

## Artículo

# Tratamiento farmacológico de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

C. Ortiz Leyba

*Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

### Resumen

El empleo de fármacos para tratamiento de las alteraciones neuromusculares que se presentan en el enfermo ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos es prácticamente inexistente. El empleo de inmunoglobulinas por vía venosa para el tratamiento de la polineuropatía del paciente crítico (PPC) no aporta ninguna evidencia para su uso. Más importancia tiene el tratamiento profiláctico, como es el caso de la administración de una perfusión de insulina para prevenir la hiperglucemias que se asocian a un mayor desarrollo de la PPC. Nuevos datos inducen a pensar que el mecanismo protector de esta perfusión, normalizando los niveles de glucosa se hacen modulando una disfunción endotelial y a unos menores niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA). Con respecto a la miopatía del paciente crítico o a los cuadros de bloqueo neuromuscular prolongado, el tratamiento consiste en evitar el empleo de diversos fármacos que se sabe se asocian al desarrollo de estas entidades como son los corticoides, los relajantes musculares y los aminoglucósidos. Por lo que respecta a la parálisis aguda flácida -infección por el virus del oeste del nilo se han comunicado casos anecdóticos de mejoría con el empleo de corticoides o de interferón, pero su tratamiento rutinario queda aún por establecer.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:114-7)

Palabras clave: *Polineuropatía. Miopatía. Crítico. Parálisis aguda flácida. Insulina. Inmunoglobulinas.*

El tratamiento farmacológico de todas las entidades que se presentan en el paciente crítico es, a grandes rasgos, decepcionante. Solamente en algunos cuadros clínicos como la miastenia gravis o el Síndrome de Guillain-Barré (GB) se obtienen algunos resultados. En la

---

**Correspondencia:** Carlos Ortiz Leyba  
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot, s/n.  
41013 Sevilla  
E-mail: carlos.ortiz.sspa@juntadeandalucia.es

### PHARMACOLOGICAL TREATMENT NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

#### Abstract

The use of drugs for treating neuromuscular impairments that present in the patient admitted to the Intensive Care Unit is virtually inexistente. The use of intravenous immunoglobulins for managing polyneuropathy of the critically ill patient (PCIP) is supported by no evidence. More important is prophylactic therapy, as is the administration of insulin perfusion to prevent hyperglycemia that is associated to increased development of PCIP. New data suggest that the protective mechanism of this perfusion, which normalizes glucose levels, is achieved through the modulation of endothelial dysfunction and lowering levels of asymmetrical di-methyl arginine (ADMA). As for myopathy of the critically ill patient or conditions with prolonged neuromuscular blockade, treatment consists in avoiding the use of several drugs known to be associated with development of these conditions, such as muscle relaxants and aminoglycosides. In relation to acute flaccid paralysis -an infection caused by the Western Nile Virus, anecdotic cases have been reported of improvement with the use steroids or interferon, although routine management remains to be established.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:114-7)

Key words: *Polyneuropathy. Myopathy. Critical. Acute flaccid paralysis. Insulin. Immunoglobulins.*

mayor parte de los procesos el tratamiento consiste exactamente, en evitar fármacos que se asocian a la presencia de varias de estas entidades; mientras que en otros casos no existe una evidencia suficiente para recomendar opciones terapéuticas farmacológicas. No obstante, en esta revisión vamos a tratar aquellos procesos que se presentan de forma aguda tras el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, para ello y siguiendo a Gorson<sup>1</sup> vamos a considerar el tratamiento farmacológico de la polineuropatía del paciente crítico, la miopatía del paciente crítico con sus distintas variedades (pérdida de filamento grueso de miosina;

rabdomiolisis, miopatía necrotizante aguda y miopatía caquética), el bloqueo neuromuscular prolongado y la parálisis aguda flácida/infección por el virus del oeste del Nilo.

### **Polineuropatía del paciente crítico (PPC)**

El tratamiento de la PPC, dado que se produce en el contexto de una sepsis grave o de un shock séptico, comprende el tratamiento de la sepsis en cuestión y del soporte de órganos que se encuentren afectados. Asimismo, y de forma especial, a los cuidados para conseguir un destete siempre dificultoso del respirador, con la subsiguiente rehabilitación, y por último el intento de tratamiento farmacológico de la propia PPC.

