

J. Campistol Plana¹, A. Gironell Carrero²,
F.J. Cambra Lasaosa³, J. Colomer Oferil¹,
C. Luaces Cubells³, J.M. Martín Rodrigo³

An Esp Pediatr 1996;45:196-198.

Introducción

La aparición de una debilidad muscular aguda durante un ataque de asma severo es una complicación infrecuente. Su etiología es múltiple y poco aclarada. Inicialmente se relacionó con la administración de corticoides a dosis altas⁽¹⁾, al uso de fármacos miorrelajantes⁽²⁾ o a una rápida atrofia muscular por desuso⁽³⁾. También ha sido descrita en la edad pediátrica una miopatía focal como complicación de las crisis asmáticas (síndrome de Hopkins)⁽⁴⁾.

Recientemente se ha descrito una nueva forma de miopatía en pacientes adultos con ventilación asistida tratados con la combinación de dosis altas de corticoides y agentes bloqueadores no despolarizantes tipo pancuronio⁽⁵⁾. En nuestro país tan sólo conocemos reportada esta complicación en tres pacientes adultos de 51, 57 y 73 años^(6,7). Aportamos nuestra experiencia con dos enfermos en edad pediátrica que desarrollaron en el curso de un proceso severo de asma bronquial una debilidad muscular importante.

Observaciones clínicas

Caso clínico 1

Niña de 11 años de edad con historia de asma bronquial desde los 4 años, que acudió a Urgencias de nuestro Centro por cuadro de reagudización de su bronquitis obstructiva. A pesar del tratamiento instaurado, siguió empeorando y requirió intubación y ventilación mecánica.

En la fase inicial se administró midazolam en perfusión e.v. 0,2 mg/kg/h; vencuronio, 0,1 mg/kg/h; aminofilina, 15 mg/kg/h e hidrocortisona, 500 mg en bolus e.v., seguido de 10 mg/kg/4 horas. A las 48 horas se cambió a dexametasona, 1 mg/kg/día. Asimismo, se administró halotano inhalado al 1% las primeras 24 horas.

La enferma requirió un total de 22 días de ventilación mecánica. Al final de la primera semana y especialmente al suspender la sedación, se evidenció una tetraparesia flácida acompañada de una atrofia muscular importante. La debilidad muscular

Debilidad muscular aguda en la infancia en el curso del asma severo por el empleo de corticoides y bloqueantes neuromusculares

era de predominio proximal con una mayor afectación de extremidades inferiores respetando la musculatura facial. Existía una hiporreflexia generalizada, con abolición de los reflejos rotulianos y aquileos. La sensibilidad estaba conservada.

El examen del líquido cefalorraquídeo fue normal. Las concentraciones séricas de creatinina (CK) estaban elevadas diez veces por encima de los valores normales (1.008 U/l). Aunque un primer electromiograma (EMG) practicado era sugestivo de la existencia de una pérdida de unidades motoras, la segunda exploración efectuada 15 días más tarde mostró un claro patrón miógeno con abundante actividad espontánea en reposo en forma de fibrilación; las velocidades de conducción sensitiva y motora (peroneo, mediano y sural) eran normales. Ante la gravedad del cuadro clínico se decidió la práctica de la biopsia muscular que reveló una atrofia selectiva de fibras tipo II y alteraciones focales sarcoplásmicas (Dr. J. Vila. Anatomía Patológica).

Se inició rehabilitación, manteniendo al mismo tiempo el tratamiento con metilprednisolona, 1 mg/kg/día, que se fue retirando paulatinamente. El balance muscular fue mejorando progresivamente. A los 4 meses de seguimiento la atrofia muscular está mejorando, los reflejos están presentes, la sensibilidad conservada y la paciente presenta una discreta debilidad muscular que le permite ser independiente para las actividades cotidianas.

Caso clínico 2

Varón de 14 años de edad con antecedentes de asma bronquial, en tratamiento con hiposensibilizantes, que presentó una crisis de severo broncoespasmo, produciéndose una parada respiratoria que fue remontada, requiriendo ventilación mecánica.

