



**Universidad De Sevilla**

**Facultad De Medicina**

**Departamento De Medicina**

**POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO  
EN ENFERMOS CON SEPSIS: FACTORES DE  
RIESGO PARA SU DESARROLLO Y  
REPERCUSIÓN SOBRE EL PRONÓSTICO.**

**Doctorando:**

**Carlos Ortiz Moyano**

**Directores de Tesis:**

**José Garnacho Montero**

**Doctor en Medicina. Servicio de Cuidados Intensivos.**

**Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.**

**Carlos Ortiz Leyba**

**Profesor Asociado del Departamento de Medicina.**

**Servicio de Cuidados Intensivos. Hospitales**

**Universitarios Virgen del Rocío.**

**Sevilla, 2000**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al  
folio 141 número 21 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 17 OCT. 2000

El Jefe del Negociado

*Rosa Caffa*

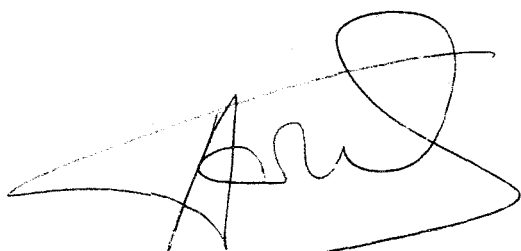
**D. José Garnacho Montero**, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista de Area de Cuidados Críticos y Urgencias, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen del Rocio de Sevilla,

**D. Carlos Ortiz Leyba**, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

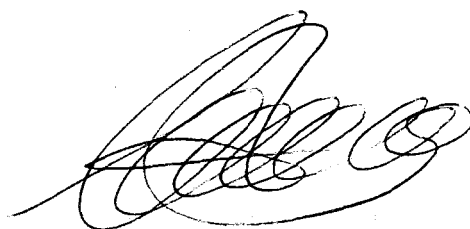
## **CERTIFICAN**

Que D. Carlos Ortiz Moyano, Licenciado en Medicina y Cirugía ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "**POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO EN ENFERMOS CON SEPSIS: FACTORES DE RIESGO PARA SU DESARROLLO Y REPERCUSIÓN SOBRE EL PRONÓSTICO**", que reúne los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral.

Sevilla, 28 de septiembre de 2000.



Dr. J. Garnacho Montero



Dr. C. Ortiz Leyba

A mis padres, hermanos y , como no, a Julia. Mis incondicionales.  
Y a esos a los que quiero aunque ya no estén.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. D. Juan Madrazo Osuna quien con su conocimiento profundo de la Neurología y de la Neurofisiología y su concepto humanístico de la Medicina ha hecho posible la realización de este trabajo, aunando su diligencia para indicar los estudios con la capacidad de hacerlos comprender adecuándolos a la situación vital de cada paciente.

Al Dr. D. José Luis García Garmendia por su contribución fundamental en el tratamiento y procesamiento estadístico de los resultados, además de sus numerosos consejos, siempre acertados, en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. D. Francisco Javier Jimenez Jimenez cuya contrastada pericia clínica en el manejo de los pacientes con sepsis graves ha sido imprescindible para que hoy pueda presentar estos resultados.

<u>ÍNDICE</u>	Página
I.- INTRODUCCIÓN.	6
I.A.1.- CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE LA SEPSIS.	6
I.A.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS.	7
I.A.2.a.-Frecuencia.	7
I.A.2.b.-Mortalidad.	8
I.A.3.-CONOCIMIENTOS ACTUALES EN SU FISIOPATOLOGÍA.	8
I.A.3.a.-Estímulos celulares.	9
I.A.3.b.-Estímulos humorales.	10
I.A.3.c.- Papel de las citocinas en la sepsis.	11
I.A.3.d.- Citocinas proinflamatorias.	12
I.A.3.e.- Citocinas antiinflamatorias.	15
I.A.3.f.- Balance intercitocinas y efectos sobre la microcirculación.	15
I.A.3.g.- SIRS, CARS, MARS.	17
I.B.- SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN LA SEPSIS.	18
I.B.1.- AFECTACIÓN DE LOS DISTINTOS ÓRGANOS Y SISTEMAS.	20
I.B.2.- AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA SEPSIS.	21
I.B.2.a.- Encefalopatía séptica.	21
I.C.- DEBILIDAD NEUROMUSCULAR ADQUIRIDA EN UCI.	23
I.C.1.- MIOPATÍAS.	25
I.C.1.a.- Miopatía del paciente crítico.	25
I.C.1.b.- Miopatía de filamento grueso.	27
I.C.1.c.- Miopatía necrotizante aguda.	28
I.C.1.d.- Diagnóstico.	29
I.C.1.e.- Tratamiento y pronóstico.	30

I.C.2.- NEUROPATÍA SECUNDARIA A FÁRMACOS.	30
I.C.3.- POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO.	35
I.C.3.a.- Incidencia.	36
I.C.3.b.- Etiopatogenia.	39
I.C.3.c.- Características clínicas.	47
I.C.3.d.- Diagnóstico.	50
I.C.3.e.- Prevención y tratamiento.	57
I.C.3.f.- Evolución y pronóstico.	59
I.D. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.	62
<b>II.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	64
II.A.- ÁMBITO DEL ESTUDIO.	64
II.B.- SUJETOS DEL ESTUDIO.	64
II.B.1.- Criterios de inclusión.	64
II.B.2.- Criterios de exclusión.	65
II.B.3.- Valoración de la gravedad de la enfermedad.	66
II.C.- MEDIDAS DE SOPORTE GENERAL.	66
II.D.- DISEÑO DEL ESTUDIO.	67
II.D.1.- Exámenes de laboratorio diarios.	67
II.D.2.- Parámetros medidos los días de los estudios.	68
II.D.3.- Otras variables registradas.	68
II.D.4.- Factores presentes desde admisión en UCI.	68
II.D.5.- Factores adquiridos tras 24 horas en la UCI.	69
II.D.6.- Variables recogidas a lo largo del estudio.	69
II.E.- DEFINICIONES.	70

II.F.- ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS.	71
II.F.1.- Electroneurograma.	71
II.F.2.- Electromiograma.	72
II.F.3.- Otros estudios.	72
II.F.4.- Criterios electrofisiológicos.	73
II.G.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	76
II.G.1.- Estudio de cohortes.	76
II.G.2.- Análisis univariante.	76
II.G.3.- Análisis multivariante.	77
II.G.4.- Tamaño de la muestra.	77
II.G.5.- Recogida y análisis de datos.	78
II.H.- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DEL ESTUDIO.	78
<b>III.- RESULTADOS.</b>	<b>80</b>
III.A.- DATOS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA.	80
II.B.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL PRIMER ESTUDIO.	82
III.C.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE AMBOS ESTUDIOS.	86
III.D.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE EL PRIMER ESTUDIO.	89
III.E.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE AMBOS ESTUDIOS.	90
<b>IV.- DISCUSIÓN.</b>	<b>91</b>
IV.A.- INCIDENCIA.	91
IV.B.- REPERCUSIÓN SOBRE LA ESTANCIA Y LA MORTALIDAD.	93
IV.C.- FACTORES DE RIESGO.	96
<b>V.- CONCLUSIONES.</b>	<b>106</b>
<b>VI.- ANEXOS.</b>	<b>107</b>
<b>VII.- BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>109</b>



## I. INTRODUCCIÓN

### **I.A.1.- CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE LA SEPSIS**

La sepsis puede definirse como una entidad clínica resultante de las alteraciones fisiopatológicas y de las consecuencias clínicas de la presencia de microorganismos o sus productos en la corriente sanguínea y en los tejidos<sup>1</sup>.

Esta definición alberga tal variedad de posibilidades nosológicas y fisiopatológicas que ha obligado a una normalización conceptual, actualmente vigente, que ha sido la propuesta por la Conferencia De Consenso ACCP/SCCM donde figuran las Definiciones Para La Sepsis Y Fracaso De Organos 1992<sup>2</sup>. En ella se definía entre otros los conceptos de:

◆ *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS):*

Respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves.

Deben de cumplirse dos o más de los siguientes criterios:

-Temperatura  $>38^{\circ}$  o  $<36^{\circ}$ .

-Frecuencia cardíaca  $>90$  s/m.

-Frecuencia respiratoria  $>20$  r/m o  $\text{PaCO}_2 <32$  torr.

-Leucocitos  $>12.000$  cel/ $\text{mm}^3$ ,  $<4.000$  cel/ $\text{mm}^3$ , o  $>10\%$  cayados.

◆ *Sepsis:*

Respuesta sistémica a la infección, por lo que la sepsis no es más que un SIRS cuyo agente etiológico es una infección no importa cual sea el microorganismo causal.

◆ *Sepsis Grave:*

Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión que se traduce al menos por:

- Acidosis láctica.
- Oliguria.
- Trastornos de la conciencia.

◆ *Shock séptico:*

Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos y que se presenta con hipoperfusión y disfunción de órganos. Si los pacientes reciben drogas vasoactivas la desaparición de la hipotensión no invalida el criterio de shock séptico.

◆ *Síndrome de disfunción multiorgánica( SDMO):*

Presencia de función alterada de órganos en pacientes críticos donde la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención terapéutica.

## **I.A.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS**

### **I.A.2.a.-Frecuencia.**

En Europa se estima que el número de pacientes con sepsis por año es entre 400.000 a 500.000 y la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes y año ha ido creciendo paulatinamente hasta situarse entre 4 y 5 muertes. Los ingresos hospitalarios por causa de sepsis arrojan datos muy variables dependiendo del tipo de hospital de que se trate y del tipo de pacientes tratados en el mismo por lo que las cifras varían entre 3,4 y 28 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios. La incidencia de sepsis grave en una UCI

polivalente del modelo de Hospital de tercer nivel español oscila entre el 3,5 y el 7%<sup>3</sup>. Estos datos son completamente concordantes con otros países del entorno geográfico como Francia donde se ha encontrado una incidencia sepsis grave confirmada de 6,3 por cada 100 ingresos<sup>4</sup>.

En un estudio sobre 1.342 episodios de sepsis grave en el transcurso de un periodo de 16 meses en 8 hospitales americanos<sup>5</sup> se encontró una tasa de  $2.0 \pm 0.16$  casos por 100 ingresos hospitalarios, pero de ellos el 55% se produjeron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

#### I.A.2.b.- Mortalidad.

Por lo que respecta a la mortalidad de la sepsis grave ésta oscila entre el 34-60%<sup>3,4,6</sup> dependiendo del microorganismo causal (oscilando la mortalidad atribuible entre el 14% para las bacteriemias debidas a *Staphylococcus coagulasa-negativos* y el 38% para las candidemias), del origen comunitario o nosocomial (estimándose la mortalidad de estas últimas en un valor medio del 25%), de la afectación de órganos<sup>7</sup> (si se presenta un FMO esta cifra asciende al 57,63% y si existe un shock séptico la mortalidad es del 58,33%) y finalmente de la respuesta del huésped<sup>8</sup>.