Con respecto al primer punto, el tratamiento farmacológico debe comprender todos aquellos puntos establecidos en la Surviving Sepsis Campaign (SSC)<sup>2</sup>. De forma especial hay que prestar mucha atención a la anticoagulación (que ya viene avalada por una recomendación A) con heparina de bajo peso molecular o con heparina sódica; y a la profilaxis de úlceras de stress (recomendación A) con inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>, dado que los inhibidores de la bomba de protones, aunque son equivalentes a los anti-H<sub>2</sub> aumentando el pH gástrico, no se han comparado aún a estos últimos, por lo que su eficacia relativa es todavía desconocida. Dentro de las recomendaciones de la SSC hay que prestar atención al empleo de sedantes, analgésicos y bloqueantes neuromusculares, con respecto a estos últimos existe una recomendación E para evitar su empleo limitándolo a fases iniciales de la ventilación mecánica (que no es el momento de aparición de una PPC). La participación los bloqueantes neuromusculares como factor de riesgo para desarrollar una PPC ha sido demostrada por Garnacho y cols.<sup>3</sup> en un estudio prospectivo sobre 73 enfermos sépticos, encontrando una marcada significación estadística, por ello, existe una actitud generalizada para disminuir el empleo de estos fármacos y el caso de considerar imprescindible su uso, éste debiera hacerse en forma de bolos o en infusión continua con monitorización con tren de 4 (aunque tampoco se ha confirmado que este tipo de monitorización prevenga la aparición de PPC)<sup>4</sup>. Si existe disfunción hepática o renal son preferibles el atracurio o el cisatracurio. El uso de succinilcolina en enfermos con PPC puede, según un estudio<sup>5</sup>, asociarse a una hiperkalemia con riesgo vital por parada cardiorespiratoria, la causa estaría en la sobre regulación inducida por la lesión axonal de la PPC sobre los receptores postsinápticos de acetilcolina<sup>6</sup>.

Otra faceta a considerar es el empleo conjunto de otros fármacos que puedan potenciar el presunto efecto negativo de los bloqueantes neuromusculares como son los aminoglucósidos, clindamicina, vancomicina, procaína, corticoesteroides, e incluso las catecolaminas, pero es evidente que los dos últimos pertenecen al arsenal habitual de tratamiento de una sepsis grave,

por lo que su empleo parece que es la norma (las recomendaciones respectivas son C y E).

### *Empleo de Inmunoglobulinas*

El uso de inmunoglobulinas (Ig) no es en absoluto concluyente. Tras una comunicación inicial donde no se encontró efecto alguno sobre la mejoría clínica de la PPC, probablemente debido al corto número de pacientes<sup>7</sup>, un posterior estudio sobre 33 enfermos sobrevivientes de fallo multiorgánico (FMO) con desarrollo de sepsis por Gram negativos en dieciséis y con diagnóstico de PPC en siete de ellos, observó que 8 supervivientes del FMO con sepsis y sin desarrollar PPC habían sido tratados con Ig a dosis de 0,3 g/kg/d durante 3 días, en las primeras 24 horas tras el diagnóstico de sepsis, mientras que 4 de 7 enfermos con FMO y sepsis que desarrollaron PPC no habían sido tratados con Ig. Los autores concluían que estos datos eran sugestivos de que el empleo precoz de Ig puede prevenir o mitigar la presentación de PPC<sup>8</sup>.