Se instauró tratamiento con hidrocortisona, 500 mg en bolus e.v., seguido de 10 mg/kg/4 h e.v.; midazolam, 0,2 mg/kg/h; vencuronio, 20 mg/4 h (0,1 mg/kg/h); aminofilina, 15 mg/kg/día; salbutamol, 1 mg/kg/día y halotano inhalado al 1% las primeras 24 horas.

El paciente estuvo 8 días intubado. Al retirar la sedación se evidenció una tetraplejía flácida de predominio proximal más marcada en extremidades superiores, con hiporreflexia generalizada. La musculatura facial no estaba comprometida, existiendo una importante atrofia muscular. La sensibilidad era normal.

Durante todo el proceso la CK sérica se mantuvo en valores normales. La aldolasa era de 17,3 mU/ml (valores normales: 1,2-8,8). Un estudio EMG al inicio de la debilidad mostró la presencia de trazados mixtos con signos miógenos y neurogénos en

¹Servicio de Neurología. Unitat Integrada H. Clínic-Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. ²Servicio de Neurología. Hospital Sant Pau. Barcelona.

³Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Unitat Integrada J. Clínic-Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia: J. Campistol Plana. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. C/ Esplugas, s/n. 08034 Barcelona.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Febrero 1996

Tabla I Características de los pacientes afectos de debilidad muscular aguda en el curso del estatus asmático por el empleo de corticoides y bloqueantes neuromusculares reportados en nuestro país

	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Fármacos</i>	<i>CPK</i>	<i>EMG</i>	<i>Biopsia</i>	<i>Evolución</i>
Picado y cols. (1988)	51	M	Pancuronio Prednisolona	Aumento	Normal	-	Buena recuperación
Miró y cols. (1994)	57	F	Pancuronio Prednisolona	Normal	Miopático	Característica	Buena recuperación
Miró y cols. (1994)	73	F	Atracurio Prednisolona	Normal	Miopático	Característica	Buena recuperación
Paciente 1	11	F	Vencuronio Hidrocortisona Dexametasona	Aumento	Miopático	Característica	Buena recuperación
Paciente 2	14	M	Vencuronio Hidrocortisona	Normal	Neuropático	-	Buena recuperación

M: masculino; F: femenino.

diversas zonas de un mismo músculo. El estudio neurográfico evidenció un decremento de las velocidades de conducción sensitiva a nivel de ambos nervios surales situándose los valores por debajo de la segunda desviación estándar para la edad (VCS sural I = 43 m/seg, VN = 57,14 ± 5,6). Las conducciones motoras también estaban por debajo de la normalidad (VCM peroneo D = 43 m/seg, VN = 55,12 ± 5,48). Un segundo EMG efectuado 15 días más tarde no mostró cambios respecto al primero. Dado el buen curso clínico del paciente, se decidió no practicar biopsia muscular.

Se inició rehabilitación con una franca mejoría del balance muscular, a pesar de mantener altas dosis de corticoides (metilprednisolona, 1 mg/kg/día) ante la gravedad del compromiso respiratorio.

Cuando fue dado de alta, a los 21 días de la extubación, la debilidad muscular era muy discreta, siendo independiente para las actividades cotidianas.

Discusión

Nuestros dos pacientes eran niños asmáticos que presentaron una tetraparesia flácida durante una agravación del cuadro respiratorio coincidiendo con el empleo de ventilación asistida junto a la administración de corticoides a dosis altas y bloqueantes neuromusculares. En la primera observación las características clínicas, biológicas, neurofisiológicas y patológicas sugerían claramente la existencia de un proceso miógeno; en el otro paciente aún a pesar de que la clínica era compatible con una afectación muscular, la anomalía en la velocidad de conducción motora y sensitiva apoyaba la existencia de una afectación de carácter neurogénico.