### **I.A.3.- CONOCIMIENTOS ACTUALES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**

Básicamente la sepsis se pone en marcha cuando unos activadores, de los que hoy se conocen la LPS (lipopolisacárido de la endotoxina) de los bacilos Gram negativos y el peptidoglicano y ácido lipoteicoico de los cocos Gram positivos, desencadenan estímulos celulares y humorales que, bien

directamente, bien a través de citocinas y otros mediadores producen unos efectos biológicos que se traducen en efectos clínicos<sup>1</sup> (Fig.1)

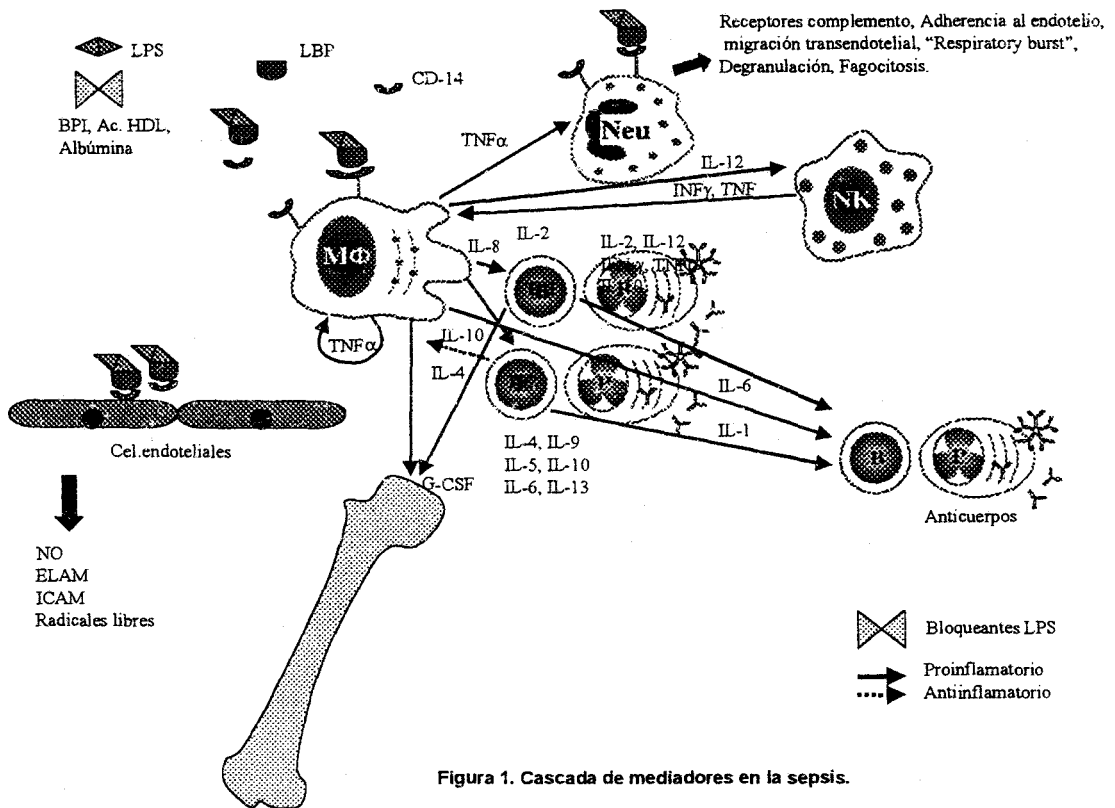


Figura 1. Cascada de mediadores en la sepsis.

### I.A.3.a.- Estímulos celulares.

Diferentes células van a verse implicadas en la cascada inflamatoria. Estas por orden de importancia:

- ♦ *Monocito/Macrófago (M/M)*, productor de TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos). La estimulación se hace por el complejo LPS-LBP<sup>9</sup> (Proteína unida a lipopolisacárido) que se une al receptor CD14 y también al CD11/CD18. El CD14 está unido a la membrana por un anclaje glicosil-fosfatidil-inositol que carece de dominio transmembrana, ello se obvia por proteínas identificadas como receptores

tipo peaje<sup>10</sup> (TLRs) que inician la vía de señales que implica al factor nuclear Kappa-beta (NF- $\kappa$  $\beta$ ) y a la subsiguiente transcripción genética<sup>11</sup>.

- ◆ *Polimorfonucleares (PMN)*. Con similares mecanismos de estimulación, están implicados en diversas funciones relacionadas con la ingestión y muerte de sustancias extrañas a través de la génesis de radicales libres, tanto en la misma membrana como intracelularmente por medio de fagosomas.
- ◆ *Linfocitos T, B y NK*. Estimulados por citocinas, liberan anticuerpos (Ac), IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$  (interferón  $\gamma$ ), IL-10, IL-3, y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos). Los linfocitos Th0 se diferencian en Th1(proinflamatorios) o Th2 (antiinflamatorios) dependiendo de las citocinas localmente dominantes en ese momento en el proceso (IL-2 o IL-4 respectivamente).
- ◆ *Células endoteliales y fibroblastos*. Las células endoteliales se estimulan en primer lugar de forma directa por el complejo LPS-LBP-CD14 libre y expresan receptores que interreaccionan con otros mediadores liberados en la cascada inflamatoria (eicosanoides, PAF [factor de agregación plaquetaria], ELAM [moléculas de adhesión leucocitaria endotelial], ICAM [moléculas de adhesión intercelular] ). Participan en los mecanismos de trastornos de la microcirculación, de la permeabilidad y de producción de NO (óxido nítrico) y radicales libres<sup>12</sup>.

#### I.A.3.b.- Estímulos humorales.

La sepsis desencadena al menos cuatro cascadas humorales<sup>13</sup>:

-Sistema de la coagulación.

-Sistema de la fibrinólisis.

-Sistema de las quininas.

-Sistema del complemento.

En todo este complejo circuito actúan sustancias naturales que intentan bloquear la infección: Ac (anticuerpos), BPI<sup>14</sup> (proteína bactericida/incrementadora de la permeabilidad) expresada por PMN, M/M, eosinófilos y mediadores que modulan un exceso de citocinas como los IL-1ra (antagonistas de receptores de IL-1) y la IL-10 entre otros y receptores como el tipo A (SR-A)<sup>15</sup>.

-Otros sistemas y mediadores humorales estimulados en la sepsis son:

- Metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos).
- Catecolaminas.
- Glucocorticoesteroides.
- ACTH, histaminas.
- $\beta$ -endorfinas.
- Factor depresor del miocardio.

#### I.A.3.c.- Papel de las citocinas en la sepsis.

Las citocinas conforman un sistema de modulación de respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias de tal forma que regulan la respuesta del huésped a la sepsis<sup>16,17</sup>. Algunas de ellas pueden ser detectadas únicamente en situaciones de shock séptico<sup>18</sup>, mientras que otras presentan concentraciones plasmáticas elevadas en sepsis o sepsis grave<sup>19,20,21</sup>, esto podría explicarse por el hecho de que por ejemplo el TNF, y la IL-1  $\alpha$  y  $\beta$  se piensa que son producidas por un mecanismo paracrino<sup>22</sup> por lo que sus

niveles plasmáticos no se correlacionan de forma estrecha con su acción mientras que otros como la IL-6 tienen una actividad de mayor ámbito sistémico<sup>23</sup> además de su ambivalencia al comportarse bien como mediador proinflamatorio, bien como antiinflamatorio dependiendo de cada situación<sup>24</sup>.

Muchas de las citocinas tienen sus propios receptores individuales que están localizados en las membranas celulares<sup>25</sup> y se unen al dominio extracelular de su receptor activando las tirosinquinazas intracelulares<sup>26</sup>.

Una vez que la señal se ha iniciado, la citocina con su componente extracelular del receptor se disocia y forma un complejo soluble que puede ser detectado en el plasma. La regulación de las citocinas puede hacerse bien por la modulación de su actividad a través de sus antagonistas plasmáticos<sup>27</sup>, bien por un sistema de retroalimentación por los miembros distales de la vía de las citocinas sobre los miembros más proximales<sup>28</sup> tanto de forma directa<sup>29</sup> como indirectamente a partir de hormonas<sup>30,31</sup>.

Dado el desarrollo en el estudio de las citocinas actualmente se pueden detectar más de 50 de ellas en el plasma. No obstante queda por determinar la función o funciones de buena parte de ellas así como la ambivalencia dependiendo de las condiciones del medio donde se está desarrollando el proceso inflamatorio.

#### I.A.3.d.-Citocinas proinflamatorias.

##### - *Factor de necrosis tumoral (TNF).*

El factor de necrosis tumoral, TNF como es universalmente reconocido en la extensa bibliografía al respecto, fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis. Beutler<sup>32</sup> mostró que en ratones resistentes a los efectos de la endotoxina (LPS), la síntesis del TNF estaba muy disminuida tras

inyección de la misma, no obstante, la infusión de TNF en dichos animales reproducía la patofisiología de la sepsis de forma similar a la administración de LPS en ratones normales.

Los niveles séricos de TNF se encuentran elevados en pacientes con sepsis aunque dicha elevación depende tanto de la gravedad como del tipo de proceso séptico. Mientras que en la meningococemia este paralelismo es evidente, no sucede lo mismo en las situaciones de sepsis abdominal donde no se puede establecer de forma clara una relación con la supervivencia. En esta discordancia se implican la presencia de receptores solubles circulantes y el momento de la determinación plasmática de TNF, dada su relativamente corta vida media.

#### *-Interleucina 1 (IL-1).*

La IL-1 es otra citocina proinflamatoria de notable actividad en la sepsis. Engloba a una familia de mediadores que comprende por un lado a dos formas con distinto peso molecular, IL-1  $\alpha$  e IL-1  $\beta$ , siendo la segunda la más estudiada. Asimismo ambas presentan dos tipos de receptores (I y II) de cuya unión se genera una señal de transducción que induce la activación de factores de transcripción tales como el NF- $\kappa$ B y la proteína 1 de activación (AP-1). Pero además la familia cuenta con antagonistas a receptores de IL-1 (IL-1ra) que son inhibidores solubles circulantes que se unen a los receptores y que se liberan siempre tras la elevación plasmática de IL-1 por lo que como en el caso del TNF constituirían un mecanismo de autocontrol en la respuesta inflamatoria. La IL-1 es de muy difícil detección en los pacientes con sepsis pero cuando se detecta presenta una relación clara con la mortalidad<sup>33</sup> y su papel de mediador es muy similar al del TNF actuando en ocasiones de forma



coordinada compartiendo órganos diana mientras que en otras actúa de manera independiente.

- *Interleucina 6 (IL-6)*.

La IL-6 es un mediador con actividad ambivalente, considerado por unos durante mucho tiempo como citocina proinflamatoria, es clasificado por otros como antiinflamatoria, aunque probablemente comparta ambas actividades o bien como piensan otros<sup>34</sup> no sea un mediador directo sino un marcador de inflamación sistémica y que refleje solamente los efectos netos de la producción previa de TNF e IL-1 o bien que la IL-6 sea proinflamatoria solo en presencia de otras citocinas. La infusión de IL-6 produce fiebre pero no produce los efectos hemodinámicos de las otras citocinas referidas.

- *Interleucina 8 (IL-8)*.

La IL-8 es un péptido que junto con una superfamilia de 10 o más citocinas proinflamatorias se ha designado como quimiocinas. La IL-8 produce la estimulación de la quimiotaxis, aumento de la liberación de enzimas lisosomales y sobrerregulación de receptores del complemento. La infusión de IL-8 induce granulocitopenia inicial seguido de granulocitosis. Asimismo cuenta con dos receptores de alta afinidad (I y II) siendo el II compartido por otros mediadores, la señal de trasducción se efectúa a partir de la movilización del calcio intracelular y activación de la proteinquinasa C. La IL-8 se detecta en el suero de pacientes con sepsis aunque solamente y por ahora en pocos trabajos se ha correlacionado con la mortalidad<sup>35</sup>.

### I.A.3.e.- Citocinas anti-inflamatorias.

#### *-Interleucina 10 (IL-10).*

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Entre sus actividades se encuentra la supresión de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) por parte de los linfocitos T cooperadores y las células NK, la supresión de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) por los monocitos, al mismo tiempo que sobrerregula la producción de IL-1 ra<sup>36</sup>. De forma inversa la inhibición de IL-10 produce incremento de los niveles circulantes de TNF e IL-6<sup>37</sup>. Los enfermos con shock séptico presentan niveles elevados de IL-10 que son independientes de la presencia o no de infección documentada microbiológicamente pero si están relacionados con la presencia de bacteriemia y con la gravedad del shock séptico medida por la escala APACHE II<sup>38</sup>.

### I.A.3.f.-Balance intercitocinas y efectos sobre la microcirculación.

Un número considerable de otras citocinas están implicadas en la patogénesis de la sepsis y de la disfunción de órganos tales como las siguientes: IL-12, factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor inhibidor de la leucemia. Asimismo existen otros factores que sin ser citocinas parecen desarrollar un papel principal en la hipotensión asociada a sepsis como son la proteína relacionada genéticamente con la calcitonina (CGRP) y el óxido nítrico<sup>39</sup>.

La liberación de citocinas ante la agresión es un proceso fisiológico y en principio es beneficioso ante una infección siendo un componente esencial en la respuesta inflamatoria, no obstante la producción excesiva y no regulada tanto de mediadores proinflamatorios como antiinflamatorios pueden llevar a

una lesión de uno o más órganos e incluso a la muerte. Actualmente tiene vigencia el concepto de que diferentes interacciones sinérgicas entre diferentes citocinas pueden producir lesiones tisulares, así tanto el TNF como la IL-1 cuando se dan en pequeñas dosis y de forma individual no producen efectos hemodinámicos pero cuando se dan conjuntamente pueden producir lesión pulmonar grave e hipotensión aunque en este juego de equilibrio el papel de la endotoxina es fundamental y niveles circulantes de LPS son de mayor riesgo que elevaciones aisladas de cualquier citocina.

