

15

11224



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**MANIFESTACIONES NEUROMUSCULARES EN  
LOS ENFERMOS EN ESTADO CRÍTICO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO  
EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A**

***DRA. OLGA NELLY FLORES BECERRA***



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



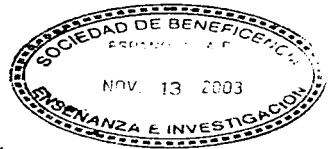
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



*Alfred*

**DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
JEFE DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
"DR. ALBERTO VILLAZÓN SAHAGÚN"

**DR. RICARDO MARTÍNEZ ZUBIETA**  
SUBJEFE DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
"DR. ALBERTO VILLAZÓN SAHAGÚN"  
ASESOR DE TESIS

*Ricardo Martínez Zubieta*

SUBJEFE DE  
UNIDAD

IN  
ADO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de estar aquí y ahora.

A mis Padres por su esfuerzo, su paciencia, su confianza, su consejo y su inmenso amor.

A mi hermana Nancy por su apoyo siempre incondicional.

A mis sobrinos Alinka, Axel e Iker por ser motor de mi vida.

A mis maestros, Dr Alfredo Sierra, Dr. Ulises Cerón, Dr. Ricardo Martínez, Dr. Jean Paul Vázquez, por haber hecho de mi no sólo intensivista, regalarme la fortuna de haber aprendido de ellos los secretos de la maravillosa profesión que hoy y siempre compartiremos, sino también por haber hecho de mí un mejor ser humano, haber tenido la fortuna de distinguirme con su amistad y por haber compartido conmigo momentos difíciles de mi vida, tal vez los más duros.

A todos los enfermos que durante mi periodo de formación me regalaron la posibilidad de aprender de ellos.

A las enfermeras por su apoyo y disposición en todo momento.

Al espacio que fue mi casa durante una parte importante de mi formación tanto profesional como personal: Hospital Español de México, especialmente la Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Alberto Villazón Sahagún".

Al Dr. Héctor Pinedo por su apoyo y orientación.

A mis amigos Susana, Ana Laura, Armando, Mónica, Miguel y Cristina por su apoyo, su amistad y compañía insustituible.

A la Familia Colunga Andrade por adoptarme

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A quien al final de este camino y al cerrar este círculo, me da la oportunidad de abrir un nuevo capítulo en mi historia. Gracias Salvador.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4

## INDICE

I.- Introducción .....	3
II.- Antecedentes Históricos .....	4
III.- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y el desarrollo de complicaciones neuromusculares .....	6
IV.-Consideraciones para investigar las manifestaciones neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos .....	9
V.- Factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones neurológicas en los enfermos en estado crítico.....	10
VI.- Polineuropatías.....	14
1.- Polineuropatía del enfermo en estado crítico.....	14
2.- Neuropatía Motora Aguda asociada con agentes bloqueadores neuromusculares competitivos.....	15
VII.-Defectos de la Transmisión Neuromuscular.....	16
1.- Bloqueo Neuromuscular Transitorio.....	16

VIII.- Miopatías.....	16
1.- Miopatía del enfermo en estado crítico.....	16
2.- Miopatía de filamentos gruesos.....	18
3.- Miopatía Necrotizante.....	20
IX.- Bibliografía.....	21

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. - INTRODUCCIÓN

El desarrollo de debilidad y atrofia muscular en enfermos críticos, que en muchos casos se ha asociado a falla en el destete de la ventilación mecánica (1-19,57), se ha convertido en tema de un mayor número de reportes durante la última década (1). Al contrario de lo que se creía anteriormente, tal debilidad no es resultado simplemente del reposo físico, sino también de las consecuencias de alteraciones neuromusculares adquiridas (1).

La ocurrencia de neuropatía durante la enfermedad crítica ha sido descrita independientemente por investigadores americanos, canadienses, franceses y holandeses (2, 14, 29, 31). El desarrollo que ha tenido el conocimiento sobre las alteraciones neuromusculares en los enfermos en estado crítico desde los primeros reportes ha sido interesante. La evidencia de disfunción neuromuscular con caída en la amplitud del potencial de acción del músculo humano, ocurre dentro de los primeros siete días a dos semanas del inicio del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS, por sus siglas en Inglés), y puede observarse por aparición de datos clínicos neuromusculares y signos electrofisiológicos. Esto también puede ser un cambio puramente funcional causado por la disminución de las reservas bioenergéticas (2,3).

Entre las variadas condiciones neuromusculares descritas hasta ahora, una polineuropatía axonal aguda, ahora llamada Polineuropatía de la Enfermedad Crítica, es la más frecuente, y se ha considerado como una complicación del estado séptico y forma parte de la Falla Orgánica Múltiple (FOM), encontrándose hasta en 70% a 80% de los enfermos durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (1,2,3,16-21).