### *Insulina*

El empleo de insulina para controlar niveles de hiperglucemia superiores a 110 mg/dL se ha asociado a la disminución en la aparición de PPC. Van den Berghe y cols.<sup>9</sup> sobre una población de pacientes adultos de una UCI quirúrgica (la gran mayoría eran enfermos sometidos a cirugía cardíaca) en los que con empleo de insulina comparaba un grupo estudio con glucemias no > 110 mg/dL, frente a un grupo control donde la permisividad de la hiperglucemia llegaba hasta 215 mg/dL; obteniendo no solo una disminución de la morbilidad y de la mortalidad en el grupo estudio, sino que además apreciaron una disminución de la incidencia de PPC en un 44%. El efecto podría provocarse a través de una estimulación de la captación periférica de la insulina. En una publicación posterior<sup>10</sup>, los autores sostenían que los efectos se deberían más al control metabólico reflejado por la normoglucemia que a las dosis de insulina inyectadas. Esto confirmaría el estudio de Witt y cols.<sup>11</sup> sobre pacientes sépticos, en el que los autores mostraban una relación entre el deterioro de una afectación nerviosa periférica con niveles crecientes de glucemia plasmática, especulando sobre un presunto efecto tóxico directo de la glucosa. Asimismo, en un estudio de nuestro grupo sobre factores de riesgo para el desarrollo de la PPC, observamos que tras el estudio multivariante, uno de los factores independientes asociados a la aparición de la PPC era la hiperosmolaridad [odds ratio (OR) 4,8; confidence intervalos de confianza 95% 1,05-24,38; p = 0,046], además de la nutrición parenteral y los ya citados bloqueantes neuromusculares.

Un reciente estudio<sup>12</sup> planeado prospectivamente sobre la población inicial del trabajo de Van den Berghe, englobando a 63 enfermos con lesión cerebral única,

los autores comunicaron un descenso no solo de la dependencia de la ventilación mecánica, sino también del riesgo de desarrollar PPC ( $p < 0,0001$ ). En aquellos pacientes que tenían una estancia en UCI  $\geq 7$  días, el riesgo de PPC bajó un 49% ( $p < 0,0001$ ). En el estudio estadístico comprobaron que el control del nivel de la glucemia explicaba de forma independiente estos efectos beneficiosos sobre la aparición de PPC (OR [1,09 to 1,46] por mmol glucosa en sangre,  $p = 0,002$ ).

Nueva luz se ha arrojado sobre este tema con la aparición de un nuevo estudio del mismo grupo<sup>13</sup>, realizado prospectivamente sobre la base de datos original. Basándose en que en el síndrome de resistencia a la insulina está presente una disfunción endotelial que se manifiesta por una disponibilidad disminuida del óxido nítrico (NO), y dado que el NO está producido por la NO sintetasa que a su vez es inhibida por la dimetilarginina asimétrica (ADMA), se intenta encontrar una conexión entre esta última, la disfunción endotelial y la morbi-mortalidad de pacientes críticos. De hecho se ha publicado que elevados niveles plasmáticos de ADMA se asocian a mayor afectación orgánica y mayor mortalidad<sup>14</sup>. Siroen y cols. han encontrado una disminución de los niveles plasmáticos de ADMA en los pacientes tratados con pauta intensiva de insulina y lo que es más importante, la reducción de esos niveles se relacionan de forma significativa por una menor presencia de PPC, entre otras disfunciones orgánicas.

### Miopatía del paciente crítico (MPC)

El diagnóstico establecido firmemente de una MPC obliga a evitar el empleo de corticoides o relajantes musculares. Aunque no se ha establecido la dosis mínima y la duración del tratamiento que se asocian a la producción de MPC ya que en las series publicadas existen numerosos factores de confusión tales como diferentes vías de administración, corticoides distintos, dosis diferentes y pautas diversas.

Por ello es difícil establecer cuales serían los límites de seguridad de estos fármacos, ya que se ha notificado presencia de MPC con solamente 5 días de tratamiento con 60 mg/día de prednisona. Si parece más ajustado el valor, en tratamientos prolongados de 1 a 4 semanas, de 2 a 4 g de hidrocortisona o metilprednisolona.

Otro factor a evitar son los relajantes musculares, que además no es infrecuente que se asocian a los corticoides, y aunque no queda establecido si la culpa se potencia con el empleo de ambos o si es suficiente la administración de uno de ellos para que se produzca la MPC. Los relajantes más comúnmente asociados a su desarrollo son el pancuronio y el vecuronio, pero otros relajantes como el atracurio también se han asociado a la presencia de MPC<sup>15</sup>. No se conoce la dosis que pueda ser lesiva ya que en un caso documentado con biopsia, bastaron 164 mg de pancuronio en menos de 48 h. La mayoría de los enfermos que han desarrollado MPC habían recibido entre 500 y 4.000 mg de pancuronio o

vecuronio, aunque los límites de la bibliografía están entre 10 mg y 8 g. De forma inversa, algunos pacientes que han recibido dosis altas de relajantes nunca han desarrollado MPC.