La secuencia de eventos suele seguir un esquema general que es el que a continuación se detalla aunque pueden darse variaciones dependiendo tanto del germen causal como del propio huésped. La LPS ( o en su defecto el glicosaminoglicano o el ácido lipoteicoico en casos de Gram positivos) se une a una proteína plasmática, la proteína transportadora de la LPS (LBP) y este complejo se une a los receptores CD14 de los monocitos, en ese instante la LPS es transferida al TLR, antes descrito, induciendo una señal de transducción que dispara la fosforilización de la tirosina, la activación de la proteinquinasa C y al factor de transcripción nuclear  $\text{NK-}\kappa\beta^{40}$ . A partir de ese momento se producen citocinas proinflamatorias antes descritas, fundamentalmente TNF, IL-1, IL-8, y la equívoca IL-6 que actuaran sobre otras células sanguíneas (linfocitos T y B, células NK y en un fenómeno de autorregulación sobre el propio monocito/macrófago), sobre médula ósea y sobre órganos diana (sistema nervioso central, hígado, glándulas suprarrenales, sistema adiposo, músculos estriados y probablemente sobre el sistema nervioso periférico entre otros). El episodio final tiene lugar en el territorio de la microcirculación donde las células endoteliales son a su vez

estimuladas por la unión LPS-LBP-CD14 y se expresan moléculas de adhesión (ICAM, ELAM) que atraen a los polimorfonucleares que inician el rodamiento para posteriormente fijarse a la pared e iniciar la diapédesis hacia el foco infeccioso, mientras que por otro lado se produce una mayor cantidad de óxido nítrico (NO) no solo de forma constitutiva sino fundamentalmente a partir de la NO-sintetasa inducible de los monocitos y otras células y alteraciones en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación (AT-III, factor tisular, trombomodulina) que conducen al atrapamiento de plaquetas y bloqueo de capilares. Este mecanismo inflamatorio desencadena el Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que es modulado por el propio organismo por diferentes líneas de regulación:

- Bloqueo de la LPS por la proteína incrementadora de la permeabilidad (BPI).
- Inhibición de la tirosinquinasa y de la proteinquinasa C.
- Producción de receptores solubles al TNF.
- Producción de IL-1 ra.
- Producción de citocinas antiinflamatorias como son la IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$  y de nuevo la ecléctica IL-6.

#### I.A.3.g.- SIRS, CARS, MARS.

Al conjunto de estos mecanismos de oposición al SIRS se le llama Síndrome de Contrarregulación (CARS). Al equilibrio entre SIRS y CARS se le denomina Síndrome de Respuesta mixta de antagonistas (MARS).

Tanto si el SIRS se manifiesta de una forma exagerada como si el CARS regula en exceso la respuesta inflamatoria se producen disfunciones de

órganos que pueden asociarse a un aumento de la mortalidad en la sepsis al perderse la homeostasis, ya que un exceso de respuesta inflamatoria conduce a disfunción de órganos, mientras que un exceso en el CARS induce una inmunoparesia que pone al paciente e mayor riesgo para enfermedades nosocomiales que a su vez son estímulos para desencadenar nuevos episodios de SIRS.

#### I.B.-SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO) EN LA SEPSIS.

La primera referencia al SDMO al menos al fracaso multiorgánico (FMO) como se le conocía anteriormente se produce en 1969<sup>41</sup>. A partir de entonces el SDMO es la causa más frecuente de muerte en pacientes críticos no coronarios y causa de morbilidad, aumento de estancia hospitalaria y aumento del coste hospitalario<sup>42</sup>. Esto es evidente ya que los avances terapéuticos en la reanimación de los pacientes unidos a los tecnológicos de sostén han mejorado la supervivencia de la enfermedad inicial pero ha dejado paso a esta nueva entidad nosológica.

La definición de SDMO sigue a la Conferencia De Consenso De La ACCP/SCCM antes referenciada por la que se define como "presencia de función orgánica alterada de tal forma que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención". La agresión inicial puede producir lesión orgánica directa o ir acompañada de alteraciones hemodinámicas tales como el shock que a su vez sea causante de disfunción de órganos. A esta situación se le conoce como SDMO primario. Cuando la disfunción se presenta de forma tardía en el curso del proceso, y es la forma usual de evolucionar la sepsis grave, se le conoce como SDMO secundario.

Dicho de otra forma, la sepsis grave suele evolucionar a SDMO y por ello está asociada con alta estancia, altos costes y alta morbi-mortalidad. La causa es el desbalance entre el SIRS y el CARS y los mediadores potenciales implicados en el SDMO.

La fisiopatología del desarrollo del SDMO en una sepsis no está del todo aclarada ya que son múltiples los mediadores y los mecanismos que pueden estar implicados en la génesis de este proceso lesional. Sí se han recogido como potenciales mecanismos fisiopatológicos actuando de forma única o coordinada a los siguientes:

- Lesión celular primaria<sup>43,44</sup>.
- Inadecuada perfusión tisular u orgánica: Hipoperfusión<sup>45</sup>, Isquemia/reperfusión<sup>46</sup> microagregación y/o coagulación intravascular diseminada<sup>47,48</sup>.
- Lesión difusa de células endoteliales<sup>49</sup>.
- Factores humorales circulante: factor depresor del miocardio<sup>50,43</sup>.
- Mediadores inflamatorios o inmunes circulantes<sup>51</sup>.
- Malnutrición calórico-proteica.
- Traslación de toxinas o bacterias<sup>52,53</sup>.
- Alteración en los hematíes<sup>54</sup>.
- Efectos yatrógenos de fármacos empleados<sup>55</sup>: aminoglucósidos, anfotericina B, relajantes musculares.

Tras el amplio estudio epidemiológico prospectivo recogido por Rangel-Frausto et al<sup>56</sup> Puede establecerse que en una sepsis, cuanto más grave sea la respuesta inflamatoria sistémica mayor será la probabilidad de fracaso de órganos y de muerte, aún cuando sea irrelevante que la sepsis sea

microbiológicamente positiva o no. En un estudio sobre 5.677 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados intensivos polivalente, Knaus et al<sup>57</sup> encontraron que el 38% de los pacientes presentaban uno o más fallo de órganos a su ingreso (SDMO primario) mientras que un 16% más lo desarrollaban posteriormente (SDMO secundario). Las características del SDMO en niños son diferentes pues no solo es menos frecuente el SDMO secundario, sino que la tasa de mortalidad es menor que en los adultos.

#### I.B.1.-AFECTACIÓN DE LOS DISTINTOS ÓRGANOS Y SISTEMAS.

La evaluación de la afectación sobre cada órgano se realiza por diferentes escalas siendo las más universalmente admitidas las de Marshall<sup>58</sup>, la escala LODS<sup>59</sup> y la escala SOFA<sup>60</sup> que se detalla ésta última ampliamente en el Anexo I. No obstante es la rutina clínica y de laboratorio la que permite controlar la afectación de nuevos órganos y sistemas. Estos son:

- Disfunción respiratoria.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Disfunción cardiovascular.
- Disfunción hematológica.
- Disfunción gastrointestinal.
- Disfunción endocrina.
- Disfunción inmune.
- Disfunción neurológica.

Posteriormente se ha descartado para las escalas de gravedad la disfunción gastrointestinal por la dificultad intrínseca que conlleva una aproximación fácilmente objetivable.

El SDMO en la sepsis presenta incidencia variable de afectación de cada órgano<sup>61</sup>, así se estima un 19% para la disfunción del SNC, un 2-8 % para el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), un 12% para la disfunción hepática, un 9-23% para el fracaso renal agudo y un 8-18% para trastornos hematológicos, considerando el conjunto de sepsis graves o no. Mientras que si se estima solamente las situaciones de shock séptico estas proporciones se incrementan<sup>62</sup>, y por ello el SDRA se ha observado en un 18%, las alteraciones de la coagulación en un 38% y el fallo renal en un 50% aproximadamente.

## I.B.2.-AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA SEPSIS.

El Sistema Nervioso (SN) se altera en las situaciones de sepsis manifestándose de diversas maneras que se pueden contemplar básicamente en dos grupos: disfunción del SNC o encefalopatía séptica, y complicaciones neuromusculares de la sépsis o debilidad neuromuscular adquirida en UCI por sepsis.

### I.B.2.a.-Encefalopatía séptica.

Descrita el siglo pasado no es hasta la década de los 90 cuando empieza a sistematizarse su estudio y sus factores condicionantes y acompañantes<sup>63, 64</sup>.

La afectación del SNC supone siempre una mayor mortalidad. La patogenia de esta complicación permanece incierta aunque se han propuesto diversos mecanismos<sup>65</sup>.



- ◆ Alteración del metabolismo hepático de los aminoácidos<sup>66, 64</sup> con patrón de elevación de aminoácidos aromáticos en detrimento de los ramificados<sup>67</sup>.
- ◆ Alteración del metabolismo de la serotonina<sup>68</sup>, citocinas<sup>69</sup> y compuestos endógenos tipo benzodiazepina que justificarían la mejoría en algunos pacientes tras el empleo de flumazenilo<sup>70,71</sup>.
- ◆ Incremento de la presión intracraneal<sup>72</sup> por la propia endotoxina.
- ◆ Formación de microabscesos aunque este último mecanismo solo se ha podido constatar en estudios post-mortem sobre pacientes inmunocomprometidos o con enfermedad previa crónica subyacente<sup>73</sup>.

El grado de encefalopatía puede oscilar entre una ligera desorientación hasta un coma profundo. La presencia de focalidad sugiere que hay que buscar otro diagnóstico distinto al que nos ocupa.

De cualquier forma la encefalopatía séptica es un diagnóstico por exclusión ya que hay que descartar previamente situaciones de fallo de otros órganos que justifiquen el bajo nivel de conciencia tales como disfunción hepática, renal, osmolar<sup>74</sup>, hipoglicemia, déficit de tiamina, o incluso la presencia de fármacos hipnóticos o sedantes cuyo metabolismo pueda estar enlentecido por la disfunción del órgano donde se metabolice, siendo el ejemplo más frecuente en nuestras Unidades el midazolam.

En los estados en que además hay bacteriemia, la siembra de gérmenes sobre los *vasa vasorum* puede llevar al desarrollo de aneurismas micóticos que a su vez pueden producir hemorragias subaracnoideas o intracerebrales que pueden manifestarse hasta un año después del cuadro séptico. Si esto no se

produce, la recuperación funcional del SNC suele ser la norma si el paciente sobrevive.

### I. C.- DEBILIDAD NEUROMUSCULAR EN LA UCI.

La debilidad neuromuscular está considerada en la actualidad como una situación frecuente en los pacientes bajo gran agresión que sobreviven a la fase crítica de su enfermedad, siendo tradicionalmente juzgada como un signo de hipercatabolismo secundario a un trauma, una infección o una disfunción multiorgánica.

La incidencia de la debilidad neuromuscular en los pacientes críticos es desconocida, aunque es bastante probable que su aparición contribuya no sólo a una prolongación en los cuidados médicos en un segmento importante de esta población sino también como responsable de una morbilidad considerable y en ocasiones de un incremento de la mortalidad.

Las alteraciones neuromusculares pueden ser clasificadas en tres categorías:

- ◆ Miopatías.
- ◆ Alteraciones en la transmisión neuromuscular.
- ◆ Polineuropatía secundaria a la enfermedad crítica.

Las *miopatías*, presentes tras el ingreso en la UCI, suelen estar en relación con la sepsis. Aunque no se descarta que el uso de corticoesteroides y bloqueantes neuromusculares pueda estar en relación con la aparición de la miopatía. Los *defectos en la transmisión* son comúnmente relacionados con el uso de agentes bloqueantes neuromusculares durante un período prolongado

de tiempo. La *polineuropatía del paciente crítico (PPC)* esta asociada con la sepsis y el fallo multiorgánico.

El diagnóstico de estas alteraciones neuromusculares es difícil en los pacientes críticos ya que la exploración clínica en estos pacientes es de un valor muy limitado tal como se detalla más adelante. Las investigaciones neurofisiológicas deben ser llevadas a cabo cuando exista la sospecha clínica de polineuropatía mientras que la biopsia muscular plantea limitaciones aún cuando pudiera estar indicada en ausencia de patología neural.

No existe un tratamiento específico para las alteraciones neuromusculares, sin embargo, el conocimiento de su existencia es fundamental en el cuidado de los pacientes una vez superada la fase crítica de la enfermedad.

Las diversas causas de debilidad neuromuscular adquirida en UCI pueden resumirse en la Tabla I.

