

## Polineuropatía del enfermo grave

Dr. Raúl Carrillo Esper\*, Dr. Carlos Eduardo Alemán Alarcón,\*\*  
Dra. Violeta Lucrecia Sánchez Marchand,\*\*\* Dr. Ramiro Hernández Vásquez,\*\*  
Dr. J Guadalupe Gallegos Rodríguez,\*\* Dr. José Juan Gargallo Hernández,\*\*  
Dr. José Manuel Ramírez Hernández\*\*

### RESUMEN

La polineuropatía del enfermo grave, es frecuente en la sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple. También ha sido descrita como una complicación del tratamiento con esteroides y/o bloqueadores musculares no despolarizantes, sin embargo, muchos autores sugieren que la polineuropatía del enfermo grave es una condición neurológica que es secundaria a múltiples factores. La forma más común de presentación es debilidad muscular y dificultad en el retiro del ventilador. Los estudios electrofisiológicos son la herramienta más útil para su diagnóstico; los hallazgos histopatológicos indican la presencia de polineuropatía axonal motora sin cambios inflamatorios.

El propósito de esta publicación es revisar las causas principales, mecanismos fisiopatológicos propuestos, características clínicas y métodos diagnósticos y terapéuticos de la polineuropatía del enfermo grave, dado que en nuestro medio esta entidad es poco conocida y no diagnosticada en la mayoría de las unidades de terapia intensiva.

**Palabras clave:** Polineuropatía, enfermo grave, retiro, ventilación mecánica, sepsis, falla orgánica múltiple.

Paralelo al progreso médico en las unidades de cuidados intensivos, que ha contribuido a mejorar la sobrevivencia de pacientes graves, la frecuencia de complicaciones neurológicas se ha incrementado.<sup>1</sup> En las últimas dos décadas se ha descrito otra entidad

### SUMMARY

*Critical illness polyneuropathy is a common complication of sepsis and multiple organ failure. It also has been described as a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents or both, however many authors suggest that critical illness polyneuropathy is associated to multiple factors. Diagnosis is suspected when muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator is present. Electrophysiological studies are necessary for diagnosis. Morphological studies suggest the presence of primary axonal motor polyneuropathy without inflammatory changes.*

*The purpose of this work is to review the most important causes, pathophysiological mechanism, clinical characteristics, diagnostic methods and therapies of the critically ill polyneuropathy.*

**Key words:** Polyneuropathy, critically ill patient, weaning, mechanical ventilation, sepsis, multiple organ failure.

denominada *polineuropatía del enfermo grave*,<sup>2</sup> que se caracteriza por degeneración axonal de fibras sensitivas y motoras sin cambios inflamatorios y con líquido cefalorraquídeo normal. La polineuropatía del enfermo grave se ha asociado a desnutrición, deficiencias vitamínicas, alteraciones inmunológicas, isquemia, endotoxinas, antibióticos, uso de relajantes musculares, cambios osmolares y coagulopatías.<sup>3-6</sup>

El reconocimiento de este tipo de neuropatía tiene implicaciones prácticas importantes, junto con la miopatía catabólica característica del paciente grave, es la causa más común de dificultad en el retiro de la ventilación mecánica de causa «inexplicable», una vez que la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica han desaparecido.<sup>7</sup>

Los signos clínicos de polineuropatía pueden estar ausentes y sólo la demostración mediante estu-

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Central Sur, Petróleos Mexicanos (PEMEX).

\*\* Médico Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur, PEMEX.

\*\*\* Médico Residente de Medicina de Rehabilitación, Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)..

dios electrofisiológicos confirmarán el diagnóstico, de manera que se requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico para documentar su presencia. El desarrollo de debilidad muscular generalizada en el paciente en la unidad de cuidados intensivos es más común en enfermos con ventilación prolongada, así, el diagnóstico diferencial de debilidad muscular y polineuropatía es relativamente limitado y debe incluir, porfiria aguda, vasculitis, toxicidad por fármacos y alteraciones neurológicas previas o concomitantes no detectadas.<sup>8</sup> Finalmente, el pronóstico a largo plazo de pacientes con polineuropatía es bueno y es el tratamiento exitoso de la enfermedad de base el factor predictivo más importante.<sup>9</sup>

El objetivo del presente trabajo es revisar los aspectos etiopatogénicos, métodos diagnósticos y las medidas propuestas para esta entidad.

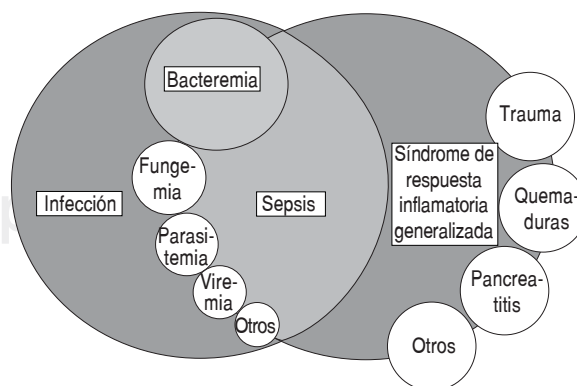
#### ANTECEDENTES

En la práctica de la medicina crítica, los pacientes con alteraciones neurológicas secundarias constituyen un grupo importante, pero al que comúnmente se le presta poca atención; debido a que estas complicaciones ocurren en el curso de la enfermedad grave y pueden estar enmascarados por medidas terapéuticas comunes como son el bloqueo neuromuscular y la sedación profunda. Antes de que los intensivistas reconocieran la debilidad de extremidades y la pérdida de masa muscular como una polineuropatía axonal, la falla para el retiro del ventilador constituía por lo general el síntoma neurológico inicial. Roelots en 1983,<sup>10</sup> reportó cuatro pacientes que desarrollaron polineuropatía grave, reversible y puramente motora en asociación con sepsis e insuficiencia respiratoria. Rivner,<sup>11</sup> también describió 4 pacientes que desarrollaron un cuadro de neuropatía similar presumiblemente como una posible complicación de choque e hipotensión. Bolton en 1984<sup>2</sup> describe la entidad como *polineuropatía del enfermo grave*, en una serie de cinco pacientes en fase de recuperación, pero con dificultad inexplicable para retirarlos del ventilador, en quienes los reflejos tendinosos profundos habían disminuido, presentaban flacidez y debilidad muscular; los estudios electrofisiológicos mostraron un patrón de degeneración axonal de fibras motoras y sensitivas, así como de nervación muscular aguda.

En los últimos 15 años se le ha dado mayor interés en la literatura a las manifestaciones neurológicas de la sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple<sup>1,2,7,8,12</sup> y recientemente a la polineuropatía como una manifestación común de daño al sistema nervioso periférico, descrita en algunas series con una frecuencia que alcanza hasta el 70%,<sup>2</sup> cuyo patrón es predominantemente de degeneración axonal y con compromiso en la mayoría de los casos de fibras motoras distales. Por otro lado, los estudios electrofisiológicos han venido a ser de vital importancia para su diagnóstico, seguimiento y como factor pronóstico.<sup>13</sup> Aunque la fisiopatología del daño al sistema nervioso periférico en la sepsis y en la disfunción orgánica múltiple no se conoce en forma precisa las investigaciones actuales sugieren que estas alteraciones son por mecanismos similares a aquellos propuestos para la afección multiorgánica.<sup>1,2,7,8,12</sup>

#### CUADRO CLÍNICO

Este tipo de polineuropatía debe de ser considerada en pacientes con debilidad muscular generalizada durante la evolución o fase de recuperación de cualquier enfermedad grave, especialmente la sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple<sup>1,2,7,8,12</sup> (*figura 1*). Ha sido descrita en todos los grupos de edad y se reporta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres con una relación 2 a 1; además se ha observado que afecta casi en forma exclusiva a pacientes que se encuentran bajo apoyo mecánico ventilatorio y con largos periodos de estancia en la UCI por lo que la dificultad para el retiro del ventilador es habitualmente el primer dato detectado,<sup>14-17</sup> lo que es resultado probablemente de la debilidad muscular por neuroparesia del diafragma y del resto de los músculos de la respiración<sup>18-21</sup> (*figura 2*).



**Figura 1.** Esquema que muestra la interrelación entre la infección, el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada y la sepsis.<sup>22</sup>

Los pacientes afectados de polineuropatía muestran afección motora de predominio distal y de extremidades inferiores; el grado de alteración puede comprender desde la paresia hasta la cuádruplejía que afecta tanto a la musculatura proximal como a la distal. Los músculos faciales con poca frecuencia están involucrados y es común observar una importante pérdida de las masas musculares principalmente de extremidades lo que obliga a descartar otras causas que expliquen la hipotrofia. Los reflejos osteotendinosos profundos se encuentran disminuidos o abolidos y dado que la sensibilidad es difícil de valorar no se ha descrito un patrón característico de compromiso a este nivel.

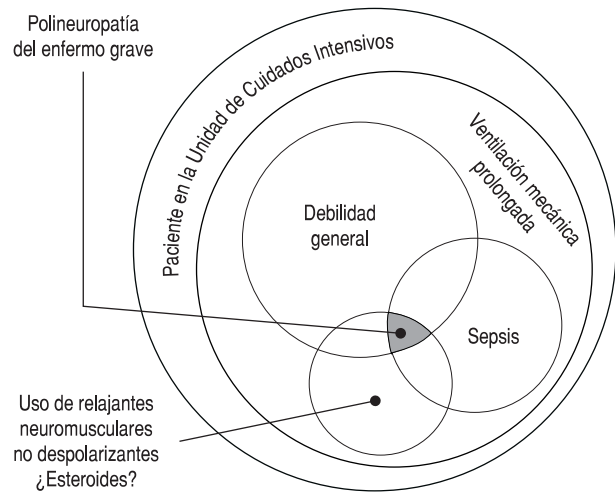
En estos pacientes también se ha observado una estrecha relación en el desarrollo de polineuropatía y el uso de relajantes musculares no despolarizantes, los cuales *per se*, pueden favorecer el desarrollo de un tipo de neuropatía motora axonal pura;<sup>23,24</sup> otro aspecto de interés a considerar es el uso frecuente de esteroides y que cuando son combinados con relajantes musculares no despolarizantes, causan miopatía por pérdida de filamentos gruesos de miosina.<sup>25</sup> La *figura 2* muestra las características de los pacientes en quienes se debe sospechar esta entidad y la interrelación propuesta entre la sepsis, el uso de relajantes musculares no despolarizantes y esteroides, en el contexto clínico de los enfermos con debilidad muscular generalizada y que requieren ventilación mecánica prolongada.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

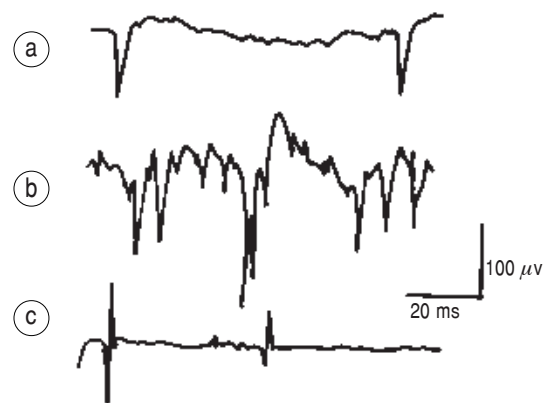
### *Estudios electrofisiológicos*

El diagnóstico de polineuropatía depende en gran medida de la demostración electrofisiológica de daño axonal agudo a los nervios periféricos. Las anomalías características incluyen la presencia de potenciales de fibrilación y presencia de ondas acuminadas positivas en el músculo en reposo<sup>8,13,21</sup> (*figura 3*), lo cual es compatible con denervación. La velocidad de conducción del impulso en segmentos proximales y distales está conservada y los potenciales de acción musculares están disminuidos en amplitud.<sup>26</sup>

Signos de desmielinización aguda primaria tales como, disminución en la velocidad de conducción nerviosa, aumento de latencias distales, dispersión de potenciales de acción muscular y bloqueo de la conducción suelen estar ausentes aún en las formas más graves de presentación.<sup>21</sup>



**Figura 2.** Esquema que muestra la interacción entre la sepsis, el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en pacientes graves con debilidad muscular generalizada y con ventilación mecánica prolongada en la unidad de cuidados intensivos.



**Figura 3.** Electromiografía de un paciente con polineuropatía del enfermo grave: **a)** ondas positivas, **b)** potenciales de fibrilación y **c)** músculo en reposo.

### *Líquido cefalorraquídeo*

En la mayoría de las series reportadas éste se ha descrito de características normales y sólo en algunos casos se ha documentado una discreta elevación en la concentración de proteínas.<sup>27</sup>

### *Biopsia de nervio periférico y muscular*

Por lo general se efectúa la biopsia de nervio sural por su fácil acceso y ésta suele mostrar cambios de

degeneración axonal sin desmielinización. En la biopsia muscular se ha descrito la presencia de miopatía neuropática con cambios inflamatorios mínimos; y miopatía por pérdida de filamentos gruesos de miosina en los casos en que se han empleado dosis altas de esteroides y relajantes musculares no despolarizantes.<sup>13,25</sup>

### *Bases fisiopatológicas*

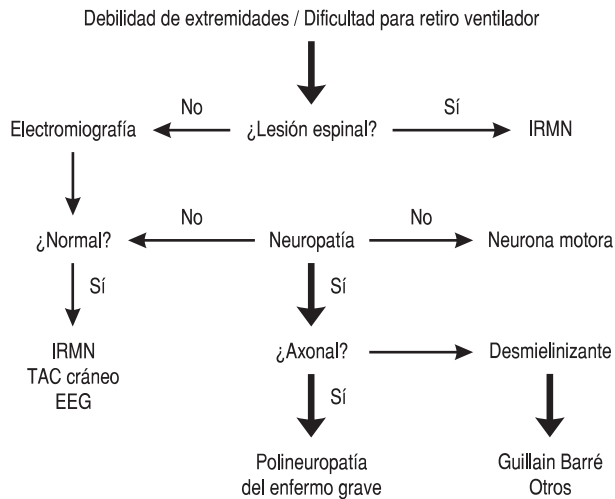
La causa exacta de la polineuropatía no se conoce, sin embargo, en los últimos años, se ha asociado de manera importante a sepsis y al síndrome de disfunción orgánica múltiples,<sup>1-3,7</sup> otras variables como el tiempo en la unidad de cuidados intensivos, hiperglucemia e hipoalbuminemia,<sup>7</sup> se correlacionan principalmente con el grado y duración del cuadro polineuropático.<sup>2,31</sup> Actualmente se considera que la polineuropatía en la sepsis está ocasionada por mecanismos similares a aquellos que afectan a otros órganos,<sup>1,23</sup> de tal manera que los vasos sanguíneos que irrigan a los nervios periféricos (*vasa nervorum*), pierden su mecanismo de autorregulación haciéndose el nervio más susceptible al daño por las alteraciones en la microcirculación propias de la sepsis. Se ha implicado además, múltiples citoquinas y factores humorales los que pueden incrementar la permeabilidad microvascular con el consecuente edema endoneurial, lo que favorece el desarrollo de hipoxia, colapso capilar y aumento de la distancia intercapilar.<sup>2,3,29</sup>

Los cambios en la glucosa y albúmina plasmática quizá jueguen un papel más importante en las alteraciones de la función del nervio periférico y por lo tanto es probable que no sean solamente reflejo de las alteraciones metabólicas del paciente con sepsis,<sup>7</sup> así, en estudios de experimentación animal se ha demostrado que la hiperglucemia se acompaña de incremento en la resistencia endovascular y disminución del flujo sanguíneo nervioso lo que contribuye al desarrollo de hipoxia endoneurial;<sup>28</sup> la hipoalbuminemia también favorece aumento de la permeabilidad microvascular perpetuando el desarrollo de edema y alteraciones metabólicas del nervio periférico, los mecanismos anteriores resultan en degeneración axonal primaria que es característica de la polineuropatía del enfermo grave.<sup>30</sup>

Por otro lado, múltiples reportes sugieren que el tratamiento prolongado con relajantes musculares no despolarizantes pueden provocar una neuropatía axonal motora.<sup>24,25,32,33</sup> Las primeras publicaciones de esta asociación corresponden a Op de Coul *et al*,<sup>34</sup>

describió 12 pacientes con cuadriplejía grave que habían recibido bromuro de pancuronio por seis días y en quienes los estudios electromiográficos fueron compatibles con polineuropatía axonal motora. Las conclusiones actuales parecen relacionar el desarrollo de polineuropatía con la dosis total utilizada de relajante muscular y la duración de la administración por periodos mayores a cinco días. No se conoce el mecanismo preciso de porqué el uso prolongado de éstos agentes pueden producir daño a los nervios periféricos; además, cuando se utilizan junto con esteroides pueden favorecer la presencia de un cuadro miopático agudo cuyo primer reporte corresponde a MacFarlane y Rosenthal.<sup>35</sup> Las características clínicas incluyen debilidad y flacidez muscular en diferentes grados, pérdida importante de masa muscular, ocasionalmente oftalmoparesia y una presentación súbita de las manifestaciones.<sup>36,37</sup> Los hallazgos histopatológicos muestran atrofia muscular difusa, acúmulo de gránulos de glucógeno sarcoplásmico y degeneración de las miofibrillas con pérdida de filamentos gruesos (miosina),<sup>38</sup> por lo general, la indicación más frecuente del uso de esteroides en dosis altas es exacerbación de asma o manejo de broncoespasmo, una situación común en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, (*figura 2*). La patogénesis de este tipo de miopatía aguda no está clara. Finalmente muchos otros factores han sido implicados en la polineuropatía.<sup>2,7,39</sup> tales como antimicrobianos primordialmente aminoglucósidos, deficiencias vitamínicas, inmunopatías y desnutrición dentro de los principales; sin embargo, no se ha podido establecer una clara relación entre éstos y su etiopatogenia.

No existen hasta el momento medidas terapéuticas específicas para la polineuropatía. El manejo, deberá estar encaminado al tratamiento apropiado y exitoso de la enfermedad de base, evitar aquellos factores ya bien identificados como potenciales agentes neuropáticos, tales como el uso prolongado de relajantes musculares no despolarizantes y su administración concomitante con esteroides y algunos antimicrobianos. Deberán evitarse deficiencias nutricionales y vitamínicas y otros factores tales como isquemia, alteraciones ácido-base y osmolares. Es importante mantener al paciente en posiciones lo más apropiadas desde el punto de vista fisiológico, con fines de evitar compresiones nerviosas y lesiones articulares. La fisioterapia de rehabilitación temprana puede ser una medida útil para estos enfermos. El pronóstico de los pacientes con polineuropatía en términos generales es bueno, incluso en aquellos con cuadriplejía grave, siempre y cuando, como se mencionó anterior-



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico del paciente con debilidad de extremidades y dificultad en el retiro del ventilador en la unidad de cuidados intensivos.

mente la enfermedad de base sea tratada en forma apropiada; estudios a largo plazo en estos enfermos no se han llevado a cabo a la fecha. En la *figura 4*, se propone un sencillo algoritmo para el abordaje clínico-diagnóstico de esta entidad.

## CONCLUSIONES

- La polineuropatía del enfermo grave es frecuente en la unidad de terapia intensiva, pero raras veces se diagnostica.
- Se asocia principalmente a sepsis, síndrome de disfunción orgánica múltiple, uso de relajantes musculares no despolarizantes y esteroides a dosis altas.
- Se manifiesta como debilidad muscular generalizada y dificultad en el retiro del ventilador mecánico.
- El estudio electrofisiológico es el procedimiento de elección para su diagnóstico.
- No hay tratamiento específico, el manejo deberá estar encaminado a controlar la causa desencadenante, evitar el uso concomitante de relajantes musculares y esteroides.
- La rehabilitación temprana es una medida útil en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berek K, Margreiter J, Willeit J et al. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996;22:849-55.

2. Bolton C, Young B, Douglas W et al. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993;33:94-100.
3. Bolton C, Gilbert J, Hahn A et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47: 1223-31.
4. Gross M, Fowler C, Rusell R, et al. Peripheral neuropathy complicating pancreatitis and major pancreatic surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1341-4.
5. Koeman J, Van Puygenbroeck M, Ter Laak H et al. Neuromuscular complication in patient given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:17-22.
6. Wualdhausen E, Keser G, Schulz B, Lipers P. Weaning failure due to acute neuromuscular disease. *Crit Care Med* 1989;17:594-5.
7. Norbert J, Dowglas W, Bolton C et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 176-184.
8. Dowglas W, Bolton C, Wells et al. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organic failure. *Brain* 1987;110:819-42.
9. Eelco F, William J, Barry et al. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clinical Proc* 1994; 69:955-59.
10. Roelots R, Cerra F, Bielka N, Rosenberg L, Canton O, Delaney J. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome? *Neurology* 1983; 33(suppl):240.
11. Rivner M, Greenberg M, Swift T. Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity. *Neurology* 1983;(suppl):164.
12. Williams C, Sturman S, Kelsey S, Curran F, Finnegan J. The neuropathy of the critically ill. *B Med J* 1986;293:790-1.
13. Bolton C, Gilbert, Girvin J, Hahn A. Nerve and muscle biopsy: Electrophysiology and morphology in polyneuropathy. *Neurology* 1979;29:354-62.
14. Covert C, Brodie S, Zimmerman J. Weaning failure due to acute neuromuscular disease. *Crit Care Med* 1986;14:307-8.
15. Coronel B, Marcatello A, Couturier J, et al. Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med* 1990;18:486-89.
16. Gorson K, Ropper A. Acute respiratory failure neuropathy: A variant of critical illness polyneuropathy. *Crit Care Med* 1993;21:267-71.
17. Bolton C. Muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator in the critical care unit. *Chest* 1994;106:1-2.
18. Bolton C. Neuromuscular conditions in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996;22:841-3.
19. Leijten F, Harinck-de Weerd J, Poortvliet D, de Weerd A. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.
20. Bleck T, Smith M, Pierre-Louis S, Jares J, Murray J, Hansen C. Neurologic complications of critical medical illness. *Crit Care Med* 1993;21:98-103.
21. Hund H, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996;24:1328-1333.
22. Bone R, Balk R, Cerra F et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
23. Hansen J, Brazinsky B, Lanken P. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patient requiring mechanical ventilation for respiratory failure: a national survey. *JAMA* 1991;266:2870-5.
24. Gooch J, Suchyta M, Balbierz J, Petajan J, Clemmer T. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991;19:1125-30.
25. Brun C, Gheradi R. Hydrocortisone and pancuronium bromide: acute myopathy during status asthmaticus. *Crit Care Med* 1988;16:731.
26. Op de Coul A, Verheul G, Leijten A, Schellens R, Teepen J. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:27-33.
27. López J, García A. Acute polyneuropathy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990;16:159-62.

28. Dyck P. Hypoxic neuropathy: Does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? *Neurology* 1989;39:11-18.
29. Ellman H. Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med* 1984;12:629-33.
30. Fleck A, Raines G, Hawker F et al. Increased vascular permeability: a major cause of hiperalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985;1:781-83.
31. Glauser M, Zanetti G, Baumgartner J et al. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991;338:732-6.
32. Kupfer Y, Okrent D, Twersky R, Tessler S. Disuse atrophy in a ventilated patient with status asthmaticus receiving neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1987, 15:795-6.
33. Segredo V, Caldwell J, Matthay M, Sharma M, Gruenke L, Miller R. Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;327:524-8.
34. Op de Coul A, Lambregts P, Koeman J et al. Neuromuscular complications in patients given Pavulon during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1980;87:17.
35. MacFarlane I, Rosenthal F. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977;2:615.
36. Sitwell L, Weinschenker B, Monpetit V, Reid D. Complete ophthalmoplegia as a complication of acute corticosteroid and pancuronium associated myopathy. *Neurology* 1991; 41:921-3.
37. Danon M, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) lost following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle nerve* 1991;14:1131-9.
38. Sher J, Shafiq S, Shutta H. Acute myopathy in selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979;29:100-6.
39. Bolton C, Gilbert J, Fhahn A, Sibbald W. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-31.

Correspondencia:  
Dr. Raúl Carrillo Esper y/o  
Dr. Carlos Alemán Alarcón  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad,  
PEMEX. Unidad de Terapia Intensiva  
Periférico Sur 4091, Fuentes del Pedregal,  
Tlalpan. CP 14140, México, D.F.  
Teléfono: 645 16-84, extensiones 511-55 y  
515-57; fax (516-13).