Excepto para la rabdomiolisis donde está establecido un tratamiento farmacológico que implica rehidratación y alcalinización de la orina, si es que existe miohemoglobinuria acompañante, y analgesia, el resto de subtipos de la MPC no tienen tratamiento específico y solo hay que retirar el agente que se supone causal (corticoides, relajantes, aminoglucósidos). Si fuera preciso sedación para adaptarlo al respirador se recurrirá a benzodiazepinas de acción corta, como el midazolam, al propofol y/o a opiáceos.

De cualquier forma, dentro de las subvariedades de la miopatía, solamente la necrotizante aguda presenta mal pronóstico, teniendo el resto usualmente buena recuperación. Con respecto a esta última hay que recordar que se presenta en los enfermos trasplantados asociada al empleo de ciclosporina A, por lo que en este caso habría que retirar el citado inmunosupresor.

### Bloqueo neuromuscular prolongado

Prácticamente todos los pacientes que presentan debilidad muscular tras la suspensión de los relajantes musculares, de forma sostenida durante días o semanas, se recuperan completamente una vez que el agente causal fue retirado o desaparece (fracaso hepático, sepsis, aminoglycosidos, cyclosporine, clindamycin, lidocaine, alteraciones electrolíticas, combinación de diferentes clases de relajantes (aminosteroides y bencillisoquinolinio), pero hay que tener en cuenta que cuanto más prolongada sea la parálisis, más riesgo existe de desarrollar una PPC o un MPC por parte del enfermo.

### Parálisis aguda flácida. Infección por el virus del Nilo (WNV)

Aun cuando la presentación en UCI más frecuente es el de una encefalitis, puede manifestarse como un parálisis flácida de presentación aguda.

No existe tratamiento específico para esta entidad y la aproximación terapéutica es de soporte. En un estudio *in vitro* se apreció que altas dosis de ribavirina e interferón (IFN)  $\alpha$ -2b eran efectivas frente al WNV, aunque no existen aún estudios controlados en humanos<sup>16</sup>. Existen comunicaciones de casos aislados, entre ellos uno con parálisis flácida aguda, que mejoraron con tratamiento con IFN<sup>17</sup>.

Por lo que respecta a las Ig, existe un estudio que está en marcha<sup>18</sup> patrocinado por el Nacional Institutes of Health sobre pacientes con WNV, aunque los resultados previos aislados no mostraron ningún beneficio. Pero en un modelo de ratón el empleo de Ig con anticuerpos anti WNV puede prevenir o mejorar la infección por el virus<sup>19</sup>. Como anécdota, el empleo de altas

dosis de corticoides han mostrado mejoría en un solo caso de infección WNV.

## Referencias

1. Gorson KC: Approach to Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care* 2005; 03:195-212.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H y cols.: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines. *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 3 858-873.
3. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001 Aug; 27(8):1288-96.
4. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Outin H: Critical Illness Neuromyopathy. *Clin Pulm Med* 2005; 12:90-96.
5. Van Mook WNKA, Hulsewe Evers RPMG. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:302-310.
6. Hughes M, Grant IS, Biccard B y cols.: Suxamethonium and critical illness polyneuropathy. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:636-638.
7. Wijdicks EF, Fulgham JR: Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17:1494-1495.
8. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S: Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23:1144-1149.
9. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F y cols.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R y cols.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003 Feb;31(2):359-66.
11. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
12. Van den Berge G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64:1348-1353.
13. Siroen M; Van Leeuwen P; Nijveldt R et al.: Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Critical Care Medicine* 2005; 33:504-510.
14. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B y cols: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003; 22:23-30.
15. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772-774.
16. Peterson LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002; 137:173-179.
17. Sayao AL, Suchowersky O, Al-Khathaami A y cols. Calgary experience with West Nile virus neurological syndrome during late summer of 2003. *Can J Neurol Sci* 2004; 31:194-203.
18. Roos K: Fever and asymmetrical weakness in the Summer: evidence of a West Nile virus-associated poliomyelitis-like illness. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1205-1206.
19. Ben-Nathan D, Lustig S, Tam G, Robinson S, Segal S, Rager-Zisman B: Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating West Nile virus infection in mice. *J Inf Dis* 2003; 188:5-12.