



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN**

**“CRACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS DE LA NEUROPATÍA DEL PACIENTE
EN ESTADO CRÍTICO.”**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA
DR. JULIO JOSÉ MACÍAS GALLARDO**

**ASESOR
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL**



CIUDAD DE MÉXICO

NOVIEMBRE 2016



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.

**Características clínicas y neurofisiológicas de la neuropatía del paciente
en estado crítico
(INCMNSZ)**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B. Estañol'.

Dr. Bruno Estañol Vidal
Asesor de tesis
Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

RESUMEN

Antecedentes: La neuropatía y miopatía del paciente en estado crítico son dos entidades conocidas que afectan la evolución del paciente en terapia intensiva. Se han postulado causas como la sepsis y falla multiorgánica como causante de la primera y el uso de esteroides y bloqueadores neuromusculares como causa de la segunda. Las características clínicas y electrofisiológicas generalmente se superponen y es difícil distinguir entre ambas entidades por lo cual se ha propuesto el uso del término de neuromiopatía del paciente en estado crítico.

Objetivo: Describir los posible diagnósticos neurofisiológicos del paciente en estado crítico con debilidad como son: neuropatía axonal motora, axonal motora y sensitiva, miopatía o neuromiopatía y comparar el tiempo de dependencia de ventilador entre estos patrones.

Métodos. Estudio retrospectivo, comparativo, observacional transversal, se analizaron pacientes entre 2004 y 2016 internados en UCI que se solicitó estudios de neurofisiología por debilidad generalizada, o dificultad para el retiro del ventilador.

Resultados se analizaron 43 pacientes (23mujeres), un rango de edad de 17 a 78 años media de 44, las características neurofisiológicas en velocidades de conducción más común fue la polineuropatía axonal motora y sensitiva, longitud dependiente simétrica en 35 pacientes (80%), 6 pacientes (14%) presentaron un patrón axonal motor, 2 pacientes solo se realizó emg resultando un patrón miopático. En total 6 pacientes se realizó electromiografía, en los cuales en 3 se observó un patrón miopático y en 3 no concluyente. El tiempo medio de permanencia en el ventilador fue de 33.7 días, DE de 20.3, no hubo diferencias entre los grupos de acuerdo al patrón neurofisiológico.

ANTECEDENTES

La neuropatía del enfermo crítico es una condición que se presenta en los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva (UTI) y puede complicar su evolución durante la estancia hospitalaria. Estos pacientes desarrollan una cuadriparesia o cuadriplejia debido a una miopatía y/o polineuropatía, conocidas como miopatía del enfermo crítico (MEC) y polineuropatía del enfermo crítico (PEC). En años recientes, ante la dificultad para poder distinguir estas dos entidades, ha surgido el nombre de neuromiopatía del enfermo crítico (1). Se han propuesto criterios (2) para el diagnóstico de esta patología, así como, poder diferenciar entre miopatía y neuropatía, sin embargo la evaluación de la función volitiva en la electromiografía resulta complicado en los pacientes en UTI ya sea por alteraciones del estado de alerta, sedación o debilidad. El estudio más accesible continúa siendo las velocidades de conducción, y la información que brinda este estudio puede orientar en el diagnóstico entre neuropatía y miopatía.

La detección de este problema generalmente se observa ante una incapacidad para mantener la ventilación de forma autónoma o dificultad para el retiro del ventilador y una debilidad muscular en grado variable, que puede llegar incluso a la cuadriplejia. Por el momento no existe un método establecido de detección mientras el paciente este bajo sedación y ventilación asistida. La incidencia de esta entidad es variable según diversos autores, con rangos que varían tanto como entre el 10 y el 80% de los pacientes críticos ingresados en una UTI (4), dependiendo de la gravedad de éstos, de los criterios diagnósticos utilizados y del momento en que se realiza el estudio.

Se ha sugerido que el uso de corticoides solos o en asociación a relajantes musculares favorecen la aparición de MEC (5). Y que un episodio de sepsis, que condicione un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, junto con falla orgánica múltiple (FOM) y malos controles de glucemia favorecen la aparición de PEC (6, 7). Aun no es claro si la diferenciación de estas dos entidades, que pueden coexistir o no, es importante de cara al pronóstico. Esta condición también se ha relacionado, de manera inconstante, con un aumento de la mortalidad

hospitalaria. Una prolongada estancia en UTI, mayor duración de la sepsis y la pérdida de peso son los tres parámetros que se asocian a una peor recuperación clínica de la parálisis (8).