**TABLA I.- ALTERACIONES NEUROMUSCULARES EN LA UCI ASOCIADAS AL SIRS**

CONDICION	INCIDENCIA	MANIFESTACIONES CLINICAS	EMG	CPK	BIOPSIA MUSCULAR
PPC	Frecuente	Flaccidez de miembros y dificultad respiratoria	Degeneración axonal de fibras motoras y sensitivas	Casi normal	Atrofia y denervación
NEUROPATIA MOTORA	Frecuente con ag. Bloq. N-M	Igual	Degeneración axonal de fibras motoras	Casi normal	Denervación y atrofia
DEFECTO DE TRANSMISION NEUROMUSCULAR	Común con ag. Bloq. N-M	Igual	Estimulación nerviosa repetida anormal	Normal	Normal
MIOPATIA	Frec con Bloq. N-M, AG, Corticoides	Igual	Actividad espontánea anormal	Elevada	Pérdida central o filamentos gruesos
DESUSO	Frecuente	Pérdida masa muscular	Normal	Normal	Normal o atrofia fibras tipo 2
MIOPATIA NECROTIZ. DE CUIDADOS INTENSIVOS	Rara	Debilidad flácida Mioglobinuria	Actividad espontánea anormal	Muy elevada	Necrosis de fibra muscular

## I.C.1.-MIOPATÍAS.

La debilidad en los pacientes críticos puede desarrollarse tanto como resultado de alteraciones en la función del músculo como por alteraciones en su estructura del mismo. De acuerdo con las biopsias<sup>75</sup> y los estudios neurofisiológicos<sup>76</sup> la miopatía en los pacientes críticos ocurre con una frecuencia superior a la esperada. Existen tres tipos diferentes de miopatía las cuales a menudo son agrupadas bajo el término de miopatía aguda de la UC!:

- ◆ Miopatía no necrotizante difusa o Miopatía del Paciente Crítico.
- ◆ Miopatía con pérdida selectiva de filamentos gruesos de miosina o Miopatía de Filamento Grueso.
- ◆ Miopatía Necrotizante Aguda<sup>77</sup>.

Además se ha descrito una Miopatía Piogénica Diseminada producida como consecuencia de una siembra bacteriana metastásica sobre el músculo<sup>78,79</sup>.

Las miopatías son a menudo infradiagnosticadas en las unidades de cuidados intensivos y suelen pasar desapercibidas debido a que los hallazgos clínicos encontrados son muy similares a las de la PPC<sup>80</sup>, los estudios electromiográficos no son sensibles y las biopsias musculares son invasivas. Además, en los pacientes críticos puede coexistir, y a menudo ocurre, junto con la PPC, una miopatía que contribuye a la clínica de debilidad muscular<sup>81</sup>.

### I.C.1.a.- Miopatía del paciente crítico (MPC).

El diagnóstico clínico de la MPC es todo un reto por su similitud con la PPC, el hecho de que ambos aparezcan juntos aumenta aún más esta

dificultad<sup>75</sup>. La presencia de potenciales de acción nerviosa sensoriales normales con un potencial de acción muscular pequeño sugiere la presencia de una MPC<sup>77</sup>. El bloqueo y el enlentecimiento de la velocidad de conducción no suelen aparecer ni en la miopatía ni en la neuropatía. Estas alteraciones son generalmente moderadas<sup>82,83</sup>.

Las alteraciones histopatológicas incluyen una variación anormal en el tamaño de la fibra muscular, atrofia y angulación de fibras, internalización de núcleos, inclusiones vacuolares, degeneración grasa de las fibras musculares, fibrosis y necrosis aislada<sup>75,84</sup>. No hay signos inflamatorios al igual que ocurre en la PPC. Los niveles de creatininfosfoquinasa (CPK) son normales o ligeramente elevados en la mayoría de los casos<sup>75</sup>.

La situación que con más frecuencia predispone a la aparición de una MPC es una alteración respiratoria aguda como un síndrome de distrés respiratorio<sup>85, 86, 87</sup>, una neumonía o un asma grave junto con el uso de altas dosis de corticoesteroides intravenosos, bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) y aminoglucósidos<sup>87,88,89,90</sup>. Otros factores predisponentes incluyen el trasplante hepático<sup>91</sup> y pulmonar<sup>92,93</sup>, la insuficiencia hepática<sup>88,87</sup> y la acidosis<sup>86,93</sup>.

Aunque el concepto de MPC hipercatabólica no es universalmente aceptado, la mayoría de los investigadores coinciden en que el músculo debe ser dañado durante la enfermedad crítica por los mismos factores que producen el efecto del SIRS<sup>94</sup>.

Durante muchos años se propuso el papel patogénico de las citocinas<sup>95</sup>,<sup>96</sup> y del déficit de determinados sustratos<sup>97, 98</sup> aunque los mecanismos íntimos no eran bien comprendidos. Hoy día se ha identificado la influencia del sistema

de las citocinas sobre el metabolismo proteico del músculo esquelético<sup>99,100</sup>. La síntesis enzimática modulada por las citocinas y las acciones reguladoras de las hormonas anabólicas en el recambio proteico parecen responsables de al menos parte de la proteólisis que acontece en los pacientes sépticos.

#### I.C.1.b.- Miopatía de filamento grueso.

Otro grupo de pacientes puede desarrollar una forma de miopatía que consiste en la pérdida selectiva de filamentos de miosina. Con frecuencia estos pacientes han recibido corticoesteroides para el asma grave agudo o para un trasplante, solos o en combinación con altas dosis de BNMND<sup>92</sup> y aunque la coexistencia de una PPC tiene un efecto potenciador<sup>101</sup>, estos fármacos no son requisitos para el desarrollo de la miopatía<sup>102</sup>.

En el estudio histológico aparecen regiones focales donde la tinción con la reacción de la miosina-adenosina trifosfatasa es negativa. La visión de la pérdida focal o difusa de filamentos de miosina es apreciable en estudios de microscopía electrónica.

La patogénesis de este tipo de miopatía no está del todo aclarada. Los estudios experimentales y clínicos sugieren que tanto el bloqueo neuromuscular farmacológico o inmunológico como la inmovilización prolongada aumentan la sensibilidad del músculo a los efectos miopático de los corticoesteroides<sup>90</sup>. La expresión de receptores esteroideos está aumentada en músculos denervados haciendo a las miofibrillas más vulnerables a los corticoesteroides<sup>102</sup>. Una hipótesis es que factores primarios como los corticoesteroides o la sepsis junto con determinados factores "gatillo" como los bloqueantes neuromusculares o la denervación pueden inducir la miopatía<sup>103</sup>.

Sin embargo, algunos pacientes con miopatía de filamento grueso solo habían recibido una de estas sustancias<sup>85,89,104,105,106</sup> y otros no fueron expuestos a ningún agente<sup>107,108</sup> sugiriendo que factores como la sepsis por si misma puedan causar la miopatía.

Aunque la debilidad de estos pacientes se cree que es debida a la pérdida de proteínas contráctiles, se ha demostrado un compromiso en la excitabilidad de la membrana de la célula muscular en un alto porcentaje de pacientes con miopatía tetrapléjica aguda<sup>76,93</sup>. De hecho, los canales de sodio del músculo esquelético que regula la excitabilidad de la membrana pueden ser inactivados incluso por pequeñas reducciones en el potencial de reposo de la membrana<sup>109,110</sup>. *In vitro*, el TNF, uno de los principales mediadores de la sepsis disminuye el potencial de reposo<sup>111</sup>.

#### I.C.1.c.- Miopatía necrotizante aguda.

La miopatía necrotizante aguda es una complicación poco frecuente en los pacientes críticos consistiendo en una mionecrosis junto con vacuolización y fagocitosis de fibras musculares tras la administración de altas dosis de bloqueantes neuromusculares<sup>87</sup>.

En estos pacientes la CPK suele estar elevada aunque no necesariamente. Un pequeño número de pacientes puede progresar a una franca rabdomiolisis<sup>112</sup>.

Los pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de miopatía son generalmente diferentes de aquellos que desarrollan una polineuropatía del paciente crítico ya que la mayoría de estos enfermos no sufren sepsis ni SDMO<sup>113</sup>.

La etiología puede ser variada, así puede ser desencadenada por un trauma, una infección, ingestión de tóxicos o una sobredosis. En un estudio prospectivo<sup>114</sup> se encontró una CPK elevada en el 76% de 25 pacientes que recibieron ventilación mecánica (VM) tras un ataque grave de asma junto con altas dosis de corticoesteroides. También algunos pacientes críticos han desarrollado mionecrosis después de la administración de altas dosis de BNMND<sup>87</sup>.

#### I.C.1.d.- Diagnóstico.

Los estudios electrofisiológicos y serológicos no tienen la suficiente sensibilidad para el diagnóstico de las miopatías que aparecen en los pacientes críticos. Los niveles de CPK pueden ser normales en muchos de ellos aún a pesar de mostrar una biopsia patológica<sup>75,115</sup>.

La electromiografía con aguja tiene poca utilidad para diferenciar la miopatía de la polineuropatía ya que se obtienen un número insuficiente de unidades motoras. La presencia de actividad espontánea en el electromiograma (EMG) puede sugerir un origen neurogénico cuando realmente lo que presenta es una miopatía. Se ha sugerido que la estimulación eléctrica directa del músculo y el cálculo de la amplitud del potencial de acción evocado en el nervio y el músculo es útil para la detección de la miopatía<sup>76</sup>.

La biopsia muscular es el método diagnóstico de elección para la detección de alteraciones estructurales<sup>77</sup> pero al ser invasiva no puede ser reproducida con facilidad.



La estimulación eléctrica directa sobre el músculo y la biopsia muscular pueden ser realizadas en la UCI en un paciente con debilidad muscular grave no atribuible a una PPC.

#### I.C.1.e.- Tratamiento y pronóstico:

No existe una terapia específica hasta el momento. La mayoría de los autores coinciden en evitar infusiones prolongadas de BNMND sobre todo si se administran corticoesteroides al mismo tiempo. Cuando sean requeridos los BNMND la sobredosis ha de ser prevenida administrándolos día a día, utilizando un estimulador de nervio periférico y comprobando la función muscular<sup>116,117,118,119</sup>. Los pacientes con dificultad en la eliminación de estos fármacos deben ser especialmente vigilados con mediciones de CPK seriadas y estudios electrofisiológicos repetidos<sup>77</sup>.

El pronóstico de la MPC depende de la gravedad de la enfermedad de base y de la edad del paciente. Pacientes jóvenes con *status* asmático pueden tener una recuperación completa en 2-3 meses<sup>88,90</sup>.

#### I.C.2.-ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR SECUNDARIA A FÁRMACOS.

Los sedantes, analgésicos y los relajantes musculares están entre los fármacos que con más frecuencia se emplean en la UCI. Su principal función radica en la disminución de la ansiedad y el dolor (sedantes y analgésicos) y en facilitar una mejor adaptación a la ventilación mecánica (bloqueantes neuromusculares no-despolarizantes). A pesar de su uso tan extendido, estos agentes son en su mayoría empleados de una forma inapropiada.

Aproximadamente el 10% de los pacientes ingresados en la UCI van a requerir un bloqueo neuromuscular durante más de 24 horas<sup>120,121</sup>. A pesar de ello, algunos efectos secundarios asociados al bloqueo neuromuscular están propiciando una disminución en su uso.

Existen dos tipos de bloqueantes, los despolarizantes causan una activación prolongada de los receptores de acetilcolina que los hace inútiles para la transmisión neuromuscular mientras que los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) compiten con la acetilcolina bloqueando la transmisión al retrasar la despolarización. Estos últimos se emplean para prolongar el bloqueo neuromuscular. Actualmente se utilizan sobre todo los de tipo aminoesteroides (pancuronio y vecuronio).

Como consecuencia de la mejora, en las dos últimas décadas, del manejo de los pacientes críticos, especialmente en pacientes con afectación multiorgánica, la ventilación mecánica se ha prolongado por períodos de tiempo aún mayores lo cual ha propiciado que sea necesaria la administración de BNMND por períodos de tiempo superiores.

El empleo de los BNMND esta asociado a problemas como es la parálisis prolongada. El primer artículo que relacionó a los relajantes musculares con la debilidad muscular<sup>122</sup> fue en 12 pacientes que desarrollaron esta complicación después de la VM y tras la administración intermitente de pancuronio.

