

## REVISIÓN

# POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO

Dr. Luciano Andrés Recchia<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN

El síndrome séptico, ahora llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS, *SIRS* en inglés), ocurre en un 20-50 % de los pacientes internados en unidades de cuidado intensivo (UCI)<sup>1</sup>. El mismo involucra la falla de varios órganos, tales como pulmón, corazón, cerebro, tracto gastrointestinal y riñón, conduciendo a la falla multiorgánica (FMO)<sup>2,3</sup>. Además, la sepsis puede causar daño de los nervios periféricos y de los músculos esqueléticos, determinando condiciones llamadas polineuropatía del paciente crítico (PPC, *CIP* en inglés) y miopatía del paciente crítico, respectivamente. Ambas pueden ser responsables de la debilidad muscular que ocurre durante el cuidado y recuperación de pacientes críticamente enfermos, conduciendo a demora en el retiro del respirador e inmovilización prolongada.

Recientemente, esta oposición entre afectación de nervio y músculo ha sido vista con escepticismo, dado que anomalías en la histología muscular son encontradas frecuentemente en pacientes con sepsis severa o falla multiorgánica (FMO). En los últimos trabajos publicados se habla entonces de alteraciones neuromusculares del paciente crítico (ANMPC)<sup>4</sup>, definidas como afectación del nervio periférico, músculo o unión neuromuscular que se desarrolla durante la estadía en UCI.

## DEFINICIONES Y HALLAZGOS CLÍNICOS

PPC puede definirse como una neuropatía sensitivomotora axonal aguda, que aparece durante el tratamiento de pacientes severamente enfermos, y remite espontáneamente una vez que la condición crítica se ha resuelto<sup>5</sup>. El curso es monofásico y autolimitado.

La demora en el retiro del respirador no explicada por causas respiratorias o cardiovasculares es el motivo de consulta neurológica más frecuente en los pacientes con PPC. Al examen físico, es característica la presencia de atrofia muscular y severa tetraparesia flácida. Puede utilizarse el *score* del *Medical Research Council*<sup>4,6</sup> (MRC) para evaluar fuerza muscular, el cual

la determina a partir de tres funciones motoras de cada miembro hasta un total de 60 puntos (15 por cada miembro). Este *score* determina claramente el déficit motor y monitoriza sus cambios a lo largo del tiempo con facilidad.

A la palpación, los músculos impresionan blandos y “pastosos”. Los reflejos osteotendinosos (ROT) generalmente están disminuidos o ausentes, pero pueden ser normales en un tercio de los pacientes<sup>1,5,7,8</sup>. Por lo tanto, la presencia de ROT no es argumento en contra del diagnóstico de PPC, e incluso pueden estar exagerados en caso de compromiso concomitante del sistema nervioso central (SNC)<sup>5</sup>. En los distintos registros de la literatura existen importantes variaciones en cuanto a magnitud y distribución de la debilidad, cambios en los ROT e incidencia de alteraciones sensitivas<sup>9,10</sup>.

El inicio de los síntomas es precoz, dentro de las 72 horas del comienzo de la sepsis; a su vez, la PPC es un hallazgo temprano en la FMO<sup>11</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

En diversos estudios<sup>5,12,13</sup>, 70 a 80 % de los pacientes con sepsis muestra signos compatibles con PPC al ser sometidos a estudios neurofisiológicos, pero sólo la mitad presenta debilidad detectable clínicamente. Estos últimos suelen estar severamente enfermos, con bacteriemia, acidosis e hipoalbuminemia, y la mayoría se presentan hipotensos, con afectación de las funciones renal, hepática u otras. Es más, en el subgrupo de pacientes con sepsis extremadamente severa y estadía prolongada en UCI, la prevalencia puede alcanzar el 100%<sup>12,14</sup>.

## HALLAZGOS ELECTROMIOGRÁFICOS

Dado que el examen físico del paciente 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.

Los hallazgos electromiográficos son consistentes con una polineuropatía sensitivo motora axonal: re-

<sup>1</sup> Servicio de Neurología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.  
E-mail: lrecchia@hotmail.com

ducción de amplitudes sensitivas y motoras; relativa preservación de las velocidades de conducción y latencias distales; luego de dos a tres semanas del inicio del cuadro; signos de denervación (fibrilaciones y ondas agudas positivas) en una amplia distribución

Se ha registrado hasta un 40% de pacientes con PPC que presentan una axonopatía motora pura con preservación de los potenciales de acción sensitivos<sup>14,1</sup>. Sin embargo, la existencia de una forma motora pura de PPC será controversial hasta la realización de estudios que examinen histología muscular y excluyan la miopatía del paciente crítico.

En general los pares craneales están respetados, aunque algunos autores documentaron denervación en músculos faciales<sup>1,5,7,8</sup>.

Se ha observado denervación activa en diafragma y otros músculos respiratorios en pacientes con PPC y dificultad en el retiro del respirador<sup>1,14</sup>. El estudio electrofisiológico puede ser útil en el diagnóstico de CIP. La amplitud del potencial de acción motor compuesto (PAMC) evocado por estimulación del nervio frénico está muy reducida o ausente en 50 a 80 % de los casos, y se correlaciona con la presencia de falla ventilatoria. Al mejorar el cuadro clínico, los estudios de conducción nerviosa muestran recuperación en las amplitudes de los PAMC y cambios compatibles con reinervación luego de varios meses.

Otros autores<sup>4</sup> sostienen que en la práctica, el estudio electrofisiológico no es necesario en todo paciente crítico con sospecha de compromiso neuromuscular. Manifestaciones clínicas sugestivas, pérdida de fuerza en miembros con distribución proximal bilateral simétrica y evidencia de recuperación en los primeros días, aunque sea sutil, serían suficientes para hacer diagnóstico. Sin embargo, la debilidad muscular sin evidencia alguna de recuperación requiere evaluación electrofisiológica para confirmar el diagnóstico y descartar otras patologías.

## PATOGÉNESIS

El mecanismo subyacente en la PPC todavía no ha sido dilucidado, en general es atribuido a la alteración inespecífica de la microcirculación relacionada con la sepsis. Se han postulado varias teorías<sup>14</sup>: citokinas 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 (mecanismo más aceptado); degeneración axonal secundaria a depleción de fosfato inducida por glucosa, asociada a nutrición parenteral, con la consiguiente reducción de fosfatos de alta energía; daño de la microvasculatura neural debido a los efectos oxidativos de los lípidos administrados vía parenteral; compromiso del

transporte de proteínas axonales o reducción de proteínas transmembrana; efecto tóxico de citokinas proinflamatorias.

Ha podido determinarse que la severidad de la PPC se corresponde con la duración de la estadía en UCI y con los niveles de glucosa plasmática<sup>14</sup>. Un estudio prospectivo de cohortes demostró asociación entre hiperglucemia y PPC, incluso luego de un ajuste mediante análisis multivariado para severidad de enfermedad inicial y otros potenciales factores confundentes<sup>13</sup>.

Se ha postulado que, además de la sepsis y la FMO, los esteroides y los bloqueantes neuromusculares podrían también cumplir un rol en la patogénesis de la PPC. Esto explicaría la presencia de la patología en pacientes tratados con dichas drogas en ausencia de sepsis; algunos investigadores<sup>14</sup> incluso han llegado a proponer que la sepsis no es condición indispensable para el desarrollo de la PPC. Otros<sup>1</sup>, sin embargo, no pudieron encontrar relación estadísticamente significativa entre el nivel plasmático de bloqueantes neuromusculares y esteroides, y los estudios electrofisiológicos, duración de la ventilación y tiempo de estadía en UCI.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Antes de atribuir la debilidad y el fallo en el retiro del respirador a una PPC, deben tenerse en cuenta una serie de diagnósticos alternativos<sup>5</sup>.

En primer lugar, deben considerarse (y descartarse mediante adecuadas técnicas de neuroimagen) las lesiones cerebrales y espinales, especialmente cuando puedan sospecharse a partir del examen físico. Es importante destacar nuevamente, sin embargo, que el examen neurológico en el paciente crítico no siempre es suficiente para hacer diagnóstico. Los ROT pueden no estar exagerados en el estadio agudo de una enfermedad del SNC. Es más, la situación puede complicarse cuando la neuropatía tiene lugar en un paciente que presenta una patología concomitante del SNC.

En un segundo paso, debe tenerse en cuenta la existencia de patología preexistente de nervios, músculos o unión neuromuscular, sobre todo en los casos de insuficiencia respiratoria de causa no clara. Por lo tanto, previo al diagnóstico de CIP debe identificarse claramente la condición que determinó el ingreso a la UCI (politrauma, sepsis, cirugía mayor, pancreatitis severa). Además, deben considerarse patologías como el síndrome de Guillain-Barré agudo, la crisis miasténica, una descompensación de enfermedad muscular o de motoneurona (metabólica o inflamatoria), botulismo e intoxicación por organofosforados.

Una vez descartada patología previa, debe pen-

sarse en neuropatías, miopatías y alteraciones neuromusculares adquiridas en la UCI. Dentro de las neuropatías, además de la PPC, se encuentra la asociada a quimioterápicos en pacientes transplantados. Menos frecuentemente, la administración de múltiples drogas puede desencadenar un ataque en pacientes con porfiria aguda intermitente. Se ha postulado también (más raro aún) la posibilidad de un síndrome de Guillain-Barré axonal (variante prevalente en Japón y norte de China), con presencia de anticuerpos antigangliósidos<sup>15-17</sup>.

Debe sospecharse bloqueo neuromuscular en pacientes con acidosis metabólica, insuficiencia renal o altos niveles plasmáticos de magnesio, asociados con administración de bloqueantes neuromusculares en grandes dosis. A su vez, el efecto de estos agentes puede ser potenciado por corticoides, aminoglucósidos, anestésicos halogenados, clindamicina, procainamida y vancomicina<sup>5,18</sup>. La evaluación de esta condición debe realizarse por medio de estudios de estimulación repetitiva.

La debilidad en un paciente crítico puede también ser secundaria a alteraciones en la función o estructura de los músculos esqueléticos, desórdenes electrolíticos, miopatías tóxico-medicamentosas y miopatías asociadas a sepsis o SRIS<sup>5,19</sup>. Además, esta última puede aparecer en combinación con la PPC. Desafortunadamente, los estudios electrofisiológicos tienen baja sensibilidad para el diagnóstico de esta miopatía, y por otro lado los niveles séricos de creatinina 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 (en forma de fibrilaciones) anormalmente baja para la magnitud de la debilidad.

## PRONÓSTICO

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<sup>14</sup>.

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<sup>20</sup>.

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<sup>14</sup>. Otros, sin embargo, no pudieron demostrar correlación con las anormalidades electrofisiológicas, duración de la estadía en UCI y tiempo conectado al respirador<sup>14,1</sup>.

Algunos autores han observado una mortalidad significativamente mayor en pacientes con CIP comparados con pacientes internados en UCI sin neuropatía y similar *score APACHE III*<sup>4,21-23</sup>.

Un estudio prospectivo demostró que los pacientes con PPC requirieron 12 días más de respirador, permanecieron 19 días más en UCI y 52 días más en el hospital comparados con aquellos sin neuropatía<sup>14,23</sup>. Los factores de riesgo relacionados con PPC luego del análisis multivariado incluyeron hiperosmolaridad, nutrición parenteral y exposición a bloqueantes neuromusculares<sup>14,23</sup>. En otro estudio prospectivo multicéntrico de pacientes que despertaban en UCI luego de más de 7 días de respiración mecánica, se encontró que 25% de los mismos presentaron debilidad motora severa (*score MRC* menor de 48) y prolongada (más de 7 días)<sup>24</sup>.

Los pacientes con reducción de la velocidad de conducción tienen peor pronóstico<sup>25</sup>.

## TRATAMIENTO

No existe terapia específica. No obstante, el diagnóstico de PPC debe modificar el tratamiento en diversos aspectos.

1. El retiro del respirador en pacientes con denervación florida fracasará en la mayoría de los casos.
2. Deberá planearse cuidadosamente la rotación del paciente para evitar daño nervioso adicional por compresión.
3. Relajantes musculares, corticoides y otros agentes que afecten la transmisión neuromuscular deben administrarse en la menor dosis posible, dado que estas sustancias pueden desencadenar una miopatía en pacientes críticos<sup>5</sup>.
4. Se demostró que una terapia agresiva para mantener la glucemia por debajo de 110 mg/dl redujo sustancialmente el riesgo de desarrollar una CIP<sup>26</sup>.

Las inmunoglobulinas policlonales reducen la mortalidad y son útiles como tratamiento asociado de la sepsis y el shock séptico<sup>5,27</sup>. Se ha postulado que podrían prevenir o mitigar el desarrollo de una PPC<sup>5,28</sup>.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de la PPC incluyen demora en el retiro del respirador, debilidad muscular y fase de inmovilización prolongada. La recuperación es rápida y en general completa en pacientes con neuropatía leve a moderada; en cambio, los sobrevivientes de una sepsis severa con prolongada estadía en UCI pueden mostrar recuperación lenta e incompleta y reducción en los *scores* de calidad de vida.

Los estudios electrofisiológicos al lado de la cama ayudarán en el reconocimiento temprano y en monitoreo de la PPC. Probablemente, las lesiones axonales y musculares coexistan en la mayoría de los pacientes. Hasta el momento, el tratamiento es fundamentalmente sintomático. La estabilización de la condición crítica subyacente y la eliminación de la sepsis son de capital importancia para la prevención y recuperación de la neuropatía, lo mismo que un control estricto de la glucemia. Debe comenzarse lo antes posible con la rehabilitación neuromuscular. Cuando son necesarios bloqueantes neuromusculares y corticoides, deben administrarse en la menor dosis posible para no desencadenar una miopatía.

Sin dudas, esta patología de relativamente reciente descripción es poco sospechada y, por lo tanto, rara vez diagnosticada en nuestra institución.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Zifko U, Zifko H, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159: 186-93.
2. Bone RC, Balk RA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-90.
3. Garner JS, Jarris WS. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-41.
4. De Jonghe B, Sharshar T, et al. Paresis following mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 47-52.
5. Hund E. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:649-53.
6. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1103-9.
7. Op de Coul AAW. Critical illness polyneuropathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 27-33.
8. Zochodone DW, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-42.
9. Leijten FSS, De Weerd AW. Critical illness polyneuropathy: a review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 10-9.
10. Gurtubay IG, Morales G. Alteraciones neuromusculares del paciente crítico. *Rev Neurol* 1998; 26: 53-7.
11. Tepper M, Rakic S et al. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000; 56: 211-4.
12. Berek K, Margreiter J, Willeit J et al. Polyneuropathies in critically ill patients : a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22: 849-55.
13. Witt NJ, Zochodone DW, Bolton CF. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
14. Gorson K. Approach to neuromuscular failure in the intensive care unit. 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Syllabi 2003.
15. Hund EF, Fogel W, Krieger D, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1328-33.
16. de Letter MA, Visser LH, van der Meche FG, et al. Distinctions between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 397-8.
17. Chen R. Electrophysiological studies in the critical care unit: investigating polyneuropathies. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: S32-5.
18. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 884-93.
19. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544-7.
20. de Seze M, Petit H, Wiart L et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43: 61-9.
21. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DCJ, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-5.
22. Leijten FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, Ulrich C, Harinck-de Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22: 856-61.
23. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1288-96.
24. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859-67.
25. Zifko UA. Long term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; suppl. 9: S49-52.
26. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
27. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001090.
28. Mohr M, Englisch L, Roth A et al. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and Gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1144-9