Por otra parte, la neuropatía o las alteraciones en la transmisión neuromuscular con debilidad en los enfermos críticos puede deberse a problemas en la función o estructura del músculo per se (1).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## II.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La polineuropatía puede acompañar siempre a la sepsis, sin embargo, antes del advenimiento del tratamiento con antibióticos y soporte hemodinámico y respiratorio en las UCI's, la muerte usualmente ocurría rápidamente antes de que la polineuropatía fuera clínicamente evidente. No obstante, Osler, en 1892, observó desgaste muscular como complicación de infección prolongada <sup>(7,13,14,22)</sup>. En 1961, Mertens <sup>(23)</sup> describió el "coma-polineuropatía" en enfermos que sufrieron shock circulatorio asociado con intoxicación aguda y crisis metabólicas severas, aparentemente debido a lesiones isquémicas y metabólicas del Sistema Nervioso Periférico. En 1971, Henderson y cols. <sup>(24)</sup> describieron una polineuropatía en enfermos quemados. Erblosch y Abel <sup>(25)</sup>, en 1989 observaron también polineuropatía secundaria a coma anóxico después de shock o paro cardíaco. En 1977, Bischoff y cols., reportaron cuatro enfermos con sepsis que desarrollaron polineuropatía severa, la cual se atribuyó al uso de gentamicina <sup>(26)</sup>.

Entre 1977 y 1981, Bolton <sup>(14,15,27)</sup> observó 5 enfermos inusuales en su UCI que presentaron dificultad en el destete del ventilador y que tenían debilidad severa en las extremidades. Los estudios electrofisiológicos y morfológicos establecieron esta condición como una degeneración primaria distal axonal de fibras motoras y sensitivas. La etiología fue incierta, ya que se descartaron otras causas de tales manifestaciones como síndrome de Guillain-Barré, deficiencia nutricional, enfermedad de la colágena vascular, toxicidad de antibióticos (aminoglucósidos) y metales pesados, y trauma de la medula espinal <sup>(28)</sup>. Una reacción inmediata a ese reporte inicial fue que esa condición era simplemente una variante del síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo una comparación de 15 enfermos con polineuropatía de la enfermedad crítica y 15 enfermos con síndrome de Guillain-Barré estudiados en el mismo periodo, indicaron que los dos tipos de neuropatía eran distintos, considerando los antecedentes o enfermedades asociadas y características electrofisiológicas y morfológicas. El síndrome de Guillain-Barré con frecuencia fue precedido por una inoculación o infección menor, y con un periodo latente de días o semanas antes del inicio de la polineuropatía mediada inmunológicamente, mientras que la polineuropatía de la enfermedad crítica se desarrolla durante el curso de una enfermedad aguda <sup>(15)</sup>.

La era moderna de este conocimiento parece comenzar con tres estudios independientes que fueron presentados como resúmenes en la reunión de la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Academia Americana de Neurología de 1983 por los autores Rivner y cols., Bolton y cols., y Roelofs y cols.<sup>(13,27,29)</sup>

Bolton y su grupo reportaron 19 casos de polineuropatía <sup>(12-15)</sup> y el termino "enfermedad crítica" se aplicó comúnmente a enfermos con sepsis y FOM. Ellos llamaron a esta condición "Polineuropatía de la Enfermedad Crítica" <sup>(14,15,20)</sup>. Durante este tiempo llegó a ser evidente que todos los enfermos habían tenido una encefalopatía séptica precediendo al desarrollo de la polineuropatía, y esta entidad aún pobremente reconocida fue más claramente definida por Young y cols. <sup>(29)</sup> y Jackson y cols. <sup>(30)</sup>.

En 1985 Op de Coul y cols.<sup>(31)</sup> en Holanda, reportaron 12 enfermos que tenían una neuropatía motora axonal severa pero reversible, que apareció debida al uso de agentes bloqueadores neuromusculares competitivos como el bromuro de pancuronio utilizado para facilitar la ventilación mecánica.

Los estudios electrofisiológicos son de vital importancia para identificar la polineuropatía de la enfermedad crítica, de ahí, que estos estudios se utilicen con mayor frecuencia en la UCI.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III.- SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES NEUROMUSCULARES. <sup>(32-41)</sup>

La Sociedad Americana de Medicina Crítica y el Colegio Americano de Médicos del Tórax (The Society of Critical Care Medicine and The American Collage of Chest Physicians) realizaron una conferencia de consenso en 1992 para unificar definiciones. Reconociendo que una respuesta inflamatoria severa pueda ser evocada en ausencia de infección (ej. trauma y quemaduras), el panel acuñó el término "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" o SIRS. Cuando el SIRS se asoció con una infección documentada, el término "sepsis" se aplica. Se define sepsis severa como sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión inducida por sepsis. La hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental. El shock séptico es un subgrupo de la sepsis severa y se define como hipotensión inducida por sepsis, independientemente de la adecuada resuscitación con líquidos y presencia de datos de hipoperfusión o disfunción orgánica. Los enfermos que reciben agentes inotrópicos o vasopresores, podrían no estar hipotensos durante el tiempo que manifiestan datos de hipoperfusión o disfunción orgánica, aún estos enfermos se incluyen en la definición de shock séptico. Hipotensión inducida por sepsis es definida por la presencia de una presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg o una reducción de  $\geq 40$  mmHg de la basal en ausencia de otras causas de hipotensión (ej. shock cardiogénico) <sup>(34)</sup>.