Diagnóstico clínico: La dificultad en el retiro del ventilador no explicada por causas respiratorias o cardiovasculares es el motivo de consulta más frecuente. Al examen físico, se observa atrofia muscular y cuadriparesia flácida. En la exploración clínica de la PEC, cuando el paciente está despierto, se observa una debilidad muscular de intensidad variable en las cuatro extremidades y en los músculos respiratorios, los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o abolidos, aunque también se pueden encontrar conservados. Los músculos faciales no se ven afectados y los pares craneales están respetados. La valoración de la debilidad muscular en los pacientes ingresados en la UTI es difícil ya que éstos se hallan bajo los efectos de la sedación, por lo tanto, hasta la actualidad no existe un método de detección clínico que permita identificar en qué momento se inicia el trastorno.

Diagnóstico anatomopatológico: la prueba más adecuada para el diagnóstico de miopatía es la biopsia. Su diagnóstico se establece a partir de un patrón anatomopatológico característico que es la pérdida de filamentos gruesos de miosina que se observa en la microscopía electrónica (10). La Clasificación de Hund divide la afectación muscular en cuatro apartados según el tipo de alteración anatomopatológica, cada uno de grado leve a grave: pérdida de filamentos gruesos (miosina), necrosis muscular, presencia de fibras anguladas y atrofia de los filamentos tipo 2. La biopsia de nervio periférico muestra una degeneración axonal distal primaria pura, sin desmielinización, de nervios sensitivos y motores (5).

Hallazgos neurofisiológicos: El hallazgo más común es de una polineuropatía sensitivo motora axonal con disminución de las amplitudes sensitivas y motoras; relativa preservación de las velocidades de conducción y latencias distales; luego de dos a tres semanas del inicio del cuadro se puede

detectar por electromiografía signos de denervación (fibrilaciones y ondas agudas positivas) en distribución difusa.

Se ha reportado que hasta un 40% de pacientes con PEC que presentan una axonopatía motora pura con preservación de los potenciales de acción sensitivos (10). Sin embargo, la existencia de una forma motora pura será controversial hasta la realización de biopsia muscular y se excluya la miopatía del paciente crítico. La electromiografía del paciente pudiera ser útil en el contexto que existiera una adecuada respuesta volitiva por parte del paciente para poder diferenciar un reclutamiento temprano de uno tardío, ya que la amplitud y duración de los potenciales de una neuropatía aguda y de una miopatía subaguda pudieran ser similares (amplitud y duración disminuida).

Dado que el examen físico del paciente está severamente comprometido durante la fase aguda de la enfermedad, en general, no aporta muchos datos, debido en parte a la encefalopatía, la sedación y al mismo estado general, la demostración de la existencia de una neuropatía depende en buena medida del electrodiagnóstico.

En la miopatía, los estudios electrofisiológicos tienen baja sensibilidad para el diagnóstico y los niveles séricos de creatincinasa pueden ser normales. Por lo tanto, el método diagnóstico de elección es la biopsia muscular, la que debe considerarse firmemente en caso de función nerviosa sensitiva normal, amplitudes motoras reducidas y actividad espontánea de denervación en la electromiografía

En algunos pacientes con MEC se ha encontrado que la estimulación muscular directa no produce potencial de acción muscular, indicando que hay una inexcitabilidad de la membrana celular del músculo en estos pacientes.

Fisiopatología: El mecanismo subyacente es atribuido a la alteración de la microcirculación relacionada con el proceso séptico e inflamatorio. Se han

postulado varias teorías: a) citocinas proinflamatorias, incluyendo factor de necrosis tumoral, serotonina o histamina, son liberadas durante la sepsis, incrementando la permeabilidad vascular y llevando a la ruptura de la barrera sangre-nervio, edema endoneural e hipoxia. b) degeneración axonal secundaria a nutrición parenteral por depleción de fosfato inducida por glucosa, o por los efectos oxidativos de los lípidos administrados vía parenteral. Ha podido determinarse que la severidad de la PEC se corresponde con la duración de la estadía en UCI y con los niveles de glucosa plasmática. Los esteroides y los bloqueantes neuromusculares se han postulado en la patogénesis de la miopatía. Esto explicaría la presencia de la patología en pacientes tratados con dichas drogas en ausencia de sepsis. Aquellos pacientes con SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), fallo multiorgánico (FMO), sepsis y estancias largas en la UTI son factores que claramente influyen en el desarrollo de la neuromiopatía de la UTI

