ventilación mecánica con respiración espontánea, reducen la duración de ventilación mecánica, coma y estadía en UCI.^{1, 2,12} Un conjunto de medidas denominadas ABCDE (Awakening, Breathing, Coordination of awakening and breathing, Delirium assessment and early Exercise) han sido propuestos para reducir el delirium y debilidad muscular. El manejo de las dificultades en el proceso de destete de ventilación mecánica, así como los programas de rehabilitación también son importantes medidas preventivas.⁴

Diversos tratamientos específicos han sido estudiados con efectos potencialmente beneficiosos en la prevención de la PNMPC.

El tratamiento intensivo con insulina para obtener niveles de glucemia normales, reduce la incidencia de PNMPC diagnosticada precozmente mediante estudios electrofisiológicos (29% vs 52%) al igual que la necesidad de ventilación mecánica en forma prolongada en pacientes tanto quirúrgicos como clínicos. Esto se debería a su efecto antiinflamatorio, reducción de los niveles circulantes de ICAM y E-selectina, mejoría del perfil lipídico y disminución del óxido nítrico plasmático, protegiendo de este modo el endotelio del paciente crítico.^{1, 2,13}

Sin embargo aún no se ha podido determinar el objetivo de glucemia a alcanzar, debiéndose comparar el potencial beneficio de la terapia intensiva con insulina vs riesgo de hipoglucemia. El estudio multicéntrico NICE-SUGAR demostró que no hubieron diferencias significativas en los días de ventilación mecánica, estadía en UCI y estancia hospitalaria en ambos grupos, sugiriendo esto que el tratamiento intensivo con insulina no tendría un efecto clínico tan importante en la prevención o atenuación de PNMPC.⁶ Por otro lado, a pesar de la falta de evidencia de calidad, el mantenimiento de la homeostasis de electrolitos (fosfato, magnesio) y una adecuada nutrición son medidas razonablemente recomendadas para minimizar la debilidad muscular.

Ha habido importantes avances en tratamientos de soporte, la rehabilitación temprana ha sustituido el viejo concepto de la rehabilitación como tercera fase de la medicina, implicando entonces que esta debería realizarse en cuanto el paciente se encuentre clínicamente estable. La movilización temprana diaria repetida previene la atrofia muscular, disminuye el stress oxidativo y la inflamación. La terapia física y ocupacional temprana en la UCI mejora la independencia funcional de los pacientes, adicionalmente se acorta la duración del delirium y los días libres de ventilación mecánica. Tecnología nueva de rehabilitación, como estimulación eléctrica neuromuscular y cicloergometría, podrían ser útiles como terapia adyuvante en los programas de rehabilitación temprana de UCI.^{8,14}

La estimulación eléctrica neuromuscular induce a la contracción pasiva del músculo a través de impulsos eléctricos de bajo voltaje liberados a través de electrodos ubicados sobre la piel, y podría ser útil en mitigar el desarrollo de atrofia muscular y debilidad. La cicloergometría es útil en el entrenamiento de fuerza muscular y amplitud de movimiento ya sea en pacientes despiertos o sedados en forma pasiva o activa. Aún faltan estudios prospectivos para confirmar el rol de estas técnicas de rehabilitación, tanto en pacientes agudos como crónicos.^{1, 2, 4, 5, 13,14}

La eficacia de la estimulación muscular eléctrica para mejorar el tamaño y fuerza muscular no ha sido totalmente demostrada. El uso de inmunoglobulinas no es concluyente, ya que los datos obtenidos en estudios solo fueron sugestivos de que el empleo precoz de la misma podría prevenir o mitigar la presentación de PNMPC.⁸

Recientemente estudios en modelos animales sugieren que la melatonina y oxitocina tendrían efectos terapéuticos en la PNMPC durante los estadios tempranos de sepsis. Este efecto estaría asociado con la supresión de producción de TNF- α , peroxidación lipídica y mejoría de la capacidad antioxidante del plasma.⁹ Sin embargo aún se requieren estudios in vivo e in vitro para aplicar estos resultados clínicos.

Pronóstico

Está directamente relacionado con el pronóstico de la enfermedad de base.

Como la mortalidad de los pacientes con FMO es de 50-60%, un número significativo de pacientes fallecen por el cuadro subyacente.

Según estudios prospectivos, la mortalidad global de PNMPC varía entre 36-55%.

La PNMPC es probablemente un factor adicional en el FMO, un órgano o un blanco más que contribuye a la severidad y persistencia del cuadro.

Hay muchos pacientes que se recuperan completamente a las semanas, mientras que otros necesitan largos periodos de rehabilitación para lograr una recuperación y autonomía adecuada.

Datos recientes del seguimiento a largo plazo de los pacientes con PNMPC sugieren que la mayoría presentan discapacidades residuales en sus actividades, reducción de calidad de vida así como pérdida de autonomía y participación.^{1,2}

Conclusión

El compromiso neuromuscular ocurre en forma temprana en los pacientes internados en UCI. Considerando el impacto que esto ocasiona en el funcionamiento social y físico de los pacientes, los costos del tratamiento para el sistema sanitario y la rehabilitación de

éstos, resulta fundamental el inicio en forma precoz de las terapias físicas de rehabilitación. Debemos tomar conciencia y darle suficiente relevancia a este problema creciente para así mejorar y avanzar en estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Referencias bibliográficas

- 1- Kramer C. Intensive Care Unit Acquired Weakness. *Neurol Clin* 2017; 35(4):723–736.
- 2- Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10(10):931-41.
- 3- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 2015;19(1):274.
- 4- Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41(6):1543–54.
- 5- Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37(9):2499–505.
- 6- Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2014;146(3):583-9.
- 7- Garnacho Montero J, Amaya Villar R. Polineuropatía y miopatía del paciente crítico: ¿En qué hemos avanzado?. *Med Intensiva* 2004;28(2):65-9.
- 8- Erbas O, Ergenoglu AM, Akdemir A, Yenieli AÖ, Taskiran D. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. *Journal of surgical research* 2013; 183(1): 313-20.
- 9- Latronico N, Bolton C. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis *Lancet Neurol* 2011; 10 (10): 931–41.
- 10- Visser L. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *European Journal of Neurology* 2006; 13 (11): 1203-12.
- 11- Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care* 2008; 12 (6):238.
- 12- Ydemann M, Eddelien H, Lauritsen A. Treatment of critical illness polyneuropathy and/or myopathy – a systematic review. *Dan Med J* 2012;59(10):511.
- 13- Fan E. Critical Illness Neuromyopathy and the Role of Physical Therapy and Rehabilitation in Critically Ill Patients. *Respiratory care* 2012; 57 (6): 933-44.
- 14- García de Lorenzo, Vilas E, Rodríguez Montes J. Fisiopatología de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (3): 96-103.

-
- 15- Mesejo A, Pérez-Sancho E, Moreno E. Consecuencias clínicas de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2006; 21(3):104-13.
 - 16- Diaz Ballve L. Debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos. Incidencia, factores de riesgo y su asociación con la debilidad inspiratoria. Estudio de cohorte observacional. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):466-75.
 - 17- Appleton R, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc* 2015; 16(2) 126-36.