En el SIRS, las respuestas humoral y celular están activadas. En la respuesta humoral, las citocinas, son mediadores activados localmente e incluye IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), ácido araquidónico, factores de coagulación, radicales libres de oxígeno, proteasas y muchos más. La respuesta celular involucra a los linfocitos, principalmente CD4<sup>+</sup>, monocitos y neutrófilos. Estos factores humorales y celulares interactúan entre ellos mismos, y con moléculas de adhesión, las cuales se incrementan en la sangre de los enfermos sépticos. Las moléculas de adhesión se adhieren a leucocitos, plaquetas y células endoteliales, inducen "neutrófilos ondulados" y agregados de fibrina y plaquetas que obstruyen el flujo capilar <sup>(9,14)</sup>.

La permeabilidad capilar incrementada induce edema tisular local con el consiguiente daño tisular. La activación del óxido nítrico, ahora conocido como un factor relajante endovascular, causa dilatación arteriolar, y contribuye a un

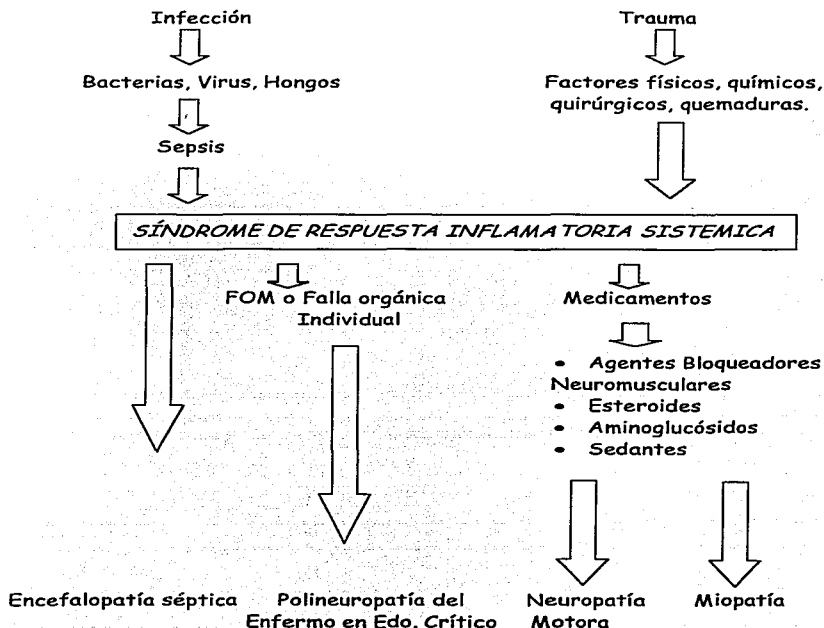
TPSIS CON  
FALLA DE ORIGEN

flujo capilar más lento. Así, el oxígeno y otros nutrientes no logran alcanzar el parénquima del órgano. Por ejemplo, independientemente de una adecuada oxigenación vía ventilación mecánica, hay un severo débito de oxígeno a nivel parenquimatoso, resultando en falla orgánica múltiple <sup>(14)</sup>.

Existe evidencia de reacción inmune en las biopsias musculares de enfermos críticos con SIRS, consistente con inducción de la respuesta humoral y celular alterando la microcirculación tanto del nervio como del músculo, originando edema endoneural e hipoxia que puede ser la causa responsable para degeneración axonal primaria <sup>(2,3,5,7,9,12)</sup> (Fig. 1)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Fig. 1. Factores asociados con el desarrollo de SIRS y sus complicaciones en Sistema Nervioso.**



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

#### IV.- CONSIDERACIONES PARA INVESTIGAR LAS MANIFESTACIONES NEUROMUSCULARES EN LA UCI.

Se deben hacer dos consideraciones cuando se investigan condiciones neuromusculares en los enfermos en estado crítico.

La primera es excluir condiciones que hayan comenzado antes del ingreso a la UCI, incluso sin SIRS como factor subyacente, infección aguda, compresión traumática o neoplásica de la médula espinal, síndrome de Guillain - Barré, Miastenia Gravis, distrofia muscular y otros, los cuales son usualmente obvios antes de someter al enfermo a intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Sin embargo, ocasionalmente, estas condiciones pueden empeorar tan súbitamente que no es posible diagnosticarlas tempranamente. Estas posibilidades deben ser investigadas mientras el enfermo se encuentra en la UCI.

La segunda consideración es buscar enfermos que han sido admitidos a una UCI por una variedad de lesiones o enfermedades primarias y severas con SIRS, y después de un periodo de días o semanas mejoran de la enfermedad subyacente y del SIRS, pero presentan dificultad para retirarlos de la ventilación mecánica y tienen debilidad muscular de extremidades. Una condición neuromuscular subyacente puede sospecharse si, después de haber sido eliminadas las causas cardíacas y respiratorias de insuficiencia respiratoria, y en un intento de retiro de la ventilación mecánica, presentan respiraciones voluntarias rápidas y débiles y se acompañan por un incremento en las concentraciones de  $\text{PaCO}_2$  y disminución del pH. Los signos neurológicos de neuropatía o miopatía pueden o no estar presentes.

En ambas categorías, el involucro de la médula espinal cervical alta, nervios periféricos, uniones neuromusculares y músculos deben ser investigados sistemáticamente. Dependiendo de una variedad de variables clínicas, puede ser necesario realizar una o más de las siguientes evaluaciones (14):

- Resonancia magnética de médula espinal cervical.
- Velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora.
- Estimulación nerviosa repetitiva para investigar defectos de la transmisión neuromuscular.
- Electromiografía con aguja del músculo para evaluar el sistema

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

respiratorio por estudios de conducción del nervio frénico y electromiografía con aguja del diafragma.