Pronóstico y tratamiento: La neuropatía generalmente mejora en semanas a meses, junto con la resolución de la sepsis o la FMO. En casos leves a moderados, la recuperación suele ser completa, mientras que los pacientes severamente comprometidos habitualmente presentan debilidad residual, casi siempre permanente. En general, al comienzo es difícil predecir la evolución de la neuropatía a partir de datos clínicos o electrofisiológicos. Algunos autores encontraron una fuerte correlación entre recuperación incompleta y estadía prolongada en UCI, mayor duración de la fiebre (asociada a la sepsis) y magnitud de la pérdida de peso. Estudios previos también encontraron relación entre severidad de la neuropatía y duración de dependencia del respirador, gravedad de la falla multiorgánica y número de órganos afectados. Otros, sin embargo, no pudieron demostrar correlación con las anomalías electrofisiológicas, duración de la estadía en UCI y tiempo conectado al ventilador.

No existe terapia específica. Se debe de iniciar un programa de rehabilitación física y pulmonar, así como tratar las causas subyacentes. Se puede modificar el tratamiento en algunos puntos. El retiro del ventilador en pacientes

con datos importantes de denervación será más prolongado. Se deberán tener cuidados especiales para evitar complicaciones por inmovilidad. Los relajantes musculares, corticoides y otros agentes que afecten la transmisión neuromuscular deben administrarse en la menor dosis posible.

JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia que existen diferentes patrones neurofisiológicos de la neuromiopatía del paciente crítico. La severidad y el impacto de esta afección junto con sus comorbilidades pudieran ser diferentes de acuerdo a los patrones neurofisiológicos. Existe aún debate sobre la necesidad o no de caracterizar estos patrones. De tal manera que pudieran establecer algún grado de pronóstico en el tiempo de debilidad, tiempo de dependencia de ventilador o incluso sobrevida. Son muchas las dificultades que pueden presentarse para realizar estudios neurofisiológicos en pacientes en el área de terapia intensiva por lo que la definición de estas características se vuelve más complicada. Sin embargo si las velocidades de conducción pudieran ofrecer información relevante para el tratamiento de estos pacientes, se deben de seguir realizando estudios que nos permitan entender mejor la evolución de esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los patrones electrofisiológico que se presentan en las velocidades de conducción nerviosa del paciente con neuromiopatía del enfermo crítico son tres principalmente que pueden ser polineuroatía axonal motora y sensitiva, polineuropatía axonal motora pura y polineuropatía demielinizante, sin embargo la existencia o no de estos patrones es controversial ante la sospecha de una miopatía del enfermo crítico. La recuperación de pacientes en UTI con diagnóstico de neuropatía del paciente crítico, pudiera verse afectada por el patrón neurofisiológico de afectación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el tiempo de conexión a ventilador en los pacientes que se establece el diagnóstico de neuromiopatía del enfermo crítico de acuerdo a los patrones neurofisiológicos del estudio de velocidades de conducción nerviosa?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No existe diferencia en el tiempo de conexión a ventilador en pacientes que desarrollan neuromiopatía del enfermo crítico por el patrón neurofisiológico.

Hipótesis alternativa

Existe diferencia en el tiempo de conexión a ventilador en pacientes que desarrollan neuromiopatía del enfermo crítico por el patrón neurofisiológico

OBJETIVOS

- 1-Identificar patrones neurofisiológicos en las velocidades de conducción de pacientes con sospecha clínica de neuropatía o miopatía del enfermo crítico
- 2.-Evaluar el tiempo de dependencia a ventilador de acuerdo a los patrones neurofisiológicos encontrados.
- 3.-Describir las características clínicas de los pacientes que desarrollan neuropatía o miopatía del enfermo crítico.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal. Se analizaron pacientes entre 2004 y 2016 internados en UTI del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (INCMNSZ), en quienes que se hayan realizado velocidad de conducción nerviosa de las 4 extremidades y/o electromiografía con electrodo de aguja monopolar, se haya documentado una anomalía en el estudio, hayan presentado paraparesia o cuadriparesia durante su estancia en UTI y/o dificultad para el retiro del ventilador. Se excluyeron pacientes que previamente hubieran tenido diagnóstico de polineuropatía por otras causas o en quienes la debilidad o dificultad para el retiro del ventilador se haya documentado por otra causa.