Inicialmente, se informó que esta complicación aparecía en pacientes que recibía BNMND de larga duración como el pancuronio pero la frecuencia de aparición no se redujo con la introducción de BNMND de mediana duración como el vecuronio o el atracurio<sup>124</sup>. Un bloqueo neuromuscular prolongado tras

una administración de vecuronio ha sido demostrado en pacientes con insuficiencia hepática o renal<sup>123,124,125</sup>, la acumulación de metabolitos puede explicar la prolongación de los efectos de estos bloqueantes neuromusculares<sup>126,127</sup>. Debido a que el vecuronio es en un primer paso metabolizado por el hígado, la asociación con la insuficiencia renal es en cierto modo sorprendente pero resulta del retraso en la eliminación de sus metabolitos activos. Niveles elevados de magnesio, el 3-desacetilvecuronio y el sexo femenino se han relacionado con bloqueos neuromusculares prolongados en pacientes con insuficiencia renal<sup>125</sup>.

La importancia y potencial letalidad de esta complicación esta subestimada a pesar del amplio uso de los BNMND. Esta aparece hasta en el 20% de los pacientes una vez que se ha suspendido el fármaco, siendo la complicación más importante.

Las causas de esta debilidad incluyen un déficit en la acetilcolinesterasa plasmática, atrofia muscular, alteraciones histológicas resultado de la denervación farmacológica secundaria a los BNMND, parálisis residual prolongada debido al bloqueo así como polineuropatía y miopatía que requieren soporte ventilatorio muy prolongado por lo que la aparición de esta complicación determina estancias mayores en la UCI, fallos en la desconexión del ventilador y un período de recuperación de la debilidad que puede durar incluso meses. De cualquier forma para algunos el origen sea el tratamiento con estos relajantes musculares aunque probablemente el uso de dosis excesivas o combinaciones irracionales de relajantes musculares<sup>128</sup>.

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de la PPC, el bloqueo prolongado ha de ser considerado en todo paciente que permanece débil tras

la suspensión en la administración de BNMND. Es fácilmente detectable a través de estudios de conducción nerviosa con estimulaciones repetitivas donde se puede apreciar un decremento en la amplitud de los PACM. La biopsia muscular puede mostrar atrofia neurogénica si bien en algunos aparece necrosis de fibras.

Diferentes técnicas han sido propuestas para disminuir la frecuencia de aparición de parálisis prolongada tras el empleo de BNMND. Lo más importante es valorar los riesgos de una parálisis prolongada con respecto a los beneficios del uso de BNMND<sup>129</sup>. El manejo de los problemas de ventilación puede ser mejorado con un uso más apropiado de los fármacos<sup>129,130</sup>. Se ha sugerido que el empleo de BNMND puede ser limitado a determinadas circunstancias tales como a aquellos pacientes que requieran ventilación con relación inspiración:espiración invertida<sup>131</sup>.

Otra complicación resultante del empleo de estos fármacos es la resistencia que aparece debido al constante bloqueo de los receptores de acetilcolina, esta complicación se produce como consecuencia de la disregulación en el número de receptores lo cual contribuye a un incremento sustancial en los requerimientos de relajantes musculares. Dodson et al<sup>132</sup> demostró que existe una relación muy importante entre el número de receptores de acetilcolina y las necesidades de relajantes musculares en aquellos pacientes que desarrollan resistencia a estos fármacos.

Su empleo también ha sido asociado con una neuropatía axonal motora como es la polineuropatía del paciente crítico (PPC), aunque como expondremos más adelante esta cuestión no está del todo clara ya que está demostrado que ni la sepsis y ni el SDMO, factores íntimamente relacionados

con la PPC, producen por sí mismos alteraciones a nivel de la transmisión nerviosa<sup>79</sup>.

Un importante número de artículos sugiere que el empleo concomitante de BNMND y corticoesteroides y la falta de monitorización causaría una miopatía grave<sup>90,114,116</sup>. Se ha descrito que en pacientes con status asmático tratados con estos fármacos aparece una alteración grave en la función muscular hasta en un 50% que requiere hospitalización y rehabilitación prolongada<sup>118,133</sup>. Esta miopatía se caracteriza por una parálisis persistente, una elevación de la CPK y una electromiografía que presenta unidades motoras anormales con velocidades de conducción dentro de los límites de la normalidad. Las biopsias musculares muestran necrosis, atrofia de fibras tipo I y II y vacuolización. Particularmente notables son los estudios que muestran a pacientes asmáticos sanos que permanecen tetrapléjicos días o semanas tras el tratamiento simultáneo con corticoesteroides y relajantes musculares para la insuficiencia respiratoria aguda<sup>134,135,136</sup>. Un estudio prospectivo<sup>122</sup>, encontró niveles plasmáticos de CPK elevados en el 76% de los pacientes que fueron mecánicamente ventilados por asma grave, de los 19 pacientes 9 mostraron una miopatía evidente.

Existen una serie de medidas encaminadas a disminuir la presencia de la debilidad neuromuscular secundaria a fármacos, se ha sugerido que la dosis de BNMND debe basarse en la estimulación de nervios periféricos en tren-de-cuatro<sup>137</sup>. Hoyt et al<sup>138</sup> en un trabajo sugiere que el tren-de-cuatro elimina el exceso de bloqueo neuromuscular. Sin embargo, permanece aún por aclarar la cuestión en torno a como se afecta la transmisión neuromuscular en los pacientes críticos sometidos a la administración de estos fármacos. Parece ser

que en los estudios en los que se llevó a cabo la monitorización neuromuscular, un bloqueo parcial de un 80-90% en combinación con una adecuada sedación y analgesia proporcionaría unas condiciones clínicas óptimas para el control de la ventilación mecánica sin complicaciones de parálisis prolongada. No obstante, los efectos de la monitorización neuromuscular con el tren-de cuatro en el ajuste de las dosis de BNMND y su impacto en el desarrollo de las alteraciones neuromusculares ha sido estudiado en poblaciones de pacientes relativamente pequeñas, siendo por lo tanto los resultados de la monitorización neuromuscular en la UCI controvertidos<sup>139</sup>. Otros autores proponen que la administración discontinua de bloqueantes neuromusculares puede ser útil<sup>140</sup> por lo que algunos clínicos sugieren una administración de dosis intermitentes de BNMND en vez de una terapia de infusión continua<sup>141</sup>.

El pronóstico en los pacientes que sobreviven a la enfermedad de base es bueno aunque la recuperación completa requiere de al menos 2-3 semanas y aún así algunos pacientes presentan una debilidad muscular residual durante 3-6 meses.

### I.C.3.-POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO (PPC):

La PPC es la complicación neuromuscular más frecuente y mejor estudiada en la UCI<sup>142</sup>. Fue descrita inicialmente por Bolton y colaboradores<sup>80</sup> a mediados de los años 80, aunque otros grupos lo habían comunicado casi simultáneamente<sup>143, 144</sup>, como una polineuropatía sensitivomotora que aparecía en pacientes críticos que desarrollaban una sepsis y un síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO). En estos pacientes llamó poderosamente la atención la

debilidad generalizada que mostraban y la dificultad que presentaban en la desconexión del respirador una vez superado el proceso séptico<sup>80</sup>.

Posteriores estudios confirmaron que esta nueva entidad era una responsable importante en la dificultad de desconexión del ventilador<sup>145</sup>. Casi simultáneamente a la descripción de la PPC otro grupo comunicó casos similares si bien estos pacientes habían recibido bromuro de pancuronio durante 6 o más días y además desarrollaron en algún momento de su evolución una sepsis<sup>129</sup>.

Electrofisiológicamente la PPC se caracteriza por una degeneración axonal aguda primaria de fibras motoras y sensitivas con atrofia por denervación de los músculos esqueléticos<sup>81</sup> y una ausencia de signos inflamatorios<sup>79</sup>.

Clínicamente se manifiesta con debilidad flácida generalizada, hipo o arreflexia siendo a menudo la dificultad en la desconexión de la ventilación mecánica el signo que alerta al clínico de su presencia<sup>146</sup>.

#### I.C.3.a.- Incidencia.

Su incidencia no es bien conocida y se estima que se encuentra entre un 50-70% dependiendo del subgrupo que sea estudiado y del momento de realización del estudio<sup>97,134,147</sup>. De hecho, en un estudio prospectivo sobre las complicaciones neurológicas en los pacientes críticos no se encontró ningún caso de PPC lo cual lo atribuyeron los autores a la corta estancia de los enfermos evaluados<sup>148</sup>. El desarrollo de la PPC se presenta con incidencias muy similares tanto en hombres como en mujeres<sup>149</sup>.

Leitjen et al<sup>150</sup> estudió a 38 pacientes que se encontraban en ventilación mecánica durante más de siete días. Los estudios electrofisiológicos revelaron que 18 de ellos sufrían esta complicación (una incidencia del 50%), y en estos pacientes con PPC, existía un incremento en la incidencia del SDMO así como un aumento en el tiempo de conexión al ventilador. Aunque, se estableció que podía aparecer hasta en el 70% de los pacientes sépticos que desarrollaban un SDMO posteriormente se constató que sólo en la mitad de ellos se manifestaba clínicamente<sup>97</sup>.

La gravedad de la enfermedad de base, la encefalopatía secundaria al fracaso orgánico, la sedación, el uso de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) y la ventilación mecánica (VM) determinan que sea complicado identificar el inicio de esta complicación. A pesar de ello, se admite que la incidencia de esta complicación aumenta de forma paralela al número de órganos afectados y a la rapidez con la que se instaura el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)<sup>150</sup>. Sin embargo, parece que como consecuencia de un mayor conocimiento de la misma su incidencia esta siendo superior en los últimos años<sup>151</sup>. Por lo tanto, como al menos el 50% de los pacientes ingresados en unidades médico-quirúrgicas de cuidados críticos sufre este síndrome<sup>106</sup>, la PPC debe ser reconocida como una causa particularmente frecuente de alteración neuromuscular. No obstante, en un estudio retrospectivo<sup>152</sup> la PPC no fue la causa más frecuente de debilidad en la UCI, se estudiaron a 92 pacientes en los cuales la incidencia de debilidad neuromuscular fue del 28%, y se encontró como causa más frecuente de dicha debilidad a la miopatía (42%) siendo la siguiente entidad más común la PPC (13%).



Para evaluar esta incidencia hemos de tener cuenta que muchos casos de PPC pueden pasar desapercibidos a la exploración clínica siendo posteriormente diagnosticados si se lleva a cabo un detallado estudio neurofisiológico. Esta divergencia la puso de manifiesto Berek et al <sup>147</sup> en un grupo de 22 pacientes críticos a los cuales estudio inicialmente en la UCI a los 14-28 días y posteriormente al alta de la misma a los 2-3 meses. El estudio electrofisiológico se realizó mediante electromiografía (EMG) midiendo la conducción nerviosa sensorial antidrómica y conducción motora ortodrómica en al menos tres de cinco músculos de las extremidades. El estado clínico de los pacientes fue evaluado utilizando una escala de incapacidad funcional de 0 a 4 y empleando para el diagnóstico de PPC los criterios de Bolton<sup>80</sup> y de Zochodne<sup>83</sup>. La degeneración axonal aguda se establecía cuando los potenciales de fibrilación y las ondas positivas se detectaban en al menos dos áreas de más de un músculo. En este estudio, al realizar la primera evaluación tomando exclusivamente datos clínicos se diagnosticó la PPC en 9 pacientes mientras que 18 pacientes mostraban esta complicación cuando se realizaban estudios neurofisiológicos. De igual modo, a los 2-3 meses, 7 pacientes presentaban criterios clínicos de PPC aunque 11 fueron diagnosticados de acuerdo a los hallazgos electrofisiológicos. Por tanto concluyeron que el estudio electrofisiológico es superior a una detallada exploración clínica para diagnosticar esta complicación neurológica. Esta discrepancia se confirmó cuando en otro estudio prospectivo solo el 50% de los casos de PPC diagnosticados tras un estudio neurofisiológico se habían llegado a identificar durante el transcurso del examen clínico<sup>97</sup>. Esta discordancia clínico-instrumental en la frecuencia de detección de la presencia de la PPC se

justifica por la dificultad que estos pacientes presentan para colaborar al estar habitualmente sometidos a una profunda sedo-analgesia.

Este proceso afecta predominantemente a personas adultas, no obstante, no ha sido descrito únicamente en adultos ya que aunque el SDMO de origen séptico es menos frecuente en pacientes pediátricos, algunos cuadros de PPC han sido diagnosticados en lactantes y niños <sup>153, 154,155, 156</sup>. No obstante parece que la PPC aparece con una frecuencia superior en las UCIs pediátricas de lo que anteriormente se pensaba<sup>157</sup>.