- Mediciones de CPK sérica.
- Biopsia muscular.

Otras pruebas con frecuencia son necesarias para establecer el diagnóstico diferencial, por ejemplo, mediciones de otras enzimas musculares, cultivos microbiológicos y pruebas inmunológicas.

#### V.- FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LOS ENFERMOS CRÍTICOS.

En un estudio realizado por De Letter <sup>(5)</sup> el análisis multivariado reportó que un índice de APACHE III alto (>85), la presencia de SIRS y el uso de aminoglucósidos conjuntamente son significativos para riesgo de desarrollo de complicaciones neuromusculares, cuando las tres condiciones estuvieron presentes, el riesgo fue del 72%.

Parece ser que la calificación de APACHE III es un factor predictor importante para el desarrollo de complicaciones neuromusculares. La calificación de APACHE III alta ha sido asociada con el desarrollo de FOM. Bolton y cols., fueron los primeros en relacionar la polineuropatía del estado crítico con FOM y sepsis, y comentar el papel patogénico del SIRS <sup>(1,3,7,15)</sup>.

Aunque en un análisis univariado, el uso de aminoglucósidos fue relacionado significativamente con el desarrollo de polineuropatía y miopatía del enfermo crítico, esto no lo fue en el análisis multivariado. Esto se podría explicar por la relación con la presencia de SIRS, el cual se considera como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de polineuropatía <sup>(5)</sup>.

De Letter <sup>(5)</sup> describió 3 grupos de riesgo:

1. RIESGO BAJO
  - a. APACHE III <70.
  - b. Sin SIRS.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. **RIESGO ALTO**
  - a. APACHE III >85.
  - b. SIRS.

3. **RIESGO INTERMEDIO.** Otros enfermos.

La probabilidad de desarrollar complicaciones neuromusculares dentro de los siguientes 30 días del inicio de respiración artificial es:

- |                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 1. <b>RIESGO BAJO</b>       | 8%  |
| 2. <b>RIESGO INTERMEDIO</b> | 28% |
| 3. <b>RIESGO ALTO</b>       | 72% |

En el estudio de De Letter no se encontró relación entre la cantidad de relajante muscular (vecuronio), sedante (midazolam) o esteroides y el desarrollo de complicaciones neuromusculares<sup>(5)</sup>; sin embargo, en reportes previos se ha observado bloqueo neuromuscular prolongado posterior a la suspensión de un tratamiento de larga duración con relajantes musculares<sup>(42-45)</sup>. Un bloqueo similar, aunque menos poderoso se ha observado con aminoglucósidos<sup>(2)</sup>. Sin embargo, ningún estudio han logrado implicar a otros antibióticos en el desarrollo de esta alteración nerviosa<sup>(7)</sup>. Otro reporte ha descrito una miopatía necrotizante encontrada en enfermos que recibían bloqueadores neuromusculares en combinación con altas dosis de corticosteroides mientras el enfermo se encontraba con ventilación mecánica para tratamiento de status asmaticus<sup>(2)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Tabla 1. Condiciones Neuromusculares en los enfermos en estado crítico asociado con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

CONDICIÓN	INCIDENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ELECTROMIOGRAFÍA	CPK	BIOPSIA MUSCULAR <sup>1</sup>
<i>Polineuropatía</i>					
Polineuropatía Del enfermo en estado crítico	Común	Extremidades flácidas y debilidad respiratoria	Degeneración axonal de fibras motoras y sensitivas	Casi normal	Atrofia y Denervación
Neuropatía Motora	Común con agentes bloqueadores neuromusculares	Extremidades flácidas y debilidad respiratoria	Degeneración axonal de fibras motoras	Casi normal	Atrofia y Denervación
<i>Defectos de la Transmisión Neuromuscular</i>					
Bloqueo neuromuscular transitorio	Común con agentes bloqueadores neuromusculares	Extremidades flácidas y debilidad respiratoria	Estudios anormales de estimulación repetitiva del nervio	Normal	Normal
<i>Miopatía</i>					
Miopatía de filamentos delgados	Común con esteroides, agentes bloqueadores neuromusculares y asma	Extremidades flácidas y debilidad respiratoria	Actividad espontánea normal	Elevada	Pérdida central de filamentos delgados
Miopatía por desuso (Miopatía caquética)	Común (L)	Desgaste neuromuscular	Normal	Normal	Normal o atrofia de fibras tipo 2
Miopatía Necrotizante del estado crítico	Raro	Flacidez, Debilidad, mioglobinuria.	Actividad muscular espontánea anormal.	Marcadamente elevado	Necrosis de fibras musculares perifasciculares

<sup>1</sup> Modificado de: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. Bolton Ch, Crit Care Med Aug 1996;24(8):1408-16)

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## VI. - POLINEUROPATÍAS

### 1. -POLINEUROPATÍA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.

La polineuropatía del enfermo en estado crítico es ahora reconocida como una axonopatía autolimitada que complica el curso de la enfermedad crítica <sup>(2)</sup>. Clínicamente, la atrofia muscular, la disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos y la falla en el destete de la ventilación son manifestaciones clínicas frecuentes <sup>(2,3,12,14)</sup>. Sin embargo, signos clínicos de neuropatía, incluyendo depresión profunda de los reflejos osteotendinosos, están presentes sólo en la mitad de esos enfermos. De ahí que estudios electrofisiológicos sean necesarios para establecer el diagnóstico. Casos de polineuropatía más severa puede sospecharse cuando con una estimulación dolorosa profunda de las extremidades distales, los movimientos de los miembros parecen débiles, independientemente de la fuerte gesticulación de la musculatura facial <sup>(14)</sup>.