RESULTADOS

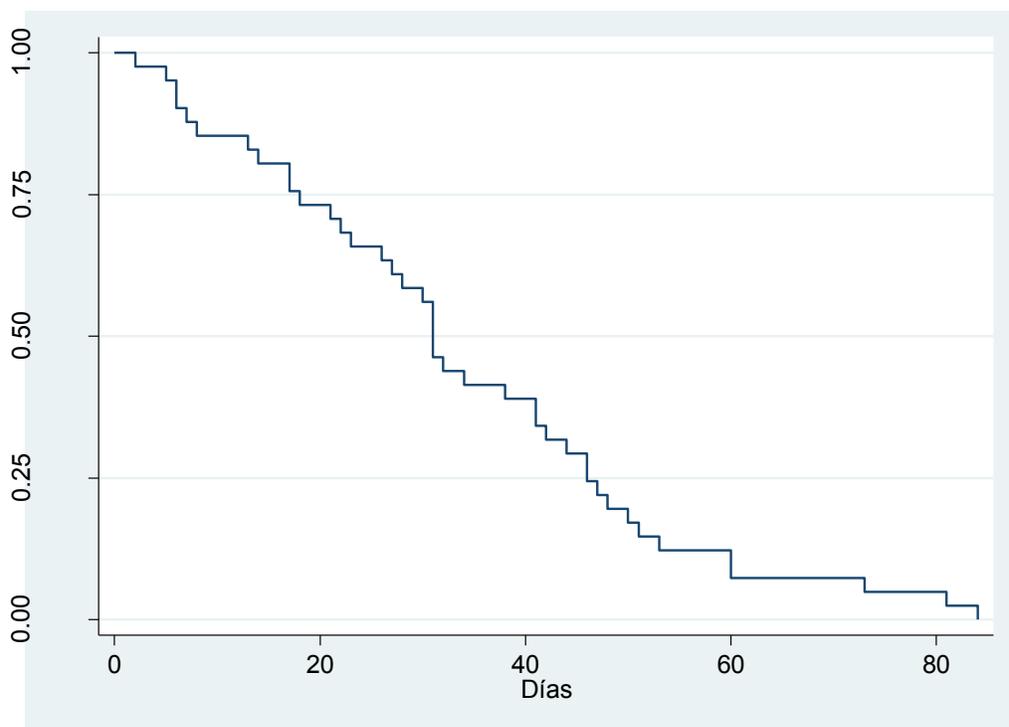
Se analizaron 43 pacientes (23 mujeres), un rango de edad de 17 a 78 años media de 44, las características neurofisiológicas en velocidades de conducción más común fue la polineuropatía axonal motora y sensitiva, longitud dependiente simétrica en 35 pacientes (80%), 6 pacientes (14%) presentaron un patrón axonal motor, 2 pacientes solo se realizó electromiografía resultando un patrón miopático. En total 6 pacientes se realizó electromiografía, en los cuales en 3 se observó un patrón miopático y en 3 no concluyente.

El tiempo medio de permanencia en el ventilador fue de 33.7 días, DE de 20.3 y SE de 3.1. No hubo diferencias en el tiempo de conexión a ventilador de acuerdo al patrón neurofisiológico, ni tampoco por comorbilidades asociadas. En 30 pacientes previamente se identificó un proceso de sepsis que pudiera explicar la fisiopatología de la neuropatía, sin embargo, en 11 únicamente se identificó un tiempo de estancia prolongada en UTI por otras causas. Las comorbilidades más frecuentes fueron: 11 pacientes presentaron lupus eritematoso sistémico activo, con actividad pulmonar; 7 pacientes presentaron algún tipo de complicación por patología oncológica y 8 pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas gastrointestinales. Estas comorbilidades no tuvieron impacto en el tiempo de permanencia en ventilador. La supervivencia a 1 año no mostró diferencia entre los patrones neurofisiológicos con una supervivencia del 75% en ambos grupos.