Para añadir confusión al conocimiento de esta entidad se ha descrito un síndrome neurológico atípico similar a la PPC caracterizado por una reducción marcada de la actividad motora y una afectación sensorial mínima en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda<sup>158</sup> y en pacientes quirúrgicos con evidencia de sepsis que requirieron VM prolongada<sup>159</sup>. A esta variante de la PPC se le ha denominado neuropatía de la insuficiencia respiratoria aguda.

#### I.C.3.b.- Etiopatogenia.

La asociación sepsis-PPC quedó claramente establecida desde que Bolton et al describió por primera vez el cuadro. En dicho estudio<sup>80</sup> este autor describió a cinco pacientes con evidencia neurofisiológica de una polineuropatía axonal con antecedentes todos ellos de sepsis y SDMO.

Estudios más recientes confirman esta relación concluyendo que pacientes con sepsis, SDMO y con una estancia en la UCI superior a una semana presentan un alto riesgo de desarrollar una PPC<sup>160</sup>. En este sentido Leitjen et al<sup>150</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre 38 pacientes en el cual asociaba de una forma directa a la PPC con la disfunción multiorgánica.

La PPC no se desarrollaba en los pacientes sin SDMO y la probabilidad de padecer esta complicación se incrementaba con la gravedad y el número de órganos afectados. Esto apoya la idea de que el sistema nervioso periférico no es más que otro objetivo dentro del daño que supone un fracaso multiorgánico.

Todos los pacientes presentaban inestabilidad cardiovascular si bien no todos los que desarrollaron la PPC eran pacientes sépticos, la PPC parecía estar más relacionada con el fracaso renal y hematopoyético.

Los factores etiológicos asociados al desarrollo de la PPC son desconocidos, pues hasta la fecha no se han hallado trastornos metabólicos o factores tóxicos que de forma convincente la expliquen<sup>83, 149</sup>.

En este sentido hay que citar por su importancia el estudio, realizado por Zochodne et al<sup>83</sup> donde estudiaron 19 pacientes críticos sépticos con un SDMO y PPC (17 de ellos diagnosticados por electrofisiología y 2 en el estudio post-mortem). Estos autores establecieron que no existía ningún factor tóxico, nutricional o metabólico responsable de la génesis de esta complicación.

Aunque inicialmente se pensó que los aminoglucósidos, agentes potencialmente neurotóxicos, estaban implicados en el desarrollo de esta complicación en este estudio, sin embargo, no siempre fueron administrados a los pacientes a los que posteriormente se le diagnosticó la PPC. Aunque los niveles de estos antibióticos estuvieron en ocasiones levemente elevados sólo 1 de los 19 pacientes desarrolló una franca ototoxicidad, además los niveles séricos de estos fármacos no se correlacionaron en ningún momento con la gravedad de la PPC. Sin embargo, Leijten et al<sup>161</sup> concluye que de acuerdo a los resultados de su estudio existe una relación entre la administración de aminoglucósidos intravenosos y la PPC pudiendo ser esta relación o bien

directa o indirecta<sup>162</sup> aunque tampoco descarta la idea de que el uso intravenoso de los aminoglucósidos pueda ser otro modo de expresión de la severidad del SDMO y de la sepsis.

Otra hipótesis que tuvo en consideración Zochodne<sup>83</sup> fue el que la presencia de algún tipo de déficit nutricional específico fuera el responsable de la aparición de la PPC, esto perdió credibilidad ya que a todos los pacientes se le administró soporte nutricional balanceado con nutrición parenteral total (NPT) que incluía vitamina B, cromo, vitamina E y ácido linolénico.

Los niveles de albúmina sérica y el recuento de linfocitos en sangre periférica aparecían reducidos lo cual sugería una depleción nutricional no específica que puede encontrarse en cualquier proceso de agresión prolongada. Aún así, carencias nutricionales específicas secundarias a una proteólisis muscular aumentada como por ejemplo el déficit de glutamina<sup>163</sup> o los factores de crecimiento tipo insulina descritos en pacientes sépticos hasta en los cuatro primeros días del inicio de la VM no pueden ser completamente descartados.

La hipofosfatemia se relacionó con la polineuropatía y fallo en la desconexión del ventilador, no obstante los pacientes en este estudio no presentaron niveles reducidos de fosfato.

La hiperglucemia, en este estudio, fue atribuida a la intolerancia hidrocarbonada que se suele encontrar en la sepsis más que a una diabetes mellitus.

En estos pacientes también se realizó un minucioso examen de otras alteraciones metabólicas que pudieran estar de alguna manera facilitando e incluso provocando el desarrollo de la PPC. Así, se midieron niveles urinarios

de porfobilinógeno, niveles de folato en plasma, niveles de folato en eritrocitos, vitamina B<sub>12</sub> sérica, niveles de plomo en suero y en orina, zinc, y arsénico situándose todas estas determinaciones dentro del rango de la normalidad.

Además de las determinaciones anteriores, se estudió el líquido cefalorraquídeo (LCR) en 11 de los pacientes. Tres presentaron unos niveles de proteínas moderadamente elevados, uno presentó 12 células mononucleares/mm<sup>3</sup> cifra que al cabo de cuatro semanas se vio reducida a 1 célula/mm<sup>3</sup> mientras que el resto tenía el estudio del LCR completamente normal. En tres pacientes se estudió la presencia de bandas oligoclonales de IgG con resultados negativos.

Por otra parte concluyó que los siguientes factores no presentaban correlación con la polineuropatía, estos eran: edad, sexo, germen aislado, títulos de virus e hipotensión arterial.

De igual modo hay que mencionar el trabajo de Witt et al<sup>97</sup> quien llevó a cabo un estudio prospectivo en 43 pacientes críticos con el objetivo de determinar el número de variables que podrían desencadenar la PPC. La evaluación neurológica y electrofisiológica inicial se llevó a cabo en el momento en el que se identificó la aparición de los criterios de inclusión del estudio, con una media de 20 días (rango de 5 a 89) después de su ingreso en la unidad. Se realizó un seguimiento a los 30 días, a los tres y a los seis meses en los pacientes que sobrevivieron al episodio crítico. En el análisis multivariante se observó una relación significativa entre los días de estancia en la UCI, los niveles séricos de glucosa y la albúmina en suero, de manera que la función del nervio periférico en los pacientes con sepsis empeoraba a medida que aumentaba la estancia en la unidad y se hacía más evidente la

hipoalbuminemia y la hiperglucemia. A pesar de ello este autor considera que estos factores son, más que factores etiológicos, marcadores de la gravedad del proceso.

Hoy en día, y una vez descartados factores carenciales tan prevalentes en los pacientes críticos donde es habitual estar sometidos a nutrición artificial prolongada, se reitera una vez más que el único hecho constatado hasta este momento es que existe una clara relación entre la sepsis, SDMO y la PPC. La hipótesis más aceptada propone que el desequilibrio en la perfusión sanguínea en los nervios periféricos, secundaria al SDMO, podría determinar un incremento en la permeabilidad capilar a nivel de los *vasa vasorum* que permitiría a substratos y/o moléculas neurotóxicos pasar con facilidad a través de la barrera hemato-nerviosa y causar un daño a nivel axonal<sup>150,164</sup>. Bolton<sup>79</sup> afirma que la presencia de la sepsis y el SDMO provoca la aparición de profundas alteraciones en la microcirculación lo cual afecta no solo a los sistemas de órganos sino también al sistema nervioso central y periférico. Los vasos sanguíneos pierden su autorregulación<sup>165</sup>. En este contexto, la aparición de mediadores inflamatorios y de determinados tóxicos cobran relevancia como inductores del daño neuronal además, las citocinas, liberadas en la sepsis manifiestan propiedades tipo histamina pudiendo incrementar la permeabilidad microvascular<sup>83</sup>. El edema endoneural resultante puede inducir una hipoxia por el incremento en la distancia intercapilar y por medio de otros mecanismos aún por esclarecer. El consiguiente déficit energético determinaría una degeneración axonal primaria sobretodo de predominio distal. Es posible que las citocinas por sí misma puedan tener un efecto tóxico directo sobre los

nervios periféricos, aunque tales efectos no han sido demostrados ni en laboratorio ni en humanos.

No obstante sí está demostrado que el TNF disminuye el potencial de membrana de reposo en las fibras de músculo esquelético *in vitro*<sup>166</sup> al mismo tiempo que induce la proteólisis en animales<sup>167</sup>. Aún así, Verheul et al<sup>168</sup> no encontró elevaciones significativas de  $\alpha$ -TNF e IL-6 en los pacientes con PPC comparándolos con los controles. Como consecuencia de todo ello, la identificación de los factores de riesgo para la PPC es esencial y debería conducir a la aplicación de otras estrategias que tengan como objetivo la prevención de esta complicación. Con esta hipótesis y en el contexto de la disfunción de órganos, se piensa que el axón es, dentro de la cascada fisiopatológica que supone la aparición de un SDMO, una diana más y que por lo tanto su afectación no sería específica sino que sería una complicación neurológica que traduciría la afectación del sistema nervioso dentro del desarrollo de los diferentes fracasos de órganos. No obstante no parece imprescindible que la presencia de PPC sea una afectación tardía dentro del SDMO ya que se ha demostrado que la PPC también puede aparecer en pacientes que no cumplen los criterios convencionales de sepsis<sup>146</sup> y en pacientes que presentan insuficiencia de un solo órgano<sup>169</sup>.

Las alteraciones motoras en la electromiografía, tales como una reducción en el potencial de acción del componente muscular (PACM) y la actividad espontánea anormal han sido de la misma manera relacionadas con el SDMO y la sepsis<sup>146, 147, 170</sup>.

Actualmente pierden por tanto protagonismo la hipótesis de que fueran fármacos tales como los BNMND, los corticoesteroides o los aminoglucósidos

entre otros, los que la desencadenaran, esto no descarta el hecho de que los bloqueantes neuromusculares sean intrínsecamente neurotóxicos y puedan producir una polineuropatía *per se* con las mismas características de la PPC excepto por la ausencia de afectación sensorial<sup>80,171, 172</sup>.

La literatura actual indica que el vecuronio ha sido el BNMND más comúnmente asociado con la polineuropatía axonal motora y la miopatía, siendo en ambos casos reversibles tras la supresión de dicho fármaco. La mayoría de los autores coinciden con Appadu et al<sup>173</sup> en que debido a los posibles efectos tóxicos, estos fármacos deberían ser usados por un período menor de tiempo y en unas dosis lo más bajas posible. Aún así no existen aún pruebas que demuestren de una manera clara la toxicidad de estos fármacos. Por contra, estudios previos<sup>97,147</sup> no han mostrado relación entre el uso de BNMND y la incidencia de la PPC aunque en estos trabajos dichos fármacos fueron empleados rara vez y en muy bajas dosis en pacientes críticos que posteriormente desarrollaron la PPC. Mientras que se llevan a cabo más estudios prospectivos respecto a este hecho, es probable que los BNMND y los corticoesteroides pueden por sí solos o en combinación tener efectos tóxicos sobre el músculo y el nervio periférico. Además y como se ha puesto de manifiesto en otros trabajos es muy probable que todas estas sustancias tóxicas o sus metabolitos, podrían aumentar, en el contexto de una sepsis y un SDMO, su entrada tanto en el nervio periférico como en el músculo<sup>174</sup> y por lo tanto prolongar durante un período de tiempo aún mayor el bloqueo neuromuscular.

A pesar de todo ello, estos fármacos no son indispensables para el desarrollo de la polineuropatía y su uso refleja más bien la severidad de la



enfermedad<sup>134</sup>. Sin embargo, puede que no sea posible el estudio de este hecho debido al progresivo desuso de los bloqueantes neuromusculares en las unidades de Cuidados Intensivos a causa de la ya citada neurotoxicidad intrínseca de estos fármacos.

Entre otros factores que han sido implicados como posible agentes etiopatogénicos se ha postulado<sup>97</sup> que la hiperglucemia podría causar hipoxia endoneural del mismo modo que la hipoalbuminemia produciría un edema endoneural y todo ello conduciría a una disfunción axonal. Las alteraciones en la glicolisis y el consecuente daño en el transporte axonal han sido reproducidas con neurotoxinas de forma experimental demostrándose que la prolongación de estas alteraciones provoca una degeneración axonal<sup>175</sup>.