En 1977, MacFarlane y Rosenthal⁽⁵⁾ describieron un síndrome de tetraparesia aguda atribuida al tratamiento con dosis altas de corticoides. Este síndrome se diferencia clínicamente del síndrome de Hopkins que se puede presentar en niños pequeños con asma severo y aparición a las pocas semanas de una monoparesia con algias musculares y atrofia muscular, alteraciones

neurográficas localizadas y pleocitosis en LCR^(4,8). También se debería diferenciar este síndrome de la ya conocida miopatía crónica por corticoides⁽⁹⁾.

Después de la descripción inicial de MacFarlane, han aparecido en la literatura unos 40 casos de pacientes que desarrollaron un cuadro clínico similar, tres de ellos reportados en nuestro país; las características clínicas de los mismos se exponen en la tabla I. En el estudio prospectivo de Douglas⁽⁹⁾ más de un tercio de los enfermos asmáticos ingresados en unidades de cuidados intensivos con ventilación mecánica presentaron clínicamente una miopatía. Si bien los estudios patológicos no coincidieron con los descritos en la miopatía aguda por corticoides, estos datos permiten predecir la existencia de un mayor número de casos de los que realmente se diagnostican.

Esta patología se ha observado no sólo en enfermos asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sino también en otras patologías que requieren ventilación mecánica.

El cuadro clínico se caracteriza por una importante debilidad muscular generalizada, que suele aparecer entre los 4-14 días del inicio del tratamiento, de predominio proximal respetando la musculatura facial. Existe una rápida e importante pérdida de masa muscular, con preservación o abolición de los reflejos musculares profundos y de la sensibilidad. El diafragma también se afecta, prolongando de esta manera el tiempo requerido de ventilación mecánica. La recuperación, aunque lenta, suele ser completa en la mayoría de casos. La mortalidad es del 12%, estando relacionada con la enfermedad de base⁽¹¹⁾. La CK sérica está elevada en más de la mitad de los casos, la electro-neurografía y electromiografía demuestran, en ocasiones, patrones mixtos neuropáticos y miopáticos⁽¹¹⁾. En el estudio retrospectivo de Hirano⁽¹¹⁾ sobre 19 enfermos en los que se efectuó esta exploración, en seis los resultados eran compatibles con una neuropatía y en cuatro existía un patrón miopático, situaciones dispares que también encontramos en nuestras observaciones.

Si bien en la mayoría de casos reportados predominan los

trazados electromiográficos de características miógenas no es menos cierto que en ocasiones se encuentran trazados de aspecto neurógeno o mixto⁽¹¹⁾, tal como sucedió en nuestra segunda observación. Se podría postular que esta diversidad de hallazgos podría estar en relación con un efecto tóxico de ambos fármacos afectando varios órganos. La presencia de un predominio de fibras tipo II podría contribuir también a proporcionar un efecto de «grouping» funcional que se podría expresar por un trazado de aspecto neurógeno o mixto.

La biopsia muscular, aunque no es específica, es la exploración complementaria que nos aproxima al diagnóstico de esta entidad. Está alterada en más del 80% de casos, y en ella se observa una pérdida selectiva de miofilamentos gruesos y miosina, con preservación de los finos y de los discos Z⁽¹²⁾. También se puede observar una atrofia de fibras musculares y una acumulación de gránulos de glucógeno en el retículo sarcoplasmático, hallazgos todos ellos menos específicos.

La patogénesis de esta miopatía aguda es múltiple. Como en nuestro caso, todos los pacientes habían recibido dosis altas de glucocorticoides, y en el 90% de casos bloqueadores neuromusculares postsinápticos no despolarizantes tipo pancuronio⁽¹¹⁾. No se ha encontrado ninguna asociación entre el tipo de corticoide administrado y el desarrollo de la miopatía⁽¹⁰⁾. Se ha sugerido que la interrupción de la transmisión neuronal que llevan a cabo los fármacos bloqueantes neuromusculares podría modificar el efecto miotóxico de los corticoides. De hecho, la reproducción experimental del cuadro clínico y de los hallazgos biopsicos sólo se ha conseguido en aquellos músculos que antes de ser tratados con dosis altas de corticoides han sido previamente denervados⁽¹³⁾.