En la UCI, la competencia respiratoria central (drive respiratorio) puede ser valorada mediante la disminución temporal del soporte ventilatorio a 5 a 8 cmH<sub>2</sub>O en el modo de presión soporte o CPAP (para vencer la resistencia de la vía aérea/ventilador) por un máximo de 15 minutos. La ventilación mecánica es restaurada si hay evidencia de falla respiratoria manifestada por SaO<sub>2</sub> <90% (basada en una lectura de pulsoxímetro), acidosis respiratoria o un incremento significativo en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Bolton y cols<sup>(15)</sup> encontraron una ventaja al evaluar el drive respiratorio al mismo tiempo que se realizaba la electromiografía con aguja del diafragma, porque la presencia y los tipos de desórdenes en el drive respiratorio pueden ser evaluados con mayor seguridad.

Los signos electrofisiológicos más tempranos de la polineuropatía de la enfermedad crítica es una reducción del potencial de acción muscular compuesto, con el menor cambio en la latencia. Estos cambios son típicos de daño axonal y ocurre dentro de la primera semana de tal daño. Los potenciales de fibrilación y las ondas picudas positivas pueden no aparecer en el músculo hasta 3 semanas después de la lesión. Los potenciales de la unidad motora sí pueden ser activados voluntariamente por el enfermo (y puede no ser debido a sedación o encefalopatía séptica), y con frecuencia parecerá normal o de amplitud algo baja y polifásica, sugiriendo un involucro primario asociado del músculo por sepsis. Estos cambios electrofisiológicos también son debidos a una miopatía primaria, por lo que es importante demostrar depresión de las

amplitudes del potencial de acción compuesto sensitivo antes de que el diagnóstico electrofisiológico de polineuropatía sea hecho.

Se deben de realizar estudios de estimulación nerviosa repetitiva para demostrar un defecto en la transmisión neuromuscular. Este defecto no ocurre en sepsis, pero se presentará si se han estado utilizando agentes bloqueadores neuromusculares. Sus efectos pueden persistir más allá de varias horas a días si el enfermo está en falla renal o hepática.

También es importante llevar a cabo estudios de conducción del nervio frénico y electromiografía con aguja de la pared torácica y el diafragma para establecer que la dificultad en el destete es, en efecto, debido a la polineuropatía de la enfermedad crítica<sup>(2,14)</sup>.

El conocimiento de la presencia de polineuropatía de la enfermedad crítica ayuda al manejo de la ventilación y, en particular, indica que el enfermo tiene un problema neuromuscular que puede prolongar la estadía en la UCI. Si la polineuropatía es leve, se espera que la recuperación se presente en cuestión de semanas. Sin embargo, si la polineuropatía es severa, la recuperación se llevará meses, y en casos severos, la recuperación puede no ocurrir. Se debe iniciar terapia de rehabilitación a los enfermos susceptibles de recuperación.

Se han demostrado las características morfológicas a través de biopsia de nervio periférico y músculo. Existe una degeneración axonal primaria de nervio periférico y fibras sensitivas, pero no hay evidencia de inflamación, como se puede observar en el síndrome de Guillain-Barré. El músculo muestra fibras atróficas dispersas en denervación aguda y atrofia agrupada en denervación crónica. Hay ocasionales fibras musculares necróticas sugiriendo una miopatía primaria asociada. La única manifestación del Sistema Nervioso Central es la cromatolisis de las células del asta anterior y pérdida de las células ganglionares de la raíz dorsal, secundario a daño axonal del nervio periférico que no parecen cambios distintivos de la polineuropatía de la enfermedad crítica<sup>(14)</sup>.

Muchos enfermos con polineuropatía o miopatía de las enfermedades críticas son detectados dentro de las siguientes 2 a 3 semanas del inicio de la ventilación mecánica. De Letter y cols.<sup>(5)</sup> sugieren realizar una electromiografía entre los días 10 a 14 de iniciada la ventilación, y si es necesario, una semana más tarde si la evaluación neurológica no es posible.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **2.- NEUROPATÍA MOTORA AGUDA ASOCIADA CON AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES COMPETITIVOS**

Esta condición se presenta en enfermos ingresados en la UCI por varios días, o posiblemente semanas, quienes han recibido agentes bloqueadores neuromusculares de corta acción, como bromuro de pancuronio o vecuronio, para facilitar la ventilación mecánica por un espacio mayor a 48 hrs. y ocasionalmente por días y semanas. Al momento de discontinuar estos fármacos se hace evidente la dificultad para el destete del ventilador y parálisis de las extremidades. La CPK sérica se encuentra incrementada en grado leve a moderado. La evaluación electrofisiológica puede o no demostrar un defecto en la transmisión neuromuscular. Si está presente, será demostrada por frecuencias de estimulación más lentas, como se espera en un defecto post-sináptico. Hay evidencia de una degeneración axonal primaria severa, predominantemente de fibras motoras, que se observa en los estudios de conducción nerviosa y electromiografía con aguja. La biopsia muscular muestra grados variables de denervación, atrofia y necrosis muscular.

