

**Título: Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial**

G Kayambu, R Boots, J Paratz. Intensive Care Med; April 2015

RESUMEN

Los sobrevivientes de síndromes sépticos suelen tener pobres resultados en cuanto a la función física y cognitiva. No existen investigaciones previas sobre la rehabilitación física temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) orientada específicamente a este tipo de pacientes. Por esta razón los autores de este estudio propusieron como objetivo del mismo determinar si un programa de rehabilitación precoz podría mejorar la función física, calidad de vida y otros resultados asociados en pacientes con síndromes sépticos, a través de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego que comparara la efectividad de un programa de rehabilitación con un tratamiento estándar. Fueron reclutados para el mismo 50 pacientes de una UCI del Royal Brisbane and Women's Hospital en Brisbane, Australia, desde Diciembre del 2010 a Agosto del 2012.

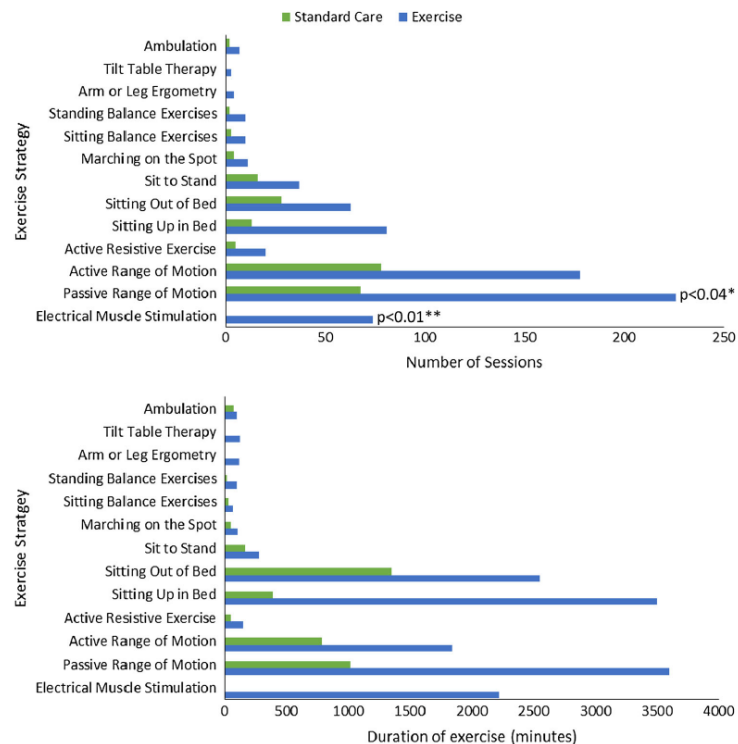
Los participantes del grupo intervención recibieron un programa de rehabilitación temprana individualizado de 30 minutos, una o dos veces por día hasta el alta dentro de las 48 hs. del diagnóstico de sepsis. La rehabilitación incluyó electroestimulación, movilización pasiva y activa, sedestación, transferencias y deambulación. El grupo control recibió tratamiento estándar de terapia física.

La asignación de los pacientes a los grupos se realizó en forma aleatoria y oculta a través de un software. El tamaño muestral calculado fue de 35 pacientes por grupo de intervención, para obtener una potencia del 90% en base a la función física, medida con la escala Acute Care Index of Function (ACIF). Para analizar la información se utilizó la prueba t de Student para las variables singulares y el test de Chi cuadrado o el de Fisher para las

dicotómicas. Se realizó análisis por intención a tratar y se empleó el método ANOVA para hacer comparaciones inter e intra grupos en distintos puntos en el tiempo.

Para medir los efectos de las dos intervenciones se seleccionaron como variables primarias la función física (ACIF) y la calidad de vida autorreportada mediante el Short Form-36 (SF-36). Las variables secundarias evaluadas fueron la capacidad de ejercicio mediante el Test “Physical functional ICU test” (PFIT), fuerza muscular mediante la escala del Medical Research Council (MRC) y el estado psicológico a través de la escala “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS). Fueron valorados también los biomarcadores proinflamatorios interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) y la citoquina antiinflamatoria interleuquina-10. Además, se valoró la masa muscular magra y como medida de seguridad para el ejercicio el nivel de lactato plasmático. Las variables primarias fueron evaluadas al momento del alta hospitalaria y a los seis meses telefónicamente.