Se ha debatido sobre el papel de la NPT como responsable del desarrollo de la PPC. Waldhausen et al<sup>176</sup> sostiene que en sus enfermos aparecía la PPC durante la nutrición artificial y que cuando cesaba dicha nutrición las funciones neurológicas de sus pacientes mejoraban, disminuyendo la temperatura y previniendo la aparición del SDMO. No obstante, otros autores<sup>177, 178</sup> proponen que si bien no puede descartarse a la NPT como un factor involucrado en la etiopatogenia de la PPC, no encontraron evidencias de que la nutrición parenteral fuera la causa única de esta complicación neurológica.

Asimismo, algunas series cortas han responsabilizado de esta complicación a otros factores tan diversos como los cambios en la osmolaridad e hiperalimentación<sup>179</sup>, hiperpirexia<sup>180</sup> y tóxicos circulantes de bajo peso molecular<sup>181</sup> si bien ninguno de ellos ha sido confirmado en series amplias.

### I.C.3.c.-Características clínicas.

La forma de presentación de la PPC es una tetraparesia o tetraplejía con dificultad en la desconexión del respirador, siendo una causa propuesta y constatada de prolongación de la VM<sup>146</sup>.

Cuando la PPC es la responsable de este retraso aparece una respiración espontánea típicamente rápida y débil que además se asocia a un aumento de la presión arterial de CO<sub>2</sub><sup>79</sup>.

Los signos más precoces de que el paciente ha desarrollado una disfunción neuromuscular significativa son con mayor frecuencia una disminución en la movilidad de las extremidades y/o una prolongación en el tiempo de dependencia de la VM. Un hecho también controvertido es la prolongación en el tiempo de desconexión de la VM ya que aunque existen trabajos que ponen en evidencia esta relación entre la PPC y la prolongación del tiempo de ventilación mecánica, recientes publicaciones nos hablan de otros factores a tener en cuenta a la hora de valorar el porqué de esta prolongación, así, se habla de posibles alteraciones musculares<sup>82,84</sup>, encefalopatía<sup>129</sup>, efectos de la medicación (vecuronio<sup>123</sup>, midazolam<sup>182</sup>, corticoesteroides<sup>90</sup>, aminoglucósidos<sup>162</sup> y la hipofosfatemia<sup>183</sup>) como factores que influyen en la prolongación de la desconexión.

Bolton et al<sup>129</sup> estudió a 29 pacientes en su unidad que presentaron dificultad en la desconexión del ventilador, de ellos en 28 se demostraron problemas de carácter neuromuscular. No todos los estudios demuestran de forma clara el efecto de la PPC en esta demora de la desconexión del ventilador<sup>134</sup> siendo esta situación aún más complicada de valorar dado que estos pacientes están en una situación crítica. Spitzer et al<sup>84</sup> estudió a 21

pacientes que presentaron dificultad en la retirada de la VM tras haber mejorado de su enfermedad de base, 13 de ellos (62%) tenían alteraciones neuromusculares que era la causa principal de sus problemas ventilatorios y sólo 7 de esos trece presentaban una PPC. En un estudio prospectivo se demostró la correlación que existe entre la dificultad y prolongación en el tiempo del destete y la denervación de los músculos inspiratorios incluido el diafragma que también se ve afectado en la PPC<sup>184</sup> siendo por ello muy importante la realización de estudios de conducción a nivel del nervio frénico para establecer que la dificultad en la retirada de la VM es de hecho debida a la PPC<sup>185</sup>. Respecto a este tema conviene resaltar el trabajo de Zifko et al<sup>186</sup> quien en un estudio retrospectivo utilizando estudios clínicos, electrofisiológicos y morfológicos no encontró diferencias significativas entre el tiempo de ventilación y formas de PPC moderadas y graves. El análisis de su estudio no puso de manifiesto relación entre las anomalías electrofisiológicas con la estancia en UCI o la duración de la ventilación. En el trabajo realizado por Maher et al<sup>184</sup> empleó estudios electrofisiológicos de nervios de las extremidades y del nervio frénico así como EMG con aguja del diafragma y concluyó que cuanto más grave era la neuropatía, mayor tiempo de ventilación requería si bien los resultados no fueron estadísticamente significativos. En los estudios prospectivos de Spitzer et al<sup>84</sup> y Leitjen et al<sup>150</sup> los estudios electrofisiológicos de las extremidades establecieron como causa de la prolongación en la ventilación a un origen neuromuscular en aproximadamente el 50% de los casos.

La estimulación dolorosa profunda de una extremidad distal puede revelar una debilidad simétrica, especialmente en miembros inferiores.

El nervio facial permanece inalterado<sup>129</sup> así como la musculatura extraocular, lo cual puede ayudar a diferenciarlo de los efectos producidos por el uso prolongado de los BNMND.

Los reflejos osteotendinosos suelen estar abolidos si bien podemos hallarlos reducidos e incluso normales<sup>187</sup>.

Con respecto a la presentación clínica de la PPC hay que hacer mención al trabajo realizado por Zifko et al<sup>186</sup> en el cual estudió a 62 pacientes con las siguientes manifestaciones clínicas: más de 2/3 de ellos presentaban alguna evidencia de encefalopatía, cuyo origen era posiblemente de origen séptico aunque en algunos pacientes el efecto de los fármacos sedantes y narcóticos no pudieron ser descartados. Esta encefalopatía probablemente contribuyó a la debilidad observada en miembros así como a la dificultad en la desconexión del ventilador. La pérdida muscular se observó en 1/3 de los pacientes, pero la debilidad muscular estaba presente en el 95% de ellos con una distribución simétrica entre los músculos distales y proximales. La pérdida sensorial distal apareció en el 27% de los pacientes probablemente debido a dificultades en la evaluación sensorial en la UCI así como por el predominio de la afectación motora tal y como fue demostrado electrofisiológicamente. Los reflejos tendinosos profundos estaban reducidos o ausentes en el 95%, pero debido a las dificultades para distinguir reflejos tendinosos normales de los reducidos, este hecho puede ser un signo clínico irrelevante a menos que los reflejos profundos estén presentes en ambas rodillas y tobillos lo cual sólo ocurría en la mitad de los pacientes. En esto coincide con Hund et al<sup>187</sup> quién también observó que los reflejos tendinosos profundos podían ser normales aún en presencia de una PPC diagnosticada por electrofisiología. Estas dificultades en

la evaluación de estos pacientes pueden explicar la variedad de descripciones en los hallazgos clínicos como pone de manifiesto Leitjen et al<sup>188</sup>, para este autor, la mayoría de los hallazgos séricos están en relación con la situación general de paciente reflejando una situación de hipermetabolismo, fallo renal, hepático, SIRS y los efectos producidos por la VM.

Los pacientes con una debilidad clínica aparente no muestran niveles superiores de factor de necrosis tumoral (TNF) que los pacientes control sin debilidad muscular<sup>168</sup>.

Los hallazgos en el suero no han revelado anormalidades llamativas en la PPC. La mayoría de los estudios muestran valores de creatininfosfoquinasa (CPK) dentro de los límites de la normalidad<sup>147</sup> si bien en un estudio<sup>97</sup> la única variable que mostró un descenso significativo fue la CPK sérica.

### I.E.3.- Diagnóstico.

La complejidad del paciente crítico determina que el diagnóstico preciso de esta complicación sea muy difícil. Como hemos descrito anteriormente ni su fisiopatología ni su etiología están aún del todo aclarados y su modo de inicio, evolución y resolución tampoco ha sido completamente establecido<sup>189</sup>.

La exploración de estos pacientes puede ser complicada especialmente durante la VM debido a la falta de cooperación, a la sedación, parálisis, limitaciones mecánicas y al hecho de que la mayoría de los médicos en la UCI no son especialistas en neurología.

Segundo, el tratamiento con relajantes musculares y la presencia de una encefalopatía dificultan el diagnóstico de neuropatía.

Tercero, en los pacientes que presentan una enfermedad intracraneal primaria, la paresia y la atrofia pueden ser erróneamente atribuidas a la lesión a nivel del sistema nervioso central (SNC) y por último, el edema debido a una administración excesiva de fluidos y al aumento de la capilaridad debido a la sepsis puede enmascarar la atrofia muscular en pacientes intensamente tratados. Por lo tanto, el diagnóstico de polineuropatía se basa sobretudo en estudios electrofisiológicos como son el estudio de conducción nerviosa y la electromiografía (EMG). De hecho, sin estudios de electrofisiología es prácticamente imposible diferenciarlo de alteraciones neuromusculares o de las fibras musculares. Desgraciadamente, este aparataje no está disponible en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos.

Los signos electrofisiológicos más precoces en la PPC pueden encontrarse incluso a los 7 días del comienzo de la enfermedad crítica son una reducción en las amplitudes del potencial de acción del componente muscular y cambios menores en las latencias distales<sup>79</sup>. Estos signos son típicos de un daño axonal. Signos de desmielinización primaria tales como una reducción marcada de la velocidad de conducción, la prolongación de latencias distales, dispersión de los PACM, bloqueos de conducción y un incremento en la latencia de las ondas F están ausentes incluso en casos graves de PPC<sup>190</sup>.

En estadios tardíos, la PPC conlleva una denervación aguda del músculo esquelético que se traduce en el EMG por la aparición de una actividad espontánea anormal, esto es, ondas de fibrilación y ondas positivas<sup>191</sup>.

Sin embargo, esto puede ocurrir tanto en la polineuropatía como en otras miopatías donde también existe una reducción de los potenciales de acción del

componente muscular. La aparición de estas fibrilaciones y de ondas positivas puede producirse hasta 3 semanas después del daño. En un estudio llevado a cabo por Hund et al<sup>159</sup>, en 28 pacientes, el tiempo medio de desarrollo de la denervación fue de 21 días después de la admisión en la UCI, uno de los pacientes presentó signos de denervación el día 8 y otros dos pacientes el día 11. En un paciente admitido por sepsis, la denervación se presentó el día 4. El patrón electromiográfico con fibrilaciones generalizadas y baja amplitud de los potenciales de acción puede ser idéntico al producido por una miopatía necrotizante aguda<sup>106</sup> o a una miopatía del paciente crítico<sup>86</sup>. Este patrón electromiográfico puede persistir durante varios años<sup>192</sup>.

En un caso típico, los estudios de conducción nerviosa revelarán unas velocidades y unas latencias distales relativamente normales, en ausencia de signos de bloqueo de conducción<sup>190</sup> (Figura 2).

Con respecto a los estudios electrofisiológicos hay que hacer mención al trabajo realizado por Bolton et al<sup>193</sup> en la década de los 80. En él demostró que los estudios electrofisiológicos eran capaces de detectar la mayor parte de las polineuropatías mientras que el examen clínico sólo era capaz de identificar las PPC más graves y tal y como demostraron los estudios, la PPC consiste en una degeneración axonal sensitiva y motora primaria con una pequeña evidencia de desmielinización segmental. Los estudios de conducción revelaron unas velocidades y unas latencias en los límites de la normalidad. Sin embargo, las amplitudes de los potenciales de acción del componente muscular y de los potenciales de acción sensitivos (PAS) estaban reducidas. El autor señala que algunos de estas reducciones podían ser debidas al edema subcutáneo si bien el registro de los potenciales en la proximidad del nervio confirmaba que esta

reducción era significativa e indicativa de la existencia de una polineuropatía (Figura 2).

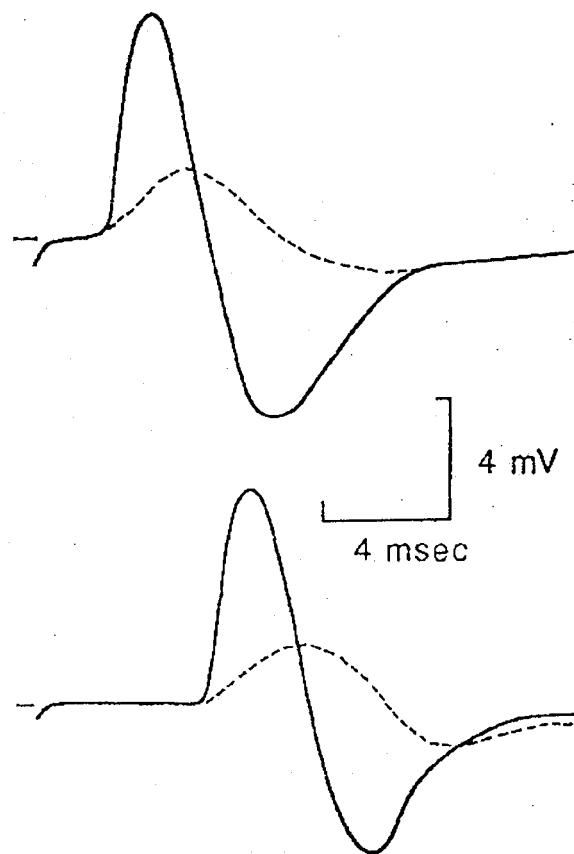


Figura 2. Ejemplo de trazado patológico en una polineuropatía del paciente crítico: en el gráfico superior se aprecian las diferencias en la conducción nerviosa de un trazado normal (línea continua) frente a la aparición de esta axonopatía (trazado discontinuo), la cual se caracteriza por una disminución de la amplitud sin cambios en la latencia de los potenciales de acción del componente muscular. En el gráfico inferior se muestra además la asociación de un aumento en la duración de dichos potenciales lo que se interpreta como fatiga muscular asociada a la denervación.