Aunque los mecanismos de esta neuropatía se desconocen, Bolton ha propuesto que el SIRS es un importante factor subyacente en muchos, si no en todos los enfermos <sup>(14)</sup>.

Este padecimiento neuromuscular mejora espontáneamente y un adecuado estado de recuperación se puede lograr, inclusive, en algunas ocasiones rápidamente. Sin embargo, los bloqueadores neuromusculares probablemente tienen un efecto tóxico adicional sobre el nervio y el músculo, y su uso debe ser evitado de ser posible.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **VII. - DEFECTOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR**

### **1.- BLOQUEO NEUROMUSCULAR TRANSITORIO**

Los bloqueadores neuromusculares se metabolizan y depuran en hígado y riñón. De ahí que, en presencia de falla de estos órganos, el efecto de estos fármacos se pueda prolongar por inclusive algunos días después de suspenderse. Los estudios de estimulación repetitiva identificarán correctamente el defecto en la transmisión neuromuscular. Sin embargo, para el tiempo de la evaluación, muchos de estos enfermos habrán desarrollado ya una polineuropatía del enfermo en estado crítico subyacente, además del defecto de transmisión neuromuscular, pudiéndose reconocer cada uno mediante estudios electrofisiológicos. La recuperación se puede prolongar por varias semanas o aún meses en casos severos.

## **VIII. - MIOPATÍAS**

### **1.- MIOPATÍA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

Se han demostrado cambios miopáticos mediante evaluaciones electromiográficas y biopsia muscular en muchos enfermos críticos. Estos cambios son con frecuencia leves y usualmente acompañan a la polineuropatía del enfermo en estado crítico. En otros enfermos la miopatía es un hallazgo. Esta miopatía se ha llamado miopatía del enfermo crítico.

Los cambios histopatológicos incluyen:

- Variación anormal del tamaño de las fibras musculares.
- Atrofia de las fibras.
- Fibras anguladas.
- Núcleo interiorizado.
- Vacuolas escarchadas.
- Degeneración grasa de las fibras musculares.
- Fibrosis.
- Necrosis de fibra única.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cambios inflamatorios están llamativamente ausentes como en la polineuropatía del enfermo crítico. Los niveles séricos de CPK con frecuencia son normales, lo cual excluye establecer el diagnóstico de este cuadro mediante determinaciones en suero.

En general, el proceso miopático afecta a ambos tipos de fibras musculares, pero ocasionalmente se puede restringir a la miofibrillas tipo II.

Aunque el concepto de miopatía del enfermo crítico hipercatabólico no es aceptado universalmente, muchos investigadores están de acuerdo en que el músculo puede dañarse durante una enfermedad crítica por los mismos factores que median los efectos del SIRS. La deficiencia solamente del sustrato no es suficiente para permitir la degradación muscular en los enfermos sépticos.

Se ha propuesto como papel patogénico la liberación de citocinas, pero el mecanismo detallado ha permanecido incierto. Más recientemente se han identificado influencias de las citocinas tanto directas como indirectas sobre el metabolismo proteico del músculo esquelético, incluyendo modulación de la síntesis enzimática y degradación e inhibición de las acciones regulatorias de las hormonas anabólicas sobre las proteínas. Como consecuencia, una variedad de cambios ultraestructurales, microcirculatorios y metabólicos ocurren en el músculo esquelético durante la sepsis experimental. Recientemente, la activación de la vía de la ubiquitinproteasoma fue identificada como un nuevo mecanismo intracelular de la ruptura de las proteínas musculares durante la sepsis. Los glucocorticoides, así como también la citosina proinflamatoria IL-1 y el factor de necrosis tumoral son importantes mediadores de proteólisis muscular inducida por sepsis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.- MIOPATÍA DE FILAMENTOS GRUESOS

Otro grupo de enfermos puede desarrollar una forma peculiar de miopatía consistente en pérdida selectiva de filamentos de miosina. Estos enfermos frecuentemente han recibido esteroides para asma severa aguda o después de trasplante de órganos, solos o en combinación con altas dosis de bloqueadores neuromusculares.

Histológicamente hay regiones focales - con frecuencia dentro del centro de las miofibrillas - que se tiñen negativo con la reacción de trifosfato de miosinadenosina y cambios neurogénicos con frecuencia están ausentes. La microscopía electrónica ha revelado pérdida focal o difusa de filamentos gruesos (miosina) en algunos de estos enfermos. En otros, la pérdida de filamentos no es selectiva, resultando en severa desorganización miofibrilar. Una miopatía similar ha sido observada en enfermos con Miastenia Gravis tratada con grandes dosis de esteroides parenterales, así como en algunos enfermos con trasplante de órganos. La progresión de la pérdida selectiva de filamentos gruesos es posible.

La pérdida de filamentos gruesos en el músculo esquelético humano es raro e inespecífico. Se ha descrito en dermatomiositis, púrpura trombocitopénica trombótica, infección por VIH y miopatía congénita.

La patogénesis de este cuadro no está bien dilucidada, pero experimentalmente la pérdida selectiva de filamentos gruesos ha sido producida en músculos denervados y quirúrgicamente expuestos a altas dosis de corticoesteroides.