Fig. 1 Total frequency and duration of physical rehabilitation received by participants in intervention and standard care groups



En la comparación de grupos se encontró que a los seis meses los pacientes del grupo intervención reportaron una mejoría significativa en su calidad de vida, mediante el SF-36 respecto al dominio función física ( $81,8 \pm 22,2$  vs.  $60,0 \pm 29,4$ ,  $p= 0.04$ ) y al rol físico ( $61,4 \pm 48,3$  vs.  $17,1 \pm 34,4$ ,  $p= 0,005$ ). Existiendo una tendencia hacia la significancia estadística en los dominios rol emocional ( $p=0,08$ ), vitalidad ( $p=0,07$ ) y salud general ( $p=0,06$ ). No se registraron diferencias significativas para la variable primaria de función física, medida con la ACIF ( $61,1 \pm 33,1$  vs.  $55,0 \pm 24,4$ ,  $p=0,45$ ).

En cuanto a la variables secundarias la escala de ansiedad no demostró diferencias estadísticamente significativas pero se encontró una tendencia hacia niveles más bajos de ansiedad en el grupo intervención (25 vs. 14%,  $p= 0,09$ ). En cuanto al test de función física PFIT y la escala MRC no hubo diferencias significativas, sin embargo en esta última se observó que la media para el grupo de tratamiento estándar fue menor a 48/60 consistente con el criterio de debilidad adquirida en terapia intensiva (51,9 vs. 47,3,  $p=0,24$ ).

En cuanto a los biomarcadores el nivel de interleuquina-10 fue significativamente más alto (1,8 pg/ml, 180 % vs. 0,9 pg/ml, 90 %,  $p = 0,04$ ), no hallándose diferencias significativas para los biomarcadores proinflamatorios, ni para los valores de lactato plasmático y tampoco para masa muscular magra.

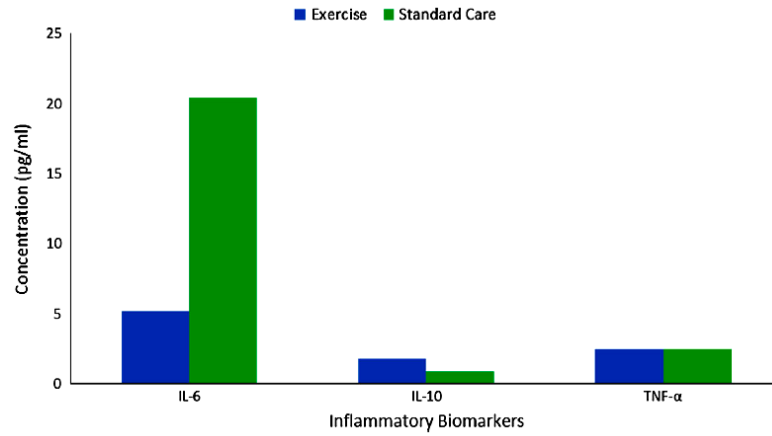
**Table 2** Physical function, exercise capacity and muscle strength outcomes at ICU discharge according to study group

Physical function outcomes	Intervention ( $n = 19$ ) Mean (SD)	Standard care ( $n = 23$ ) Mean (SD)	<i>p</i> value
MRC scores ( $n = 42$ )	51.9 (10.5)	47.3 (13.6)	0.24
PFIT scores ( $n = 42$ )	5.6 (2.1)	5.4 (1.7)	0.61
ACIF final score ( $n = 42$ )	61.1 (33.1)	55.0 (24.4)	0.45
Mental status score	79.8 (35.8)	82.7 (31.6)	0.47
Bed mobility score	61.1 (32.8)	61.1 (26.1)	0.99
Transfer score	60.3 (40.1)	62.9 (31.4)	0.81
Mobility score	38.9 (38.2)	34.5 (27.1)	0.67

Data are mean (SD), independent samples *t* test

MRC medical research council, PFIT physical function ICU test, ACIF acute care index of function

Fig. 2 Inflammatory biomarker changes with early physical rehabilitation



Algunos estudios previos que evaluaron la rehabilitación temprana en UCI no hallaron diferencias significativas entre grupos. Los autores consideran que esto podría deberse a que los grupos de cuidado estándar recibían un alto nivel de ejercicio, por las prácticas locales existentes. A su vez en el presente estudio la población estudiada era un grupo limitado de pacientes con sepsis, los cuales poseen mayores déficits físicos y cognitivos, por lo que habría mayor potencial para la mejoría.

De acuerdo a los resultados, los investigadores concluyeron que la ejercitación temprana en la UCI puede moderar los efectos nocivos de la sepsis, mejorar la calidad de vida autorreportada en los dominios físicos e inducir efectos anti-inflamatorios. Se requieren investigaciones futuras para analizar los mecanismos específicos detrás de estos efectos para poder refinar los abordajes de la rehabilitación física en el área de los cuidados críticos.

## COMENTARIO

Los avances en los cuidados de los pacientes críticos han resultado en una disminución de la mortalidad de los mismos a lo largo de los últimos 20 años. Como consecuencia, existe un número creciente de sobrevivientes de la UCI que poseen secuelas a largo plazo de la enfermedad crítica, como ser limitación de la actividad física y de la calidad de vida. Se ha asociado esta sobrevida con desacondicionamiento general, debilidad muscular, disnea, depresión, ansiedad y reducción en la calidad de vida luego del alta de la UCI.<sup>1,2</sup>

La debilidad adquirida en la terapia intensiva (DATI) puede ocurrir desde un 25% hasta un 33% de los pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) por más de una semana.<sup>3,4</sup> Las limitaciones en la funcionalidad y capacidad al ejercicio pueden durar por años tras el alta hospitalaria.<sup>5</sup> Las primeras descripciones de DATI incluyen los reportes de Osler de disfunción neuromuscular en pacientes con sepsis y sus reportes acerca de coma prolongado complicado por neuropatía periférica.<sup>6</sup>

Existe una amplia variedad de factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la DATI, de los cuales cabe mencionar sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y falla multiorgánica (FMO).<sup>1,3</sup>

Muchos factores en la sepsis predisponen una pérdida de masa muscular y de fuerza. Las citoquinas proinflamatorias, interleuquina-6 y TNF- $\alpha$  están involucradas en la degradación muscular, degeneración de miocitos, atrofia muscular, inhibición de síntesis proteica y apoptosis.<sup>7,8</sup> Una pérdida de masa muscular significativa ocurre tempranamente en la enfermedad crítica debido a la postración<sup>9</sup>, que resulta del aumento de la proteólisis y de la disminución de la síntesis proteica. Se considera que la citoquina antiinflamatoria interleuquina-10 inhibe la proteólisis.<sup>10</sup>

De acuerdo a la guía CASPe para la lectura crítica de artículos **“Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised**

**controlled trial**” cumple con los requisitos de un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, debemos señalar ciertas limitaciones, así como mencionan los autores, el hecho de que no se haya obtenido el tamaño muestral esperado podría haber ocasionado algún sesgo. Algunas variables relevantes que fueron omitidas del estudio y creemos deberían haber sido evaluadas son cambios en la cognición y posibles síndromes post-traumáticos. Consideramos importante resaltar que a pesar de no encontrar cambios significativos en los niveles de ansiedad, se reportaron disminuciones no significativas de la misma en el grupo intervención.

Consideramos que los resultados obtenidos por los investigadores responden al objetivo planteado, apoyando las investigaciones de otros autores como Burtin C. et al. y Schweickert WD et al.

Concluimos que deberían implementarse en forma sistemática programas de rehabilitación física precoz en pacientes sépticos debido a su bajo costo, simple administración y su impacto positivo en la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mendez-Tellez PA, Nusr R, Feldman D, Needham DM. Early physical rehabilitation in the ICU: A Review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist*. 2012, 2(3):96-105.
2. R Gosselink, B Clerckx, C Robbeets, T Vanhullebusch, G Vanpee, J Segers. Physiotherapy in the intensive care unit. *Neth J Crit Care*. 2011, 15 (2).
3. Argov Z, Latronico N. Neuromuscular complications in intensive care patients. *Handb Clin Neurol*. 2014, 121:1673-85.
4. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, Authier F, Durand-Zaleski I, Boussarsar M et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002, 288(22):2859-67.
5. Herridge M, Tansey C, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011, 364(14):1293-304.
6. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014, 371(3):287-8.
7. Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol*. 2002, 85(1):161-71.
8. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013, 6:25–39.
9. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013, 310:1591–1600.
10. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer. LL IL-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med*. 2002, 30:S58–S63.