Se ha demostrado también un aumento del número de receptores para los corticoides en el músculo denervado e inmovilizado⁽¹⁴⁾, y se ha señalado que este aumento pudiera ser la causa de la toxicidad muscular por los glucocorticoides^(13,15,16). En nuestras dos observaciones, debido a la severidad de la afectación respiratoria, fue preciso mantener dosis altas de corticoides en la fase de convalecencia, a pesar de lo cual ambos pacientes mejoraron clínicamente, reforzando la hipótesis de que la suma de efectos de los corticoides con los curarizantes es necesaria para el desarrollo de esta patología.

Es de señalar la importancia que adquiere en estos enfermos la rehabilitación rápida para acortar el período de convalecencia⁽¹⁷⁾. Recientemente se ha sugerido que la atrofia muscular producida por los corticoides sería reversible mediante estimulación mecánica⁽¹⁸⁾, y de hecho, el músculo diafragma, el único que no queda inmovilizado con los curarizantes gracias al respirador, es el primero en recuperarse y precede en varias semanas al resto de musculatura.

En definitiva, sería razonable sugerir cautela en la administración de dosis altas de corticoides en pacientes con asma severo que están recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares,

al mismo tiempo que se debe conocer e identificar precozmente esta complicación que nos permitiría intentar reducir las dosis de medicación e iniciar cuanto antes la rehabilitación.

Bibliografía

- 1 Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G. Acute myopathy in severe asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988;**137**:460-463.
- 2 Panaced EA, Sherman B. Hydrocortisone and pancuronium bromide: acute myopathy during status asthmaticus. *Crit Care Med* 1988;**16**:732-733.
- 3 Kupfer Y, Okrent DG, Twersky RA, Tessler S. Diffuse atrophy in a ventilated patient with status asthmaticus receiving neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1987;**15**:795-796.
- 4 Hopkins IJ. A new syndrome: poliomyelitis-like illness associated with acute asthma in childhood. *Aust Paediatr J* 1974;**10**:273-276.
- 5 MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977;**2**:615.
- 6 Picado C, Monserrat J, Agustí-Vidal A. Muscle atrophy in severe exacerbation of asthma requiring mechanical ventilation. *Respiration* 1988;**53**:201-203.
- 7 Miró O, Grau JM, Nadal P, Picado C, Plaza V, Urbano-Márquez A. Miopatía aguda en relación con la administración de glucocorticoides y bloqueadores neuromusculares. *Med Clin (Barc)* 1994;**103**:458-460.
- 8 Shet RD, Pryse-Phillips WE, Riggs JE, Bodensteiner JB. Critical illness neuromuscular disease in children manifested as a ventilatory dependence. *J Pediatr* 1995;**126**:259-261.
- 9 Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;**61**:485-492.
- 10 Douglas JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:517-519.
- 11 Hirano M, Ott BR, Raps EC, Minetti C, Lennihan L, Libbey NP y cols. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, non depolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992;**42**:2082-2087.
- 12 Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid-treatment. *Muscle Nerve* 1991;**14**:1131-1139.
- 13 Rouleau G, Karpati G, Carpenter S. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987;**10**:428-438.
- 14 Dubois DC, Almon RR. A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 1981;**4**:370-373.
- 15 Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Guenke LD, Miller MD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;**327**:524-528.
- 16 Ila I. Avances recientes en miopatías tóxicas. *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:741-742.
- 17 Apte-Kakade S. Rehabilitation of patients with quadriplegia after treatment of status asthmaticus with neuromuscular blocking agents and high-dose corticosteroids. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;**72**:1024-1028.
- 18 Hickson RC, Davis JR. Partial prevention of glucocorticoid-induced muscle atrophy by endurance training. *Am J Physiol* 1981;**241**:226-232.