La pérdida de filamentos gruesos también ocurre, al menos inicialmente, después de tenotomía del tendón de Aquiles en músculo soleo de ratas. Las lesiones con frecuencia tienen una distribución "core-like", similar a lo observado en los enfermos de la UCI. La reconstitución de los filamentos gruesos es posible después de reinervación del músculo. El incremento en el número de receptores de corticoesteroides después de la denervación quirúrgica, sugiere como mecanismo la hipersensibilidad a los corticoesteroides. El desuso puede ser un factor adicional que convierte al músculo vulnerable a las toxinas circulantes.

Considerando tanto las observaciones clínicas como experimentales por los efectos miopáticos de los esteroides pueden originarse por denervación del músculo por bloqueo farmacológico o inmunológico de la transmisión

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

neuromuscular, o también traduce susceptibilidad muscular (o posiblemente otras toxinas). Se ha sugerido como un mecanismo la activación del sistema proteolítico ubiquitin-dependiente. Una amplia visión acogida por varios autores sugiere que los factores principales tales como corticoesteroides o sepsis actúan en concierto como factores gatillo como bloqueadores neuromusculares o pueden producir denervación con miopatía. Coexistiendo con polineuropatía del enfermo en estado crítico, ésta puede potenciar el efecto de la miopatía. Sin embargo algunos enfermos sólo han recibido uno de estas substancias, y otros pocos enfermos no se expusieron a otros agentes, lo que sugiere que otros factores, tales como sepsis o enfermedad sistémica severa pueden causar miopatía.

Aunque se piensa que la debilidad en estos enfermos es resultado de pérdida de proteínas contráctiles, Rich y cols.<sup>(49)</sup>, demostraron el compromiso de la excitabilidad de la membrana muscular en un alto porcentaje de enfermo con miopatía cuadripléjica aguda. En un modelo animal tratado con corticoesteroides, ellos encontraron cambios en la conductancia del sodio y cloro en los músculos denervados, además de una alteración de la despolarización del potencial de membrana en reposo que normalmente ocurre después de la denervación. Los canales de sodio en el músculo esquelético regulan la excitabilidad de la membrana y pueden ser inactivados aún con leves reducciones en el potencial de membrana en reposo. In vitro, el factor de necrosis tumoral, uno de los principales mediadores en la sepsis, disminuye el potencial de membrana en reposo. Parece entonces, que el tratamiento con esteroides y la sepsis estimulan la proteólisis del músculo. Este proceso se sinergiza por la inactividad resultante de la denervación, bloqueo neuromuscular y deficiente excitabilidad de la membrana.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALIÓ  
DE LA BIBLIOTECA



### 3.- MIOPATÍA NECROTIZANTE.

Otros enfermos pueden desarrollar mionecrosis prominente con vacuolización y fagocitosis de fibras musculares (miopatía necrotizante aguda del estado crítico). En tales enfermos, los niveles de CPK están frecuentemente pero no siempre elevados. En un estudio prospectivo, Douglass y cols.<sup>(50)</sup>, encontraron niveles de CPK elevados en 76% de 25 enfermos consecutivos que fueron ventilados por asma agudo severo. Estos fueron generalmente enfermos no sépticos y recibieron dosis altas de corticoesteroides y relajantes musculares o ambos.

Desde su primera descripción en 1977 un número considerable de enfermos se han reportado <sup>(51-56)</sup>.

Como en la miopatía de filamentos gruesos, factores principales se piensa dan al músculo sensibilidad para factores miotóxicos desencadenantes. Sin embargo, varios enfermos críticamente enfermos han desarrollado mionecrosis después de la administración solamente de bloqueadores neuromusculares a altas dosis. En una minoría de enfermos, la enfermedad puede progresar a una franca rhabdomiolisis.

Esta es una complicación de sepsis, sin embargo, independientemente del hecho de que la mionecrosis con mioglobinuria puede resultar de varias clases de infección o de otros insultos al músculo esquelético.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## IX.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hund EF.: Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27(11):2544-2547.
- 2.- Hund EF, Fogel W, Krieger D, De Georgia M, Hacke W.: Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24(8):1328-1344.
- 3.- Dalton HJ.: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care Med* 2001;29(21)
- 4.- Rudis MI, Sikora CA, Angus E, Peterson E, Popovich J, Hyzy R, Zarowitz BJ.: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25(4):575-583.
- 5.- De Letter MA, Schmitz P, Visser LH, Verheul F, Schellens R, Op de Coul DA, Van der Meché FG.: Risk factors for development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29(12)
- 6.- Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF.: Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995;21:737-743.
- 7.- Witt NJ, Zochodone DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young B, Sibbad WJ. Peripheral Nerve Function in Sepsis and Multiple Organ Failure. *Chest* 1991;99:176-184.
- 8.- Hund EF.: Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 1997;79(3):274-278.
- 9.- Eriksson LI. Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;Suppl 115:46-47.
- 10.- Lacomis D. Acute myopathy of intensive care: clinal, electromyographic

and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996;40(4):645-654.

11.- Berek K. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996;22(9):849-855.

12.- Sepsis: State of the Art. MD Consult. Jan 11, 2002.

13.- Bleck TP.: The expanding spectrum of critical illness polyneuropathy. *Crit Care Med* 1996;24(8):1282-1283.

