

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

POLINEUROPATÍA Y MIOPATÍA EN EL PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19

QUE PRESENTA:

DR. EDGAR GUILLERMO BERISTAIN SÁNCHEZ

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

TUTOR DEL TRABAJO:

DR. ALEJANDRO TREJO ARTEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor el Dr. Alejandro Trejo Arteaga por confiar en mí, motivarme, alentarme y por colaborar sin condición alguna.

A mis maestros del Servicio de Medicina Crítica del Hospital Español de México por haber contribuido en mi formación para este posgrado.

A mi familia por su apoyo incondicional sobretodo a mi madre, mis abuelos y mi hermana.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	BERISTAIN
Apellido Materno	SANCHEZ
Nombre	EDGAR GUILLERMO
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad o escuela	MEDICINA
No. De cuenta	516213455
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno	TREJO
Apellido Materno	ARTEAGA
Nombre	ALEJANDRO
DATOS DE LA TESIS	
Título:	POLINEUROPATÍA Y MIOPATÍA EN EL PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19
Número de páginas:	41
Año:	2021
Número de Registro:	R-2021

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
MARCO TEÓRICO	19
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVO SECUNDARIO	20
METODOLOGÍA	21
DISEÑO DEL ESTUDIO:	21
UNIVERSO DE TRABAJO:	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	21
CRITERIOS:	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	22
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	22
Demográficas:.....	22
Independiente:	22
Dependiente:.....	22
PROCEDIMIENTOS	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
Recolección de datos:.....	30

Organización de datos:.....	30
Presentación de datos:.....	30
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	31
FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	31
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS	32
Recursos humanos:	32
Recursos físicos:	32
Recursos financieros:	32
<i>RESULTADOS</i>	33
<i>DISCUSIÓN</i>	36
<i>CONCLUSIONES</i>.....	38
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>.....	39

RESUMEN

Antecedentes: Las complicaciones neurológicas causadas por el COVID-19 aún no están bien descritas pero hay un número creciente de informes de pacientes con complicaciones en el sistema nervioso central y periférico. La miopatía y la debilidad asociada a la polineuropatía del enfermo crítico son comunes en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) alrededor del mundo. Se asocian a peores resultados en la evolución del paciente como fallos en el destete, un mayor riesgo de reintubación o traqueostomía, una mayor estancia hospitalaria en la UCI, además de aumento en la mortalidad a los 180 días del alta de la UCI.

Objetivo: Identificar los factores que perpetúan la severidad de la polineuropatía y miopatía en el paciente crítico con COVID-19.

Diseño de estudio: Cohorte retrolectivo.

Material y métodos: Se analizaron fármacos utilizados como tratamiento y para la sedación en paciente orointubado, reportes de potenciales evocados auditivos, somatosensoriales y reportes de electromiografía con resultado de poli-neuromiopatía moderada a severa, evaluando parámetros de neuroconducción de nervios motores y sensoriales, respuestas motoras tardías F y H y miografía. Se utilizó estadística descriptiva, T de Student y el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: La muestra incluyó 8 hombres (80.0%) y 2 mujeres (20%), edad media de 60.6 años, duración media de días de ventilación mecánica 41.5 días, duración media de horas con bloqueo neuromuscular 188 horas. El nervio más afectado fue el frenico, ausente en el 70% de la población. Se encontró una correlación positiva $r > 0.5$; $p < 0.001$ para la afección de todos los nervios de forma simétrica y de predominio en velocidades de neuroconducción para miembros superiores contra los inferiores. La electromiografía de las 4 extremidades fue anormal en el 100% de los pacientes.

Conclusiones: La severidad de la polineuropatía y miopatía se asoció a mayor gravedad en pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus, además de que todos los pacientes del estudio en algún momento de su internamiento tuvieron fármacos que son considerados como factores de riesgo para presentar polineuropatía y miopatía, (esteroides, bloqueadores neuromusculares e hiperglucemia). Se encontró que en los pacientes con COVID-19 predominan las respuestas motoras tardías F.

Palabras clave: *Neuropatía, Miopatía, Polineuropatía, UCI, COVID-19, México.*

ABSTRACT

Background: Neurological complications caused by COVID-19 are not yet well described but there are an increasing number of reports of patients with complications in the central and peripheral nervous system. Myopathy and weakness associated with critically ill polyneuropathy are common in patients in Intensive Care Units (ICU) around the world. They are associated with worse outcomes in the evolution of the patient, such as weaning failures, a higher risk of reintubation or tracheostomy, a longer hospital stay in the ICU, as well as an increase in mortality 180 days after discharge from the ICU.

Objective: To identify the factors that perpetuate the severity of polyneuropathy and myopathy in critical patients with COVID-19.

Study design: Retrolective cohort.

Material and methods: Drugs used as treatment and for sedation in orointubated patients, reports of auditory evoked potentials, somatosensory and electromyography reports with a result of moderate to severe poly-neuromyopathy were analyzed, evaluating neuroconduction parameters of motor and sensory nerves, responses late motor F and H and myography. Descriptive statistics, Student's t and Pearson's correlation coefficient were used.

Results: The sample included 8 men (80.0%) and 2 women (20%), mean age 60.6 years, mean duration of mechanical ventilation days 41.5 days, mean duration of hours with neuromuscular block 188 hours. The most affected nerve was the frenzy, absent in 70% of the population. A positive correlation was found $r \Rightarrow 0.5$; $p < 0.001$ for the affection of all the nerves in a symmetrical way and with a predominance in neuroconduction velocities for the upper limbs against the lower ones. Electromyography of the 4 extremities was abnormal in 100% of the patients.

Conclusions: The severity of polyneuropathy and myopathy was associated with greater severity in patients with a history of Diabetes Mellitus, in addition to the fact that all study patients at some point during their hospitalization had drugs that are considered risk factors for presenting polyneuropathy and myopathy, (steroids, neuromuscular blockers and hyperglycemia). It was found that late F motor responses predominate in patients with COVID-19.

Keywords: *Neuropathy, Myopathy, Polyneuropathy, ICU, COVID-19, Mexico.*

INTRODUCCIÓN

El progreso de la Medicina Crítica ha mejorado el pronóstico de muchos de los enfermos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos; sin embargo, esto ha provocado que se desarrollen nuevas enfermedades en estos pacientes, específicamente en los que permanecen por periodos prolongados en estas unidades.¹ Diversos estudios muestran que síntomas como debilidad muscular, dolor, trastornos cognitivos, delirio, ansiedad, depresión y trastornos de estrés post-traumático son el resultado directo de la enfermedad crítica ².

La patología neuromuscular en el paciente crítico ha comenzado a ser objeto de un importante número de estudios en los últimos años, si bien aún queda mucho por saber respecto a su etiología, patogenia, tratamiento y pronóstico.

Es por eso que retoma gran importancia el identificar los factores que exacerbaban las alteraciones en la placa neuromuscular y terminales nerviosas. Además de identificar a tiempo factores de riesgo y/o desencadenantes de esta entidad clínica.

Los avances en el conocimiento de estas afecciones pueden tener un importante impacto, sobre todo para el desarrollo de intervenciones terapéuticas y preventivas efectivas que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus el cual se reportó por primera vez en Wuhan, China en 2019, se ha extendido rápidamente por todo el mundo ³. Muchos de los pacientes con COVID-19 presentan esta infección con síntomas leves pero un porcentaje de pacientes presenta una neumonía grave pudiendo

presentar distrés respiratorio y algunos de ellos necesitarán ser tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos por un periodo indefinido.

Las complicaciones neurológicas causadas por el COVID-19 aún no están bien descritas pero hay un número creciente de informes de pacientes con complicaciones en el sistema nervioso central y periférico. La miopatía y la debilidad asociada a la polineuropatía del enfermo crítico son comunes en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) alrededor del mundo. ⁴ Se asocian a peores resultados en la evolución del paciente como fallos en el destete, un mayor riesgo de reintubación o traqueostomía, una mayor estancia hospitalaria en la UCI, además de aumento en la mortalidad a los 180 días del alta de la UCI; resultando en un peor estado funcional con mayor limitación en las actividades de la vida diaria, disminución en la capacidad de la marcha y mala calidad de vida. ⁵

GENERALIDADES DE LOS CORONAVIRUS

Existen varios coronavirus humanos, incluidos hCoV-229E, OC43, NL63 y HKU1 que están asociados con síntomas respiratorios leves, en las últimas dos décadas han aparecido infecciones más graves por coronavirus. Estos virus más nuevos pueden provocar un síndrome respiratorio agudo severo e incluyen el coronavirus (SARS-CoV), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y recientemente, el "nuevo coronavirus 2019" o "2019-nCoV" que causa COVID-19.¹

Hasta el 31 de Enero del 2021, los datos muestran que hay 103,528,864 personas infectadas alrededor del mundo como resultado de la enfermedad, el número de muertes supera el 1,828,864 y únicamente 75,130,289 personas se han recuperado de COVID-19 (Worldmeter, 2021), por lo que esta pandemia se considera como un grave problema mundial de salud pública.

El virus se propaga a través de la exposición de las mucosas bucal, nasal y conjuntiva por gotitas respiratorias infecciosas. Desafortunadamente, los coronavirus no solo afectan el tracto respiratorio sino que también tienen un efecto en otros sistemas; incluyendo el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema musculoesquelético, el sistema gastrointestinal y el sistema nefrouinario.⁶

Aunque los efectos a largo plazo aún no se han entendido completamente debido a su corta historia de casi 14 meses, los pacientes con COVID-19 pueden tener posibles efectos secundarios a largo plazo en el sistema musculoesquelético como: debilidad muscular, disminución de la masa muscular y miopatías, que pueden estar relacionadas directa o indirectamente con la infección por coronavirus.

INCIDENCIA

La incidencia de la miopatía y polineuropatía del enfermo crítico es variable y oscila entre 50 y 80%, dependiendo fundamentalmente de los criterios en los diagnósticos utilizados. La debilidad muscular por inmovilidad post-UCI es el factor que más afecta la calidad de vida de estos pacientes y el que tarda más en recuperarse. La función pulmonar se suele recuperar en el primer año después del

ingreso; pero la debilidad muscular y la polineuropatía puede durar hasta 5 años. Los síntomas son más graves según la duración del ingreso en la UCI, la gravedad del proceso, las comorbilidades previas y si se ha precisado uso de corticoides sistémicos. 7

Las necropsias practicadas en pacientes con COVID-19 muestran afectaciones graves en los pulmones y el corazón (miocarditis, vasculitis y necrosis de células miocárdicas), el hígado y la vesícula biliar se encuentran degenerados con necrosis focal e infiltrados con neutrófilos.⁸ Lo mismo sucede en los glomérulos y los túbulos renales, donde se hallan microtrombos y focos fibróticos en el intersticio renal. En el cerebro existe hiperemia cerebral y edema con degeneración de células cerebrales.

La polineuropatía del paciente crítico (PPC) es una degeneración axonal primaria de fibras motrices y sensitivas que se acompaña de degeneración de las fibras musculares como resultado de la denervación aguda que sufren dichas fibras del músculo estriado. Ocurre en pacientes críticos, especialmente los que contraen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y sepsis grave con síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Generalmente, la PPC coexiste con la miopatía del paciente crítico, por lo que en la actualidad muchos autores lo denominan polineuromiopatía del paciente crítico (PNMPC). 9

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia precisa no se conoce del todo. Desde el trabajo de Zochodne et al 1987, realizado en 19 pacientes con PNMP, se concluyó que no se debe a un déficit específico vitamínico o nutricional. ¹⁰

En el trabajo de Garnacho et al en 2001, una cohorte de 73 pacientes críticos con sepsis grave y ventilación mecánica durante más de 10 días, se evaluaron los factores de riesgo asociados a la PNMP. Mediante un análisis multivariado, los factores independientes para el desarrollo de PNMP fueron la hiperosmolaridad, el empleo de nutrición parenteral, el uso de bloqueadores neuromusculares y fallo neurológico (definido como una puntuación en la escala de coma de Glasgow [GCS] < 10), mientras que el empleo de técnicas de depuración extrarrenal era un factor protector. Autores como Waldhausen y Marino habían postulado la posible asociación entre la PNMP y el empleo de nutrición por vía parenteral.

FISIOPATOLOGÍA

Muchos autores sugieren que el daño neuromuscular en el caso de la polineuropatía es secundario a alteraciones en la microcirculación, debido a la elevación de citocinas en el curso de procesos sépticos o hiperglucemia entre otros factores, lo que promueve un aumento en la permeabilidad endotelial y edema endoneural, produciendo hipoxemia y depleción de energía, así como extravasación de leucocitos activados y factores neurotóxicos.¹¹

En el caso de la miopatía se ha identificado un aumento en la proteólisis por la vía de calpaínas y ubiquitina-proteasoma, reguladas a la alza por citocinas proinflamatorias y apoptosis.

Las alteraciones en la morfología histológica en la biopsia muscular son llamadas “miopatía cuadripléjica aguda”, la que se divide en tres subtipos:

- **Miopatía caquética no necrotizante difusa:** Con variación anormal del tamaño de las fibras musculares, atrofia predominantemente de fibras tipo II, núcleos internalizados, degeneración grasa de las fibras musculares y fibrosis.
- **Miopatía de filamentos gruesos:** Con una pérdida selectiva de miosina, evidenciada solo mediante microscopía electrónica.
- **Miopatía necrotizante aguda:** La cual se acompaña de necrosis prominente con vacuolización y fagocitosis de las fibras musculares visible a la microscopía óptica como lesiones escasas, difusas o masivas. ¹²

CUADRO CLÍNICO

La polineuropatía y miopatía comparten el signo clínico de debilidad, manifestada por cuadriparesia usualmente flácida y simétrica. Otros signos clínicos incluyen la reducción y/o ausencia de reflejos tendinosos profundos. ¹³ Los pacientes con polineuropatía pueden mostrar pérdida distal de la sensibilidad al dolor, temperatura y vibración. Aunque los músculos faciales son usualmente respetados, puede presentarse debilidad de éstos. El involucramiento de nervios frénicos, músculos intercostales y otros músculos respiratorios accesorios; así como: la atrofia y disfunción contráctil del diafragma, han sido descritos como causa de retraso en destete ventilatorio, pudiendo iniciarse la atrofia incluso a las

18 hrs de iniciada la ventilación mecánica. Por otra parte, aunque la característica principal de la PEC es ser una neuropatía periférica, el sistema nervioso central también es frecuentemente afectado como forma reactiva a la enfermedad crítica, manifestándose de forma temprana como una encefalopatía difusa inespecífica.

DIAGNÓSTICO

Existen múltiples herramientas que nos ayudan a sospechar o confirmar el diagnóstico.

Se puede realizar clínicamente mediante un examen neurológico que evalúa la fuerza en los grupos de músculos proximales, medianos y distales de cada extremidad.

Usando la escala del Medical Research Council (MRC) en un paciente críticamente enfermo, un puntaje total de menos de 48 o un puntaje promedio de 4 para el cual no hay otra causa aparente de debilidad, da soporte al diagnóstico, su limitante es que esta escala no es informativa sobre la etiología de la debilidad.¹³

Existen algunos inconvenientes para el uso de esta escala, entre ellas es que su uso requiere que los pacientes estén lo suficientemente alertas para cooperar con el examen; un requisito que el 75% de pacientes no cumplen debido a encefalopatía, efectos de la sedación o parálisis secundaria al uso de bloqueadores neuromusculares. Además de que existe variación en la percepción entre observadores cuando se usa la puntuación MRC esto aunado a la falta de conocimiento sobre el estado neuromuscular prehospitalario o las fluctuaciones debidas al delirio, también pueden confundir el examen, por lo que para realizar

una evaluación integral de la fuerza puede llevar tiempo, especialmente en pacientes semicooperatorios.

Se ha propuesto el uso de la prueba de fuerza de agarre, la cual consiste en evaluar la fuerza que ejerce la mano del paciente. Aunque no es una prueba cuantitativa, si es una prueba simple y rápida para el diagnóstico, ya que es aproximadamente un 80% sensible y específica para el diagnóstico, aunque sus limitaciones son similares a las pruebas de fuerza MRC por lo que se requiere de un paciente cooperador y tampoco proporciona información sobre la etiología. ¹⁴

Utilizando la clasificación MRC como estándar de oro y la prueba tiene valor pronóstico, ya que se ha demostrado que la fuerza de agarre está inversamente asociada con la mortalidad .

La electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa (ECN) confirman el diagnóstico de la miopatía y polineuropatía; además de que pueden descartar otros diagnósticos; sin embargo, el funcionamiento de ECN en pacientes en la UCI puede verse obstaculizado por edema, interferencia eléctrica o cables de estimulación externos.

La información de la EMG es muy limitada a menos que el paciente sea capaz de contraer voluntariamente sus músculos y puede estar contraindicado en el contexto de una coagulopatía.

Los potenciales de acción muscular (PAM) se reducen considerablemente en miopatía y polineuropatía. La duración de las PAM se prolonga en la miopatía, hallazgo que se correlaciona con la conducción de impulsos eléctricos a lo largo de la fibra muscular, lo que apoya la teoría de la inexcitabilidad muscular por canalopatía sódica como mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. ¹⁵

Los potenciales de acción de los nervios sensoriales se reducen en la polineuropatía, pero se conservan en la miopatía. En la EMG, se puede observar una actividad espontánea anormal en reposo en la miopatía y polineuropatía, aunque los pacientes con polineuropatía suelen tener un reclutamiento reducido y unidades motoras grandes y prolongadas, mientras que los pacientes con miopatía suelen tener un reclutamiento rápido y unidades motoras cortas. Sin embargo, los hallazgos electrofisiológicos son mixtos en la mayoría de los casos en los que están presentes tanto como la miopatía y polineuropatía. Debido a que un estudio completo de EMG / ECN requiere tiempo, experiencia y gastos, ha habido interés en desarrollar un estudio de ECN abreviado que pueda hacer un diagnóstico preciso.

Se ha demostrado que la prueba del nervio peroneo, en la que sólo se estimula y registra el nervio peroneo en el extensor corto del primer dedo de la mano, es 100% sensible, pero sólo alrededor del 80% específica para el diagnóstico de ACIUA en comparación con una EMG / NCS completa.

La estimulación muscular directa, en la que el músculo se contrae cuando se estimula en polineuropatía (porque el impulso pasa por alto el nervio afectado) pero no en miopatía (porque el músculo es inexcitable). Este estudio requiere experiencia y capacitación adicional; y puede ser difícil de realizar e interpretar en el entorno y la población de la UCI. ¹⁶

Esta demostrado que la atrofia muscular y la pérdida de la arquitectura en la ecografía muscular se correlacionan con la necrosis de las miofibras en la biopsia, aunque se necesitan más investigaciones para determinar las medidas de ultrasonido que predicen con fiabilidad clínica y los hallazgos patológicos.

TRATAMIENTO

Desafortunadamente, no existe un tratamiento farmacológico específico para la miopatía y Polineuropatía; el tratamiento consiste en medidas de soporte y control de los síntomas. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la terapia antioxidante, la hormona del crecimiento y la testosterona no han mostrado ningún beneficio. La atención de apoyo, en particular la fisioterapia temprana, es el pilar de la terapia. Es importante la profilaxis de la trombosis venosa profunda y la prevención de las úlceras por decúbito. Se recomienda una terapia con antibióticos agresivos en casos de sepsis. Debido a que el papel de los esteroides y los agentes bloqueadores neuromusculares aún no está claro, el uso de estos medicamentos con moderación puede ayudar a prevenir la CIP / CIM.¹⁷

Se sugiere realizar las siguientes intervenciones en los pacientes gravemente enfermos en las Unidades de Cuidado Intensivos. La seguridad, la viabilidad y los beneficios de la rehabilitación y movilización tempranas de los pacientes en estado crítico son bien reconocidos. La movilización precoz de los pacientes de la UCI aumenta la fuerza muscular, reduce la duración de la ventilación mecánica. En nuestro hospital rehabilitamos a los pacientes siempre con los parámetros de seguridad para la movilización de pacientes con ventilación mecánica. ¹⁸

MARCO TEÓRICO

JUSTIFICACIÓN

En la Unidad de Cuidados Intensivos COVID se recibe una gran cantidad de pacientes que ingresan con el diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 y Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) que son sometidos a ventilación mecánica prolongada.

Durante la evolución de la enfermedad algunos pacientes ameritan intubación orotraqueal y posteriormente ventilación mecánica prolongada hasta que la inflamación del parénquima pulmonar disminuya y sea posible extubar al enfermo crítico.

Como se expuso en la referencia teórica existen fármacos que son necesarios para mantener a los pacientes en sincronía con la ventilación mecánica como los sedantes y bloqueadores neuromusculares; además de que algunos de estos fármacos son pilares indispensables en el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2.

El Identificar los fármacos que desencadenan o precipitan la aparición de la polineuropatía y miopatía retoma gran importancia ya que la reducción de las dosis o número de días de uso podría evitar la aparición de complicaciones que comprometen la calidad de vida del paciente a corto plazo y largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Será que existe relación en la duración del apoyo mecánico y la severidad de la polineuropatía y miopatía en el paciente crítico con COVID-19?

HIPÓTESIS

- Existe relación entre el tiempo de la ventilación mecánica y la severidad de la polineuropatía y miopatía en el paciente crítico con COVID-19
- Los fármacos utilizados perpetúan la severidad de polineuropatía y miopatía en el paciente crítico con COVID-19.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo para perpetuar la miopatía y polineuropatía.

Describir cual es el patrón predominante de afección en la polineuropatía (desmielinización o degeneración axonal).

OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer los hallazgos electroneuro-miográficos en pacientes con miopatía y polineuropatía con COVID-19.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Cohorte retrolectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital Español de México, con el diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 y Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) que son sometidos a ventilación mecánica prolongada, en el periodo comprendido de Marzo de 2020 a Agosto de 2020 que cumplan con los criterios de inclusión.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron en el estudio a 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido en el estudio.

CRITERIOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con SDRA que se lograron extubar.
- Pacientes con traqueostomía por intubación prolongada.
- Pacientes que cuenten con estudio de electromiografía.
- Pacientes que cuenten con estudio de velocidades de conducción nerviosa.
- Mayores de 18 años de edad.
- Género indistinto.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Aquellos que no cumplan los criterios de inclusión.
- Pacientes con diagnóstico de polineuropatía de etiología distinta a la relacionada con ventilación mecánica prolongada.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes con potenciales evocados y electromiografía con resultado del estudio como normal.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Demográficas:

Edad y sexo.

Independiente:

Uso de fármacos como esteroides, bloqueadores neuromusculares, benzodiazepinas y opioides.

Dependiente:

Hallazgos de potenciales evocados y electromiográficos en parámetros de latencias, amplitudes, velocidades de neuroconducción y miografía.

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Edad	Cuantitativa numérica	Es el intervalo de tiempo estimado o calculado entre el día, mes, y año de nacimiento.	Número de años cumplidos manifestado por el paciente durante la entrevista.	Discreta	Años cumplidos
	Cualitativa categórica	Es el intervalo de tiempo estimado o calculado entre el día, mes, y año de nacimiento.	Número de años cumplidos manifestado por el paciente durante la entrevista.	Nominal politómica	Más de 18 años
Sexo	Cualitativa categórica	Características genéticas, hormonales y fisiológicas que diferencian a los seres humanos en hombre y mujer.	El manifestado por el paciente durante la entrevista.	Nominal dicotómica	Masculino y Femenino

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus	Cuantitativa numérica	Es el intervalo de tiempo estimado desde el diagnóstico de Diabetes Mellitus.	Número de años de diagnóstico de Diabetes Mellitus por el paciente durante la entrevista.	Discreta	Años de diagnóstico de Diabetes Mellitus

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Sintomatología clínica	Cualitativa categórica	Dolor urente de predominio distal en las cuatro extremidades o extremidades inferiores, parestesias en calcetín o guante acompañado o no de debilidad muscular.	Sintomatología clínica correspondiente a polineuropatía diabética referida por el paciente en la entrevista médica.	Nominal dicotómica	Si No
Polineuropatía diabética	Cualitativa categórica	La presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes tras haber excluido otras causas.	Afección electroneurográfica de tres nervios sensitivos o motores de forma simétrica.	Nominal dicotómica	Axonal o desmielinizante

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Amplitud	Cuantitativa numérica y de razón continua	Es la altura del potencial. Indica la cantidad de fibras musculares despolarizadas y por tanto la cantidad de fibras nerviosas excitadas.	Se mide desde la línea de base al pico negativo o de pico negativo a pico positivo.	Milivolts (mV)	Nervio peroneo superficial 5-17.6mV*
					Nervio peroneo profundo 3.2-5.6mV*
					Nervio sural 5-30 mV*
					Nervio tibial 4.1-15.9mV*
					Nervio cubital sensorial 15-50mV*
					Nervio cubital motor 2.34- 10mV* *Kimura y Delisa

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Latencia	Cuantitativa numérica y de razón continua	Mide el tiempo que tarda el estímulo en recorrer el nervio desde el punto del estímulo hasta el punto de detección en el músculo.	Es el tiempo que transcurre desde que se aplica el estímulo hasta el comienzo del potencial evocado motor.	Milisegundos (ms)	Ver abajo

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Latencia distal	Cuantitativa numérica y de razón continua	Mide el tiempo que tarda el estímulo en recorrer el nervio desde el punto distal del estímulo hasta el punto de detección en el músculo.	Es el tiempo que transcurre desde que se aplica el estímulo en un punto distal al nervio hasta el comienzo del potencial evocado motor.	Milisegundos (ms)	Nervio peroneo superficial 2.4-4.7ms*
					Nervio peroneo profundo 3.7-5.5ms*
					Nervio sural 3-4ms*
					Nervio tibial 3.9-4.3ms*
					Nervio cubital motor (muñeca) 2.7-3.4ms*

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
<p>Latencia proximal</p>	<p>Cuantitativa numérica y de razón continua</p>	<p>Mide el tiempo que tarda el estímulo en recorrer el nervio desde el punto distal del estímulo hasta el punto de detección en el músculo.</p>	<p>Es el tiempo que transcurre desde que se aplica el estímulo en un punto proximal al nervio hasta el comienzo del potencial evocado motor.</p>	<p>Milisegundos (ms)</p>	<p>Nervio peroneo profundo (debajo de rodilla) 10.7-12.9ms*</p>
					<p>Nervio tibial (huevo poplíteo) 12.05-13.5ms*</p>
					<p>Nervio cubital motor (en codo) 5.5-7.4ms* *Kimura y Delisa</p>

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Velocidad de neuroconducción	Cuantitativa numérica y de razón continua	Nos indica las características de las fibras de conducción rápidas motoras.	Se calcula la resta de la latencia proximal menos la distal, entre la distancia que hay entre ambos puntos.	Metros/segundo (m/s)	Miembros superiores >50m/s
					Miembros inferiores >40m/s
Latencia de Respuesta tardía F	Cuantitativa numérica y de razón continua	Es la respuesta motora tardía de potencial de acción motor compuesto, resultante de descarga retrograda de las neuronas motoras con actividad antidromica.	Por medio de una estimulación supramaxima se obtienen una serie de respuestas, de las cuales se mide el inicio de la respuesta con la primera deflexión mas proximal después del intervalo de aparición de la onda M.	Milisegundos (ms)	Nervio tibial 48.0-56.6m/s*
					Nervio peroneo 46.5-56.0m/s*
					Nervio cubital 27.5-33.5m/s* *Delisa

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Parámetros
Frecuencia de evocación de Respuesta tardía F	Cuantitativa numérica y de razón continua	Cuantifica la excitabilidad de la neurona motora	Por medio de una estimulación supramaxima se obtienen una serie de respuestas, de las cuales se comparan morfologías distintas para considerar la estimulación de diferentes motoneuronas.	Porcentaje de evocación (%)	Nervio tibial 80-90%
					Nervio peroneo 30-40%
					Nervio cubital 80-90% *Katirji
Miografía	Cualitativa categórica	Cuantifica cambios en duración, amplitud y fases en la morfología en inserción, reposo y reclutamiento del potencial de acción de unidad motora.	Patrón crónico neuropático axonal con duración, amplitud y numero de fases incrementadas, con activación normal y reclutamiento disminuido. Patrón crónico neuropático desmielinizante con duración, amplitud, fases, activación normal y reclutamiento disminuido.	Nominal dicotómica	Si No

PROCEDIMIENTOS

Previa autorización del Comité Local de Ética en Investigación se hizo la selección de pacientes realizando la verificación de los pacientes que se ajustaron a los criterios de inclusión en el Hospital Español de México. Se realizó una base de datos, se analizó y se archivó la información obtenida de cada paciente respetando la confidencialidad de los datos. Posteriormente se procedió a realizar el análisis de los datos obtenidos por parte del investigador y el asesor.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Recolección de datos:

Las cuantificaciones de los datos, se registraron en una base de datos de electronica.

Organización de datos:

Los datos se registraron en una hoja de Microsoft Excel para su rápida identificación de casos especiales.

Presentación de datos:

La presentación de los datos se realizó estadísticamente de manera descriptiva y con gráficas.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Para el análisis de los resultados se calculó la frecuencia y porcentaje de las variables nominales y media con desviación estándar para las variables cuantitativas continuas de razón. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para variables paramétricas cuantitativas y la prueba de correlación de Speaman para las variables no paramétricas cuantitativas. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se contempla de acuerdo con los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 17, 100 y 101. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la investigación se clasifica como: **“Sin riesgo”**.

Una vez aprobada la investigación por el Comité Local de Ética en Investigación del Hospital Español de México, no fue necesario obtener consentimiento informado ya que no se realizara ninguna intervención. El estudio será realizado por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para que garanticen su bienestar. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos:

- Investigador principal.
- Asesores expertos.
- Médicos adscritos al servicio de medicina crítica.

Recursos físicos:

- Expediente físico y electrónico.
- Papelería.
- Computadora.
- Impresora.
- Software para análisis estadístico.

Recursos financieros:

- Recursos propios del investigador principal.
- Recursos del Hospital Español de México.

RESULTADOS

Se evaluó a 10 pacientes, la media de edad fue de 60.6 años (rango 35-77 años). La muestra incluyó a 8 hombres (80.0%) y 2 mujeres (20.0%). Y la duración media en días de la ventilación mecánica fue de 45.1 días (rango 16-64 días). El 40% de los pacientes se re-intubó al menos en una ocasión por fallo relacionado a miopatía y polineuropatía, con una media de .9 reintubaciones, (rango de 1-4), el paciente que se reintubó en 4 ocasiones evitó la traqueostomía y fue egresado vivo. El 100% de los pacientes cursaron con diagnóstico de SDRA y tuvieron algún tipo de bloqueador neuromuscular. La frecuencia de síntomas como la debilidad de por lo menos alguna de las 4 extremidades estuvo presente en el 100% de los pacientes. La frecuencia de presencia de traqueostomías fue en 6 pacientes (60.0%). La frecuencia de presencia de gastrostomía fue en 4 pacientes (40.0%). Un total de 6 pacientes tenía antecedente de Diabetes Mellitus (60.0%), este antecedente predisponía a que la miopatía y polineuropatía fuera severa, los hallazgos en las neuroconducciones se encuentran en las tablas I, II, III.

Todos los pacientes del estudio cursaron con uso de esteroides por más de 15 días hiperglicemia en algún momento de su internamiento, para la cual fue tratada con insulina. El uso de terapia de sustitución renal en 2 de los pacientes tuvo una mortalidad del 100%.

En cuanto al grado de severidad de la electromiografía de diafragma el 50% fue reportado como severo y el otro 50% fue reportado como moderado. La

electromiografía de las 4 extremidades fue reportada como anormal en los 10 pacientes del estudio (100.0%).

El diagnóstico más frecuente fue la polineuropatía sensorial y motora de tipo degeneración axonal en 8 pacientes (80.0%), seguido de la polineuropatía sensorial y motora del tipo degeneración axonal con desmielinización en 2 pacientes (20%).

Tabla I . Velocidad de neuroconducción en nervios motores (n=10)

Parámetro	Ausente	Media	Desviación estándar
VCN NT*D**	9.1%	36.7m/s	12.72
VCN NT*I**	12.7%	35.54m/s	14.9
VCN NP*I**	19.1%	33.35m/s	16.49
VCN NP*D**	19.1%	33.03m/s	16.70
VCN NC*I**	2.7%	48.76m/s	9.97
VCN NC*D**	2.7%	48.75m/s	10.32

**VCN velocidad de neuroconducción, NT* nervio tibial, NP* nervio peroneo, NC* nervio cubital. **Derecho (D) e izquierdo (I).*

Tabla II. Amplitud de nervios sensoriales y motores (n=10)

Parámetro	Ausente	Media	Desviación estándar
NT*I**	12.7%	2.55mV	1.89
NT*D**	9.1%	2.66mV	1.87
NP*I**	19.1%	1.83 mV	1.50
NP*D**	19.1%	2.08mV	1.79
NPS*I**	73.6%	1.30 μ V	2.54
NPS*D**	77%	1.56 μ V	2.90
NS*I**	62.7%	2.08 μ V	4.45
NS*D**	62.7%	2.77 μ V	4.27
NCM*I**	2.7%	4.56mV	2.18
NCM*D**	2.7%	4.54mV	2.28
NCS*I**	32.7%	7.57 μ V	6.86
NCS*D**	30.4%	7.20 μ V	6.09

NT nervio tibial, peroneo superficial, NP* peroneo profundo, NPS* peroneo superficial, NS* nervio sural, NC* nervio cubital motor, NCS* nervio cubital sensorial. **Derecho (D) e izquierdo (I).*

Tabla III. Latencia pico en nervios sensoriales (n=10)

Parámetro	Ausente	Máximo	Desviación estándar
LPNP*I**	73.6%	5.28ms	1.55
LPNP*D**	70%	5.32ms	1.64
LPNS*I**	62.7%	5.47ms	1.66
LPNS*D**	62.7%	5.58ms	1.99
LPNC*I**	32.7%	5.20ms	1.77
LPNC*D**	30.4%	6.45ms	1.80

LPNP latencia pico de nervio peroneo, LPNS* latencia pico de nervio sural LPNC* latencia pico de nervio cubital. *Derecha (D) e izquierda (I).*

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que estudian la polineuropatía y miopatía en pacientes críticos con COVID-19.

La polineuropatía en el paciente crítico con covid es axonal sensorial y motora simétrica que afecta principalmente los músculos respiratorios y las extremidades; así como los nervios sensoriales y autónomos. Se caracteriza por debilidad de los músculos distales con pérdida sensorial. En cambio, la miopatía difusa se manifiesta como debilidad de los músculos respiratorios y de las extremidades con preservación sensorial.

Se encontró que el nervio más afectado fue el frenico, ausente en el 70% de la población. El cual arrojó una correlación positiva $r=>0.5$; $p<0.001$ para la afección de todos los nervios de forma simétrica y de predominio en velocidades de neuroconducción para miembros superiores contra los inferiores.

Existe una correlación positiva fuerte $r=>0.5$ $p<0,001$ para la afección de todos los nervios estudiados de forma simétrica y para un predominio de afección en velocidades de neuroconducción para miembros inferiores contra los superiores en el grupo de estudio.

En cuanto al pronóstico resulta en un peor estado funcional con mayor limitación en las actividades de la vida diaria, disminución en la capacidad de la marcha y mala calidad de vida, estas alteraciones neuromusculares pueden persistir durante al menos 5 años. Estas complicaciones neuromusculares se pueden mitigar con la prevención de la hiperglucemia y la limitación del uso de corticosteroides y bloqueo neuromuscular durante la enfermedad crítica. Ensayos aleatorizados de

rehabilitación física y movilidad. en la UCI han demostrado una reducción de la debilidad muscular.

En cuanto al patrón miográfico se encontró anormal en la mayoría de los pacientes y se encontró una correlación positiva fuerte $0 < r < 0.5$; $p < 0.005$ entre mayor tiempo de uso de bloqueador neuromuscular (>36 horas) con la aparición de patrón neuropático.

En este protocolo se obtuvo con mayor frecuencia la presencia de respuestas motoras tardías F a diferencia de otras entidades en las que esta ausente por ejemplo en neuropatía por Diabetes Mellitus.

CONCLUSIONES

La base del tratamiento utilizada contra el COVID-19 (esteroides, bloqueo neuromuscular y sedantes) predispone al paciente a presentar con mayor facilidad y mayor severidad polineuropatía y miopatía. La lesión renal aguda y la terapia de sustitución renal aumenta la tasa de mortalidad.

Las manifestaciones clínicas corresponden a las alteraciones en los estudios de diagnóstico, además se consideró a la afección axonal o desmielinizante como sucesos independientes.

La electromiografía del diafragma en más del 50% de los casos fue catalogada con un patrón neuropático severo. La prevalencia de las respuestas motoras tardías F es un hallazgo interesante ya que es completamente diferente a otros patrones que encontramos en otro tipo de neuropatías. El patrón predominante de afección en la Polineuropatía fue el sensorial y motor de tipo degeneración axonal más severo en miembros inferiores. Una de las desventajas del presente estudio fue el tamaño de muestra, por lo que se requieren más estudios retrolectivos e incluso prolectivos para dar seguimiento y correlacionar los resultados encontrados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
2. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-442.
3. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
4. Korupolu, R., Francisco, G. E., Levin, H. & Needham, D. M. Rehabilitation of critically ill COVID-19 survivors. *J. Int. Soc. Phys. Rehab. Med.* 3, 45–52 (2020).
5. Haines KJ, Berney S, Warrillow S, et al. Long-term recovery following critical illness in an Australian cohort. *J Intensive Care* 2018;6.
6. Sevin CM, Bloom SL, Jackson JC, et al. Comprehensive care of ICU survivors: development and implementation of an ICU recovery center. *J Crit Care* 2018; 46:141–8.

7. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011; 39:371-9.
8. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40:502-9.
9. Candan S, Elibol N, Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2020;36(6):663-668.
10. Guidon A, Amato A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94(22):959-969.
11. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: A systematic review. *Intensive Care Med* 2017; 43:171-83.
12. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46: e825-73.

13. Anekwe DE, Biswas S, Bussi eres A, Spahija J. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2019; 107:1-0.
14. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37: S299-308.
15. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012-6.
16. Tansey, C. M. et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch. Intern. Med.* 167, 1312–1320 (2007).
17. Neufeld, K. J. et al. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest* <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.059> (2020).
18. Kamdar, B. B. et al. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 75, 17–27 (2020).