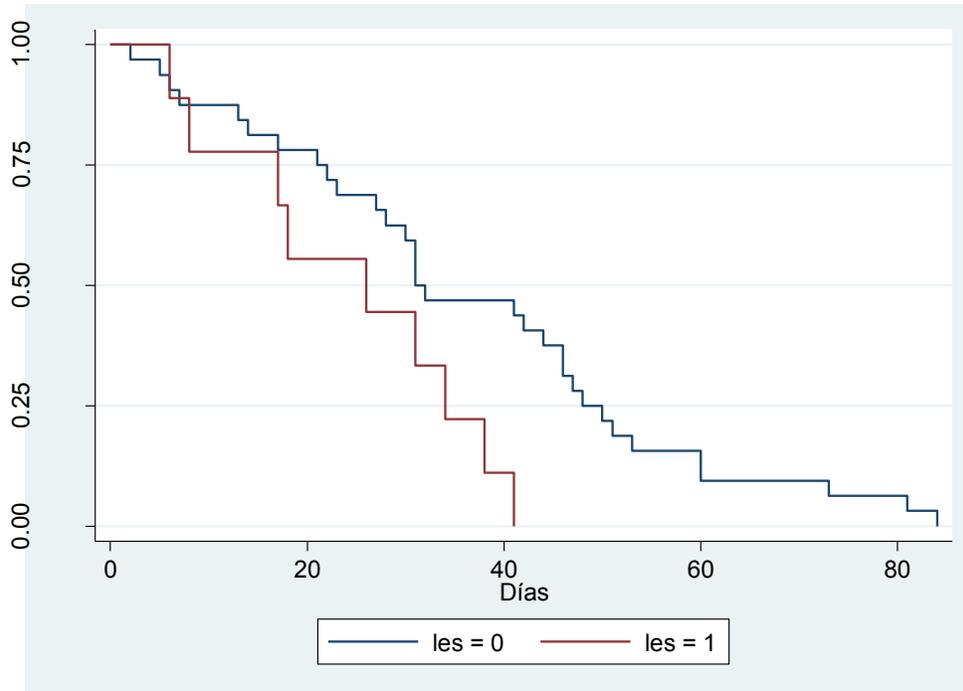
El análisis estadístico con una prueba *t de student* para muestras independientes no mostró diferencias en el tiempo de conexión a ventilación mecánica invasiva entre los grupos de patrón neurofisiológico (patrón 1: axonal motor y sensitivo, patrón 2: axonal motor); tampoco entre aquellos que tuvieron como antecedente un proceso séptico y quienes no lo tuvieron. El antecedente de presentar actividad lúpica tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas. Tabla 1 .

	Media número de días en ventilación mecánica.	DE
Axonal motor y sensitivo	35.3	20.9
Axonal motor	27.5	17.6
	p=0.3	
Sin LES	36.4	21.4
Con LES activo	24.3	12.7
	p=0.1	
Antecedente de sepsis	40.6	19.1
Sin antecedente de sepsis.	31.2	20.5
	p=0.1	

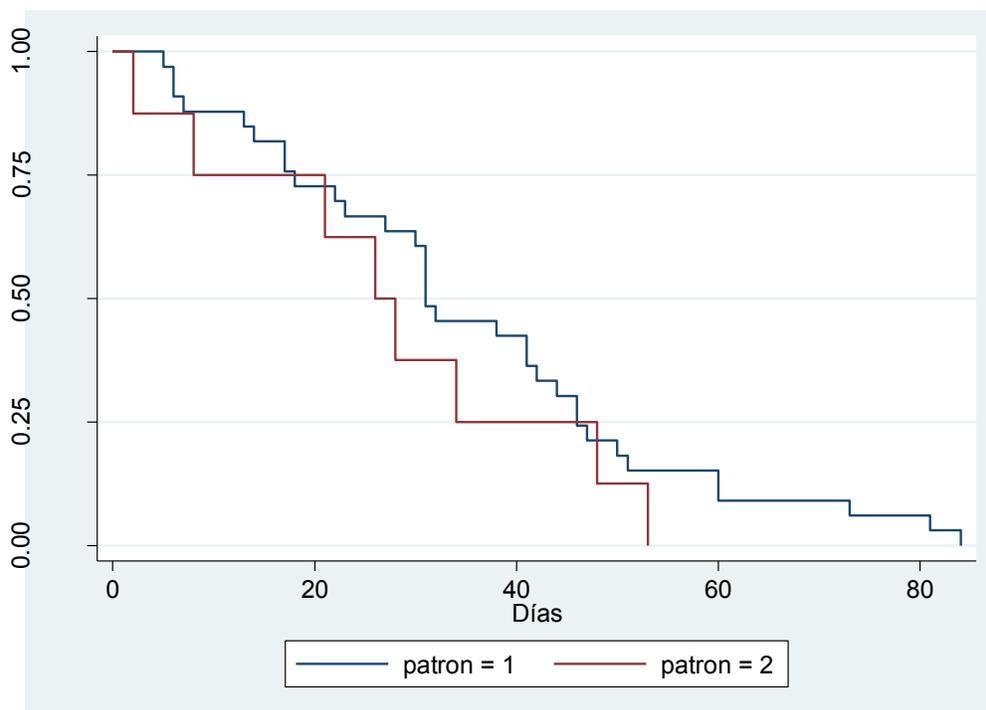
Tabla 1. Media del número de días en ventilación mecánica de acuerdo al análisis por subgrupos de acuerdo a patrón neurofisiológico y comorbilidades.