14.- Bolton CF.: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24(8):1408-1416.

15.-Juel VC, Bleck TP. Trastornos neuromusculares en la Unidad de Terapia Intensiva. En Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 4a. Edición. Editorial Panamericana.

16.- Bolton CF. Muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator in the Critical Care Unit. *Chest* Jul 1994, 106(1):1-2.

17.- Hund EF. Neuromuscular complications in the ICU: the spectrum of critical illness-related conditions causing muscular weakness and weaning failure. *J Neurol Sci* Mar.1996;136(1-2):10-6.

18.- Berek K, Margreiter J, Willeit J. Polyneuropathy in the critically ill patient - critical illness polyneuropathy. *Wien Klin Wochenschr* Apr. 1998;110(7):243-252.

19.- Chen R. Electrophysiological studies in the Critical Care Unit. Investigating polyneuropathies. *Can L Neurol Sci* Feb. 1998; 25(1):532-5.

20.- Zochodne DW. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and Multiple Organ Failure. *Brain* Aug. 1987;110(Pt 4):819-841.

21.- Tepper M, Rakia S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* Jun 2000;56(6):211-4.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 22.- Osler W.: The principles and practice of medicine. New York, D Appleton 1892 pp 114-118.
- 23.- Mertens HG. Die disseminierteneuropathie nach koma. *Nervenarzt* 1961;32:71-79.
- 24.- Henderson B, Koepke GH, Feller I.: Peripheral polyneuropathy among patients with burns. *Arch Phys Med Rehabil* 1971;52:149-151.
- 25.- Erbsloch F, Abel M.: Deficiency neuropathies. In Hanbook of Clinical Neurology. Chapter 23, Vinken J, Bruyn GW (Eds). Amsterdam, North Holland, 1989,pp 603-604.
- 26.- Bischoff A, Meier C, Roth F.: Gentamicin-neurotoxizitat (polyneuropathie-enzephalopathie). *Schweiz Med Woshenschr* 1977;107:3-8.
- 27.- Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ. The Electrophysiologic Investigation of Respiratory Paralysis in Critically Ill Patients. *Neurology* 1983;33(Suppl 2):186.
- 28.- Bolton CF, Laverty DA, Brown JD et al.: Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-573.
- 29.- Roelofs RI, Cerra F, Bielka N, et al.: Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy : A new syndrome ? *Neurology* 1983 ;33(Suppl 2) :240.
- 29.- Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al.: The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297-304.
- 30.- Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF.: The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:303-7.
- 31.- Op de Coul AAW, Lambregets PCLA, Koeman J, et al.: Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:17-22.
- 32.- Lowry SF. Sepsis and its complications: Clinical definitions and

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

therapeutic principles. *Crit Care Med* 1994;22:S1-S2.

33.- Bone RC: Sepsis Syndrome. New insights into the Pathogenesis and Treatment. *Intensive Care World* 1992;4:50-59.

34.- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.

35.- Glauser MP, Zanetti G, Baimgartner JD, et al.: Septic Shock: Pathogenesis. *Lancet* 1991;338:732-36.

36.- Cowley HC, Heney D, et al.: Increase circulation adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome. A prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994;22:651-57.

37.- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S.: Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-26.

38.- Dhainaut J-FA, Tereillon A, Le Tulzo Y, et al.: Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1994;22:1720-1728.

39.- Spies CD, Reinhart K, Witt I, et al.: Influence of N-acetyl-cysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: Results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1738-46.

40.- Bolton CF. Neuromuscular abnormalities in critically ill patients. *Crit Care Med* 1993;19:309-10.

41.- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000;28(8)3019-24.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 42.- Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al.: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;101:1413-16.
- 43.- Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, et al.: Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991;19:1125-31.
- 44.- Patridge BL, Abrams JH, Bazemore C, et al.: Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:1177-79.
- 45.- Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1989;17:399-403.
- 46.- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL.: The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996;275:470-3.
- 47.- Freund HR, Ryan JA Jr, Fischer JE. Aminoacid derangements in patients with sepsis treatment with branched chain amino acid rich infusions. *Ann Surg* 1978;188:423-30.
- 48.- Hirano M, Ott BR, et al.: Acute quadriplegic myopathy: A complication of treatment with steroids, nondepolarizing blockink agents, or both. *Neurology* 1992;42:2082-2087.
- 49.- Rich MM, Teener JW, Raps EC, et al : Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46:600-601.
- 50.- Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992: 146:517-519.
- 51.- Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, et al. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. *Chest* 1994; 106:210-220.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 52.- Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJM, et al.: Necrotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol* 1991; 164:307-314.
- 53.- Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, et al. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1998; 137:460-463.
- 54.- Griffin D, Fairman N, Coursin D et al: Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102:510-514.
- 55.- MacFarlane IA, Rosenthal FD: Severe myopathy after status asthmaticus. Letter. *Lancet* 1977;ii:615.
- 56.- Behbehani NA, Al-Mane Faisal, D'yachkova Y, Pare P, Fitzgerald JM. Myopathy Following Mechanical Ventilation for Acute Severe Asthma. The role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* Jun 1999;115(6):1627-1631.
- 57.- Wijdicks E, Litchy WJ, Harrison BA, Gracey DR. The Clinical Spectrum of Critical Illness Polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:955-959.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN