

# Evolución neurológica y funcional en pacientes con polineuropatía de paciente crítico. Revisión de literatura y reporte de casos

Lorena Cerda A.

*Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, HCUCH.*

**SUMMARY** *Patients with prolonged ICU stay may have a critical illness polyneuropathy (CIP) which corresponds to an acute sensory-motor axonal neuropathy that occurs in severely ill patients between 60 to 100% of cases. While most patients have good recovery, reports suggest that between 30 and 40% of patients with critical illness polyneuropathy have long-term sequelae, which generate motor limitations that could impact its functionality. The functional outcome of neurological pathology depends on clinical factors, family-social factors and access to rehabilitation. Knowing the functional prognosis of the disease is key to organizing the rehabilitation plans. The current literature only reports of neurological recovery as a factor associated with better function in patients with critical illness polyneuropathy. This article reviews clinical and pathogenic aspects of the CIP, neurological and functional changes described in the literature and presents 6 cases of patients admitted to rehabilitation last year.*

## INTRODUCCIÓN

Una condición que se observa con frecuencia en las unidades de paciente crítico es la debilidad aguda secundaria. Antiguamente se pensaba que era consecuencia exclusiva de la inmovilización prolongada y el catabolismo aumentado. Hoy sabemos que el paciente grave puede padecer una polineuromiopatía de paciente crítico, de alta frecuencia, de etiología multifactorial y que exacerbaba la debilidad muscular en este grupo de riesgo,

agregando morbi-mortalidad. La debilidad aguda de paciente crítico se distribuye como polineuropatía (68%) y miopatía (42%) con algunos pacientes que presentan elementos de ambas patologías<sup>(1)</sup>.

Si bien la mayor parte de los pacientes presentan buena recuperación, los reportes sugieren que entre 30 y 40% de los pacientes con polineuromiopatía de paciente crítico tienen secuelas a largo plazo, que generan limitaciones motoras que podrían impactar en su funcionalidad<sup>(2)</sup>.

La mayor parte de los estudios internacionales en el tema, intentan explicar los criterios diagnósticos, prevalencia, factores de riesgo y evolución a corto plazo de la polineuropatía. Sin embargo, existe escasa literatura que explique la evolución funcional de estos pacientes a mediano y largo plazo.

### **POLINEUROPATÍA DE PACIENTE CRÍTICO**

La primera definición de polineuropatía de paciente crítico (PPC) data de 1985 y corresponde a una “neuropatía sensitivo-motora axonal aguda que se presenta en pacientes severamente enfermos”<sup>(3)</sup>.

La incidencia de PPC es de alrededor de 60-80% de los pacientes graves, aunque la afectación es con frecuencia subclínica o poco relevante. En pacientes con sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o insuficiencia multiorgánica, la incidencia puede alcanzar hasta el 100%<sup>(4-6)</sup>. La enfermedad se inicia entre 2 y 5 días desde el ingreso a UCI o desde el comienzo de la respuesta inflamatoria sistémica. El curso de la patología es monofásico y autolimitado.

### **ETIOPATOGENIA**

Si bien la etiopatogenia es desconocida, se han postulado múltiples factores asociados: gravedad de la sepsis (por APACHE), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), falla orgánica múltiple, hiperglicemia, hipoalbuminemia, hiperosmolaridad, ventilación mecánica prolongada, nutrición parenteral. La asociación con uso de bloqueadores neuromusculares y corticoides es más relevante en miopatía de paciente crítico. Se postula que en la PPC se producen alteraciones inespecíficas de la microcirculación del nervio periférico por diversos factores presentes en la sepsis: efecto metabólico de las citoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF), serotonina e histamina, radicales libres, factores neurotóxicos y de la cascada de la coagulación que llevan a un aumento de la permeabilidad vascular,

ruptura de la barrera sangre-nervio (*vasa nervorum*), microtrombosis, edema neural y finalmente hipoxia del nervio<sup>(7)</sup>.

Asimismo, se ha identificado la presencia endotelial de selectina E inducida por el TNF- $\alpha$  y la IL-1 en los *vasa nervorum* en la zona epi y endoneural, lo que produce un incremento en la diapédesis con adhesión y migración de los leucocitos activados y una mayor intervención por parte de éstos en el proceso de liberación de mediadores de la inflamación. También existe una disminución de los niveles de proteína C (de la cascada de la coagulación) y una reducción de su activación tisular por lesión endotelial, lo que produce una mayor tendencia a la trombosis. Asimismo, hay depósito de los neutrófilos y agregados de plaquetas y fibrina que favorece la microtrombosis de los *vasa nervorum*<sup>(7)</sup>.

Otros autores postulan que la nutrición parenteral favorecería el daño axonal por aumento de glicemia, disminución de fosfatos o por daño oxidativo de los lípidos administrados por vía parenteral<sup>(8-10)</sup>.

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Dadas las limitaciones del examen neurológico motor y sensitivo en el contexto de la enfermedad crítica, con pacientes frecuentemente sedados con analgesia profunda y miorelajantes, es posible que no se evalúen adecuadamente las características clínicas de esta polineuropatía en las etapas iniciales.

La presentación clínica de PPC que se evidencia con el paso de los días incluye tetraparesia de intensidad variable, hipotonía, hipotrofia muscular, con o sin trastornos sensitivos (hipoestesia distal, parestesia), con rara afectación de los pares craneales. En general, los reflejos osteotendíneos están disminuidos o ausentes, aunque en el frecuente contexto de una patología superpuesta del

sistema nervioso central con disfunción del tracto piramidal, pueden ser normales o incluso exaltados. Debe sospecharse también en todo paciente que tras 2 a 3 semanas de estancia en Medicina Intensiva se recupera de una falla multiorgánica (FMO), sepsis y patología de base, pese a lo cual presenta dificultades para la desconexión del respirador<sup>(11)</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye lesiones medulares, síndrome de Guillain Barre (variante axonal), crisis miasténica, enfermedad de motoneurona, miopatía, botulismo, intoxicación por órgano-fosforados, porfiria aguda intermitente, etc. que deben ser considerados por los médicos intensivistas y neurólogos interconsultores<sup>(11)</sup>.

### ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

Ante la dificultad para evaluar los hallazgos clínicos de esta entidad patológica, los estudios neurofisiológicos (neuroconducción y electromiografía) son importantes para el diagnóstico de una neuropatía axonal difusa y simétrica. Los hallazgos de la neuroconducción incluyen valores de velocidad y de latencia de conducción normal o casi normal, amplitud del potencial de acción de unidad motora y del potencial de acción de los nervios sensitivos muy reducidos, que traducen una lesión primaria axonal. La electromiografía de aguja muestra signos de denervación (fibrilaciones, ondas positivas) y una reducción del reclutamiento de potenciales de unidad motora, que son más pronunciados en los músculos distales. La PPC más frecuente es de predominio motor y ocasionalmente tiene un componente sensitivo. Con la recuperación, la actividad espontánea cede y los potenciales de unidad motora se tornan polifásicos y grandes<sup>(7,12)</sup>.

Los criterios neurofisiológicos propuestos por Bolton en 2005 para el diagnóstico de PPC son: pre-

sencia de degeneración axonal primaria, reducción de la amplitud de potenciales de acción compuestos de músculo (CMAP) y fibra nerviosa (SNAP) y actividad espontánea anormal por electromiografía de aguja<sup>(13)</sup>.

### ESTUDIO HISTOLÓGICO

La biopsia de los nervios periféricos puede evidenciar una degeneración axonal primaria difusa en las fibras motoras y sensitivas distales con poca o ninguna desmielinización, observándose asimismo un agrupamiento por tipo de fibras en el músculo esquelético, ya que con frecuencia se asocia a una afectación muscular dando lugar a un cuadro mixto de polineuropatía. Los estudios histológicos de nervio no se utilizan de manera rutinaria en clínica, ya que la pesquisa de hallazgos es inconstante, el examen es de alto costo y afecta más aun la función del nervio biopsiado<sup>(14)</sup>.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento, sino más bien recomendaciones de manejo a aplicar por el equipo médico de UCI tales como restringir el uso de fármacos de toxicidad neuromuscular (corticoides y bloqueadores neuromusculares), tratamiento agresivo de la hiperglicemia y evitar daño nervioso periférico adicional por compresión<sup>(15)</sup>.

El uso de inmunoglobulinas es discutible ya que diversos estudios han fracasado a la hora de establecer una correlación entre la dosis de  $\gamma$ -globulina y la disminución de la PPC.

La aplicación de rehabilitación precoz y continua se propone en diversos textos aunque tampoco cuenta con evidencia científica sólida<sup>(2)</sup>. La justificación de la rehabilitación se basaría en la prevención de complicaciones y en la mejor recuperación funcional.

## EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON PPC

Latronico el año 2005 publicó la revisión de 36 estudios que incluían pacientes adultos con diagnóstico clínico y electrofisiológico de polineuropatía de paciente crítico, sumando 263 pacientes con seguimiento promedio de 3 a 6 meses (solo 53% de la población tuvo algún seguimiento). El seguimiento tiende a enfocarse en el grado de debilidad muscular (marcador de recuperación neurológica) y en la mortalidad<sup>(2)</sup>.

Los términos que utilizan los estudios para referirse a recuperación funcional incompleta son: presencia de paresia de extremidades, uso de ayuda técnica para la marcha, marcha con caída de antepié, etc. En la medicina de rehabilitación, el concepto de funcionalidad se utiliza principalmente para referirnos a la capacidad de realizar las actividades de vida diaria (como autocuidado, traslados, etc.) para lo cual existen diversos instrumentos de medición.

Aunque el pronóstico global de la PPC depende de la patología subyacente, se describe que la mayoría de los pacientes que sobreviven experimentan algún grado de recuperación neurológica y funcional en semanas o meses.

La mejoría tiende a ser más rápida y completa en las extremidades superiores, seguida de la región proximal de las extremidades inferiores y sistema ventilatorio y finalmente de la región distal de EEII. Esta evolución se correlaciona con el predominio de la lesión de axones motores distales, ya que el daño se favorece por la distancia que separa al nervio terminal del cuerpo celular donde se ubica la maquinaria proteica responsable de la reparación. La recuperación entonces es inversamente proporcional a la longitud del axón dañado, ya que la reparación puede ser incompleta, y en los casos graves lleva a la ausencia de restauración al estado

previo<sup>(13)</sup>. Desde este punto de vista, sería esperable que la debilidad muscular distal de extremidades inferiores y los trastornos de marcha secundarios persistan por más tiempo.

En casos leves a moderados de PPC se ha reportado una recuperación de fuerza muscular completa o casi completa. Los pacientes que han presentado una PPC grave pueden permanecer a los dos años con grandes secuelas y deterioro de la calidad de vida. Los estudios sugieren que entre 30 y 40% de los pacientes tienen secuelas motoras a largo plazo<sup>(2)</sup>.

Según López-Rodríguez<sup>(16)</sup>, tras un seguimiento de dos años, quienes sobreviven a una PPC tienen una mortalidad del 10% y una recuperación del 58%. Un 32% continúa con una tetraparesia o tetraplejía. El seguimiento neurofisiológico demuestra que las anomalías persisten y sólo el 15% se recupera por completo en este mismo período.

El seguimiento de estos pacientes a cinco años demuestra una persistencia de síntomas en un 90% de los pacientes que tuvieron estancias prolongadas (>4 semanas) en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La revisión realizada por Latronico refiere que la recuperación funcional completa (definida en el estudio como respiración espontánea y marcha independiente) fue reportada en el 68% de los pacientes con PPC. La discapacidad severa que impedía la marcha independiente o ventilación espontánea se reportó en 28% de los pacientes. En varias series de casos, el periodo de seguimiento fue muy limitado para evaluar efectivamente la recuperación.

La causa más común de discapacidad severa fue tetraparesia, tetraplejía o paraplejía. Otras deficiencias leves incluyen reducción o ausencia de reflejos osteotendíneos, hipoestesia en guante y en calcetín, atrofia muscular, parestesias y caída

de antepié. La caída de antepié en pacientes con PPC fue generalmente bilateral. Otros autores han reportado similares resultados en relación a la persistencia de déficit neurológico<sup>(16-18)</sup>.

Llama la atención que los estudios de seguimiento de pacientes con PPC hacen poca referencia a la funcionalidad y cuando la mencionan, no han utilizado medidas de evaluación funcional objetivas y validadas para población adulta discapacitada como el test *Functional independence measure*<sup>(19)</sup> o el índice de Barthel, ni tampoco evaluaciones de marcha estandarizadas como el test de Tinetti, *Get up and go* o velocidad de marcha.

Algunos parámetros que se han asociado a peor recuperación motora son la estancia prolongada en UCI, duración prolongada de la sepsis, la disminución de masa magra y la electrofisiología con patrón axonal y desmielinizante asociado<sup>(5)</sup>.

### REHABILITACIÓN EN PPC

En la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile existe una gran sensibilidad con el tema y gracias al diagnóstico oportuno se puede iniciar un programa de rehabilitación precoz e intensivo. En los pacientes con PPC interconsultados al Servicio de Rehabilitación podemos encontrar deficiencias como debilidad muscular, disminución del trofismo, tono muscular y reflejos osteotendíneos, pérdida de rangos articulares, dolor, desacondicionamiento cardiovascular, trastornos del ánimo, etc. Estos déficits pueden afectar en magnitud variable su capacidad de realizar actividades básicas de la vida diaria como el autocuidado (alimentación, aseo, vestuario), movilidad (transferencias, traslados), control de esfínter, etc. y restringen su capacidad de participación en actividades más complejas como el trabajo o el rol familiar.

A los pacientes con PPC se les aplican programas de neurorehabilitación orientados a mejorar el control

motor, mejorar la independencia en actividades de la vida diaria, evitar la aparición de complicaciones y al manejo sociofamiliar si la severidad del déficit lo requiere.

En nuestra realidad local, desconocemos la evolución natural de esta patología, la frecuencia y severidad de las deficiencias neurológicas residuales y de las limitaciones funcionales. Se supone que con el paso del tiempo y la rehabilitación, muchos problemas deberían mejorar; sin embargo, la presentación de la PPC con mayor afectación de musculatura distal de EEII parece producir un impacto en la marcha que podría ser permanente.

### SERIE DE CASOS

Durante el último año se han ingresado a la unidad de rehabilitación intrahospitalaria 6 pacientes con diagnóstico de PPC. La Tabla 1 muestra las características de esta serie de pacientes. La edad promedio fue de 56 años, 50% fueron varones, permanecieron en UCI 48 días en promedio (DS 33). La causa de ingreso a UCI fue una enfermedad respiratoria en 5 de los 6 pacientes y la infección respiratoria se confirmó en la mitad de los casos.

El diagnóstico clínico de PPC se hizo en promedio a los 41 días (DS 27). 4 pacientes se presentaron con tetraparesia y dos pacientes con tetraplejía, la hipotonía se describió en 5 pacientes y la hipo o arreflexia se describió en 4 pacientes.

El estudio electrofisiológico se realizó en 4 pacientes (entre el 1,5 mes y 7 meses de evolución del cuadro) mostrando en todos los casos una polineuropatía axonal de predominio motor, en las cuatro extremidades, con mayor compromiso distal y en extremidades inferiores.

La Tabla 2 muestra una tendencia a la recuperación parcial de la fuerza, tono y reflejos en 5 de los 6 pacientes.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Paciente	Sexo	Edad	Antecedentes	Diagnóstico de ingreso a UCI	Tiempo de estadía en UCI	Tiempo de diagnóstico de PPC
1	M	77	Cardiopatía coronaria Fractura de cadera	Neumonía Shock séptico	22 días	28 días
2	M	60	EPOC Esclerodermia	Neumonía Shock séptico	14 días	24 días
3	M	60	Panhipopituitarismo Ceguera	SDRA	66 días	45 días
4	F	20	Hipotiroidismo	Estatus convulsivo Meningitis	86 días	90 días
5	F	51	Tabaquismo	Neumonía FOM	80 días	45 días
6	F	67	LES Tabaquismo	Insuficiencia respiratoria SIRS	21 días	16 días

A los 3 meses de evolución las complicaciones observadas fueron: desacondicionamiento cardiorespiratorio (1 paciente), ulcera por presión y pie equino (1 paciente), dolor neuropático (1 paciente) y limitación de rangos articulares de rodilla y tobillo (1 paciente).

La Tabla 3, en la página siguiente, muestra la evolución funcional de los pacientes con el test FIM (*functional independence measure*) que en el área motora tiene un puntaje mínimo de 13 puntos y máximo de 91 puntos. 2 pacientes mostraron una gran mejoría funcional a los 3 meses de evolución. Respecto a la capacidad de caminar, el 50% de los pacientes realizaba una marcha funcional a los 6 meses.

## DISCUSIÓN

Esta pequeña serie de pacientes con PPC presenta un comportamiento similar al descrito en la literatura respecto al perfil epidemiológico (edad, factores asociados a la enfermedad, etc.) y cuadro clínico inicial.

La buena evolución neurológica y funcional se observó en la mitad de los pacientes en el seguimiento a 6 meses, lo cual es menos alentador que los reportes extranjeros. Las complicaciones fueron leves a pesar de la gravedad de los casos presentados. Esto probablemente se deba a que los

**Tabla 2. Signos neurológicos.**

Paciente	Al diagnóstico	A los 3 meses	A los 6 meses
1	Tetraparesia M3-M4 hiporrefléctica	Tetraparesia M3-M4 hiporrefléctica	Sin seguimiento
2	Tetraparesia M4 hipotónica arrefléctica	Fuerza muscular M5 normotónica hiporrefléctica	Fuerza muscular M5 normotónica, ROT normal
3	Tetraplejía M0 hipotónica arrefléctica	Tetraparesia M1-M2 hipotónica arrefléctica	M2-M3 proximal, M1-M2 distal hipotónica arrefléctica
4	Tetraparesia M3 hipotónica, ROT +	Tetraparesia M3 proximal M0 distal, hipotónica	Tetraparesia M4, M0 en dorsiflexión de tobillo, hipotónica
5	Tetraplejía hipotónica hiporrefléctica	Tetraparesia M2 hipotónica arrefléctica	Sin seguimiento
6	Tetraparesia M3 hipotónica, ROT +	Tetraparesia M3-M4 distal hipotónica, hiporrefléctica	FM proximal M4+, distal M4- hipotónica hiporrefléctica

pacientes fueron manejados en equipo multidisciplinario con intervenciones preventivas desde la UCI.

### CONCLUSIONES

La evolución funcional de cualquier patología neurológica depende de factores como la recuperación del déficit neurológico, el acceso precoz a rehabilitación, el apoyo de la red sociosanitaria y del manejo de complicaciones de inmovilización (dolor, retracciones articulares, escaras, descondicionamiento cardiovascular, etc). Conocer el pronóstico funcional de una patología es clave para aterrizar las expectativas del paciente y familia, organizar los planes de rehabilitación, definir los recursos humanos y físicos a utilizar y los tiempos de rehabilitación. La literatura actual solo informa de la recuperación neurológica como un factor asociado a mejor funcionalidad

**Tabla 3. Funcionalidad según FIM y marcha.**

	FIM motor al diagnóstico	FIM motor a los 3 meses	Marcha a los 3 meses	Marcha a los 6 meses
1	15	22	No logra	Sin seguimiento
2	40	80	Inestable	Funcional
3	13	13	No logra	No logra
4	14	15	No logra	Funcional
5	13	15	No logra	Sin seguimiento
6	14	80	Leve inestabilidad	Funcional

en pacientes con polineuropatía de paciente crítico<sup>(2,16)</sup>.

Una tarea pendiente de los rehabilitadores es demostrar objetivamente los niveles de recuperación funcional en pacientes con PPC y los factores que podrían asociarse a una buena evolución.

### REFERENCIAS

1. Lacomis D, Petrella JT, Guliani M. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998;21:610-7.
2. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:381-90.
3. Bolton CF, Gilber JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosur Ps* 1984;47:1223-31.
4. Hund E. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2001;14:649-53.
5. Van Mook W, Hulsewé-Evers R. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:302-10.
6. Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intens Care Med* 2000;26:1360-3.
7. López-Rodríguez L, Hidalgo-Alquicira F, Mimenza A. Manifestaciones neurológicas del paciente en estado crítico. *Rev Neurol* 2006;43:155-67.
8. Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intens Care Med* 1997;23:922-3.
9. Marino PL, Millili JJ. Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intens Care Med* 1998;24:87.

10. Mesejo A, Pérez-Sancho E, Moreno E. Consecuencias clínicas de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2006;21 (Supl. 3):104-13.
11. Vilas E, Fernández JM, Navarro C, Suárez L, García de Lorenzo A. Síndrome neuromuscular adquirido en el paciente crítico. *Rev Neurol* 2006;42:674-80.
12. Álvarez P, Martínez R, Tello A, Cerón U, Sierra A. Polineuropatía y miopatía del enfermo crítico: Pronóstico y hallazgos neurofisiológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22:156-62.
13. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
14. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008;12:238-46.
15. Varkey B, Wijdicks E. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2835-41.
16. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH *et al.* Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003;31:1012-106.
17. De Seze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA *et al.* Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000;43:61-9.
18. Herridge MS, Chenung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Díaz-Granados N, Al-Saidi F *et al.* One-year outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.
19. Paolinelli C, González P, Doniez ME, Donoso T, Salinas V. Instrumento de evaluación funcional de la discapacidad en rehabilitación. Estudio de confiabilidad y experiencia clínica con el uso del *Functional Independence Measure*. *Rev Med Chile* 2001;129:23-31.

#### CORRESPONDENCIA



Dra. Lorena Cerda Aburto  
 Servicio de Medicina Física y Rehabilitación  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 978 8040  
 E-mail: lorenacerda@hotmail.com