Curva de Kaplan-Meier del tiempo en días de permanencia en ventilación mecánica invasiva.



Curva de Kaplan-Meier del tiempo en días de permanencia en ventilación mecánica invasiva de acuerdo al antecedente de LES.



Curva de Kaplan-Meier del tiempo en días de permanencia en ventilación mecánica invasiva de acuerdo al patrón axonal motor sensitivo (patrón 1) al patrón motor axonal (patrón 2).

DISCUSIÓN

La presencia de la afección neuromuscular en pacientes en la unidad de terapia intensiva se ha relacionado con periodos prolongados de dependencia de ventilador. En nuestro estudio la caracterización de los patrones neurofisiológicos nos permite observar que el patrón axonal motor puro en las velocidades de conducción se presentó en un pequeño porcentaje de pacientes (15%), sin embargo este no tuvo algún impacto en el tiempo de conexión a ventilador. Al ser este un estudio retrospectivo se presenta la dificultad de no poder contar con un mayor número de datos para poder evaluar si estos patrones pudieran diferir en otras variables como pudieran ser la debilidad o el tiempo para la marcha.

Ante el gran número de comorbilidades que presentan los pacientes sigue siendo difícil poder atribuir completamente la presencia de esta polineuropatía a un proceso séptico, al uso de esteroides o un periodo de reposo prolongada y podría postularse que la fisiopatología de esta enfermedad es multicausal, existiendo sinergias en procesos patológicos severos de base como procesos oncológicos o autoinmunes que los hacen más susceptibles al proceso inflamatorio sistémico derivado de un proceso séptico. Es importante señalar que no en todos los pacientes se presenta como antecedente un proceso inflamatorio sistémico y en esta muestra de pacientes se presentó en 70% de los pacientes.

Las velocidades de conducción son el estudio más accesible y de fácil realización, sin embargo para poder completar el protocolo diagnóstico es necesario realizar la electromiografía con electrodo de aguja, la cual presenta mayor dificultad de realizar en la parte que corresponde a contracción voluntaria por las condiciones del paciente. Aún no se ha establecido en la literatura médica si la diferenciación entre neuropatía o miopatía es relevante para el proceso de recuperación o para el pronóstico de sobrevida, estancia en UTI o tiempo de dependencia del ventilador. Se sugiere que ante la presencia de un patrón axonal

moto puro en las VCN se valore la posibilidad de realizar electromiografía cuando exista cooperación por parte del paciente o realizar biopsia muscular.

CONCLUSIONES

La neuropatía del paciente crítico se presenta como una complicación de pacientes ingresados en UTI que cursan con un proceso séptico, sin embargo no todos los pacientes presentan este antecedente. Esta patología se asocia con mayor tiempo en días de dependencia de ventilación mecánica invasiva. Los patrones observados en las velocidades de conducción nerviosa fueron: patrón axonal motor-sensitivo y patrón axonal motor, no existieron diferencias en el tiempo de dependencia de ventilador de acuerdo al patrón neurofisiológico encontrado. Las comorbilidades que se presentan en estos pacientes son varias y severas por lo que es difícil poder establecer la fisiopatología de la polineuropatía únicamente por el antecedente de sepsis o SRIS. La diferenciación entre neuropatía o miopatía es difícil, los estudios de neuroconducción pueden orientar a este diagnóstico para decidir realizar más estudios como pueden ser electromiografía o biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Bolton FC. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-163. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(3):156-162
162
- 2.- Hund E, Fogel W, Krieger D. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996;24:1328-1333.
- 3.- De Letter MA, Schmitz P, Visser L. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:2281-2286.
- 4.- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP. Paresis acquired in the Intensive Care Unit. A prospective Multicenter Study. *JAMA* 2002;288:2859-2867.
- 5.- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 6.- Larsson L, Li X, Edstrom L. Acute quadriplegia and loss of myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000;28:34-45.
7. Thiele RI, Jakob H, Hund E. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:145-150.
8. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP. Critical Illness Neuromyopathy. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005;12 (2):90-96.
- 9.- Van den Berghe G, Schoonheydt K, Cecx P. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 005;64:1348-1353.
10. Garnacho-Montero J, Amaya R, Garcia JL. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33:349-354.