La EMG con aguja revelaba, sobretodo, a nivel de la musculatura distal, potenciales de fibrilación, ondas positivas y potenciales de la unidad motora (PUM) reducidos, algo polifásicos pero sin aumento en el tamaño. Durante el seguimiento de los pacientes, el EMG mejoró.

Este mismo autor, en un trabajo posterior<sup>185</sup> estudió la conducción a nivel del nervio frénico apareciendo unas latencias casi normales aunque con reducciones en la amplitud de los PACM en el diafragma. Estas amplitudes mostraban correlación con otras anomalías encontradas en estudios EMG en los músculos de las extremidades<sup>97</sup>. La EMG con aguja en el diafragma mostró potenciales de fibrilación y ondas positivas la cual traduce una denervación, así mismo, los PUM aparecieron en un número menor. La EMG con aguja en la pared torácica mostró también denervación de esta musculatura lo cual puede explicar la dificultad en la retirada de la VM<sup>194</sup>. En determinadas circunstancias, la PPC puede mostrar una afectación en la musculatura de las extremidades, en el nervio frénico o intercostal de ahí que estas tres zonas deban ser estudiadas con el objeto de obtener una imagen completa de la gravedad y distribución de la polineuropatía.

En un estudio prospectivo realizado por Coakley et al<sup>170</sup> en 44 pacientes hizo una clasificación a partir de los hallazgos electrofisiológicos.

En el grupo I incluyó a 7 pacientes que no presentaron anomalías electrofisiológicas. En el grupo II incluyó a 4 pacientes que presentaron una neuropatía axonal de predominio sensitivo. El grupo III estaba compuesto por 11 pacientes con un síndrome caracterizado por una reducción marcada de los PACM y unos PAS dentro de los límites de la normalidad. El grupo más numeroso fue el IV, compuesto por 19 pacientes que presentaron una

combinación de alteraciones sensitivas y motoras. Todos los pacientes presentaban velocidades de conducción normales. La EMG reveló denervación en pacientes del grupo III y IV siendo este último el grupo donde se incluyen los pacientes que desarrollaron la PPC.

Respecto a que fibras afecta de una forma más predominante la PPC, Hund et al<sup>159</sup> estudió a 28 pacientes de los cuales el 71% presentaba PACM anormales junto con PAS normales. Esta discrepancia entre las amplitudes motoras y sensoriales era constante en todas sus mediciones y en el 50% de sus pacientes fue particularmente evidente. Los hallazgos indicaban que la afectación producida por la PPC era de predominio motora lo cual sugería que la retirada de la VM no podría ser posible en pacientes con PPC grave.

La detección de unos potenciales sensoriales reducidos en presencia de debilidad y de potenciales de acción del componente muscular (PACM) también reducida es generalmente diagnóstica de PPC<sup>195</sup>. Por desgracia, los potenciales de acción sensoriales, que son probablemente los más sensibles, están muy influenciados por el edema y por los artefactos debidos a su baja amplitud.

La mejoría clínica viene acompañada de una desaparición de la actividad espontánea de la fibra muscular, un incremento de los potenciales de acción y signos de reinervación<sup>80,147</sup>.

Otro hecho que hace aún más difícil el diagnóstico es que la PPC y la miopatía aparecen juntas en muchos, sino en la mayoría de los pacientes<sup>97</sup> contribuyendo ambas a la disminución en los potenciales de acción del componente muscular y a la aparición de fibrilaciones.

Se han realizado una serie de estudios con biopsias de nervio en la PPC cuyos resultados muestran tanto nervios normales<sup>196</sup> como degeneración axonal distal en ausencia de signos de afectación de la mielina o inflamación.

Las biopsias musculares muestran grupos de fibra con atrofia y leve necrosis<sup>97</sup>. La necrosis ha sido descrita en pacientes tanto con sepsis como sin ella<sup>101</sup>. Esto último puede indicar la existencia de una miopatía concomitante.

Las biopsias nerviosas muestran una degeneración axonal grave que afecta a los segmentos distales<sup>197</sup>. Latronico et al<sup>75</sup> llevó a cabo un estudio sobre 24 pacientes críticos que desarrollaron debilidad neuromuscular en el transcurso de la sepsis y del SDMO. En 22 de ellos realizó biopsia nerviosa. Catorce pacientes mostraron una biopsia normal mientras que ocho mostraron signos histológicos de neuropatía. Cuatro de estos ocho pacientes (50%), mostraron pérdida de fibras mielínicas con degeneración waleriana. En los otros cuatro pacientes se evidenció una pérdida moderada de fibras.

En el estudio de Coakley et al<sup>170</sup> se pone de manifiesto la existencia de alteraciones histológicas en todos los pacientes a los que realizó biopsia muscular, un total de 24. No encontró una relación clara entre los cambios histológicos y las anomalías neurofisiológicas. La anomalía más común era una atrofia difusa de fibras que a menudo era grave. La siguiente alteración más frecuente era una miopatía con atrofia de fibra y con ocasionales áreas de necrosis lo cual afectó a 8 de sus pacientes. Solo 3 de los 8 pacientes del grupo que presentaban PACM reducidos y PAS normales, presentaron cambios histológico compatibles con miopatía. Ningún paciente mostró necrosis muscular importante ni cambios inflamatorios. Los estudios con biopsias nerviosas no son estrictamente necesarios para el diagnóstico de la

PPC y además pueden estar asociadas a yatrogenia con defectos funcionales duraderos. Las biopsias musculares son menos incómodas y pueden proporcionar una información de gran ayuda en determinadas situaciones.

En el primer estudio de Bolton<sup>80</sup> las alteraciones neurofisiológicas estuvieron siempre asociadas una biopsia anormal. Estudios de estimulación repetitiva del nervio deben de llevarse a cabo para demostrar el defecto en la transmisión neuromuscular. Estos defectos no van a aparecer en la sepsis pero estarán presentes si se han empleado BNMND<sup>79</sup> pudiendo persistir su efecto varias horas e incluso días si el paciente presenta insuficiencia renal o hepática<sup>123</sup>.

La única manifestación a nivel del sistema nervioso central, es una cromatolisis central a nivel de las células del cuerno anterior y una pérdida de células ganglionares a nivel de las raíces dorsales secundaria al daño axonal del nervio periférico<sup>79</sup>.

#### I.C.3.e.-Prevención y tratamiento.

Hasta el momento, no se dispone de una terapia efectiva para tratar o prevenir la aparición de la PPC. La única medida eficaz para prevenir el desarrollo de la PPC es el tratamiento rápido y eficaz de la enfermedad de base<sup>198</sup>, sobretodo el control de la sepsis y la prevención del SDMO. En un estudio retrospectivo entre supervivientes de un SDMO, se asoció una alta incidencia de PPC con sepsis por Gram negativos<sup>199</sup>.

El tratamiento actual se basa fundamentalmente en la rehabilitación. No obstante, estudio sugiere que el uso precoz de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas puede reducir la aparición de la PPC<sup>200</sup>. Este autor llevó a cabo

un estudio abierto únicamente sobre tres pacientes, el razonamiento para el uso de inmunoglobulinas se basó en dos premisas, la primera fue que las inmunoglobulinas intravenosas tienen efectos terapéuticos en la sepsis y en el shock tóxico<sup>201,202</sup> y la segunda es la similitud entre la PPC y el síndrome de Guillain-Barré inducido por la sepsis. Los resultados fueron desalentadores y desaconsejaron iniciar un estudio formal randomizado. En este sentido hay que mencionar el trabajo llevado a cabo por Morh et al<sup>199</sup> donde estudió a 33 pacientes que sobrevivieron a un SDMO. Dieciséis de ellos desarrollaron una sepsis por Gram negativos y de ellos siete presentaron signos de PPC mientras que los otros nueve no mostraron esta complicación. Diecisiete de los supervivientes del SDMO no desarrollaron ni sepsis ni PPC. El estudio retrospectivo reveló que ocho de los nueve pacientes que sobrevivieron al SDMO y a la sepsis, pero que no habían desarrollado la PPC, habían sido tratados con inmunoglobulinas intravenosas inmediatamente después de que aparecieran los primeros signos de sepsis. Los siete pacientes que desarrollaron la PPC no habían recibido inmunoglobulinas intravenosas. Estos resultados sugerían que la administración temprana de inmunoglobulinas intravenosas podría prevenir o bien mitigar esta complicación tan grave. No obstante el propio autor reconoce que los resultados deberían ser confirmados en un estudio prospectivo de casos y controles.

Por lo tanto, el objetivo para el clínico va a ser evitar la aparición de esta complicación, para ello habría que corregir una serie de factores no sólo metabólicos que han sido relacionados con esta polineuropatía.

Tanto la fisioterapia como la rehabilitación activa son fundamentales en el manejo de la PPC a la hora de evitar heridas por presión y contracturas por

lo que el empleo de técnicas estériles en la realización de procesos invasivos es de una importancia primordial en la prevención de esta complicación<sup>83</sup>.

Aunque la estimulación del nervio o del músculo ha sido propuesta<sup>203</sup>, la fisioterapia intensiva sigue siendo el tratamiento principal cuando la PPC esta establecida.

#### I.C.3.f.- Evolución y pronóstico.

Las consecuencias clínicas de la PPC tienden a ser subestimadas debido a que la tetraparesia es generalmente reversible una vez que el cuadro séptico o el SDMO mejora. Para el paciente, no obstante, la disfunción del sistema nervioso es un contratiempo que conlleva una prolongada hospitalización y rehabilitación.

En un estudio de cohortes realizado por Leitjen et al<sup>161</sup> sobre 32 pacientes que sobrevivieron a la fase crítica el 22% mostraron al año del alta en la UCI graves dificultades funcionales secundarias a la PPC. Cuando la polineuropatía es generalizada la movilidad puede estar seriamente afectada incluso hasta un año después del comienzo del cuadro<sup>161</sup>. Según Hund et al<sup>187</sup> la neuropatía adquirida durante la evolución de la enfermedad crítica, aunque cause un retraso en la retirada de la ventilación asistida y alarga el alta del hospital, no empeora el pronóstico a largo plazo. Wijdicks et al<sup>151</sup> en una revisión de 6 pacientes sostiene que el pronóstico de los pacientes con PPC es bueno, incluso en aquellos con una tetraplejía grave siempre que la enfermedad de base sea tratada satisfactoriamente. Además, una atención meticulosa a los puntos de compresión en estos pacientes con tetraplejía puede minimizar las consecuencias neurológicas de la neuropatía compresiva.

La duración de la incapacidad resultante de la PPC en pacientes con sepsis o SIRS en cuidados intensivos es variable. En los seguimientos a estos enfermos se evidencian signos de regeneración axonal<sup>191</sup>. En torno a la a mitad de ellos hacen una buena recuperación en los tres primeros meses después del alta, pero en otros los déficit motores y sensoriales persisten durante más de un año y en casos graves puede incluso que no haya recuperación<sup>169</sup>.

En un reciente trabajo<sup>204</sup> se ha asociado de una forma muy significativa un pronóstico pobre con tres parámetros: mayor duración de la estancia en la unidad, duración de la sepsis y mayor pérdida de peso corporal.

Existe una gran controversia respecto a si la PPC aumenta la mortalidad. Recientes trabajos<sup>205</sup> indican que la mortalidad de los pacientes con PPC es superior a la de los pacientes que no desarrollan esta complicación. En este sentido, en un estudio prospectivo la PPC se asoció a un incremento en la mortalidad y a problemas en la rehabilitación<sup>161</sup>. Coakley et al<sup>169</sup> presentó una mortalidad superior al 50% de sus pacientes con neuropatía.

Como resumen general de la aproximación clínica a los diferentes estados de debilidad neuromuscular adquirida en UCI, es de gran validez el algoritmo que se expone en la Figura 3, adaptado de Bolton<sup>206</sup>.

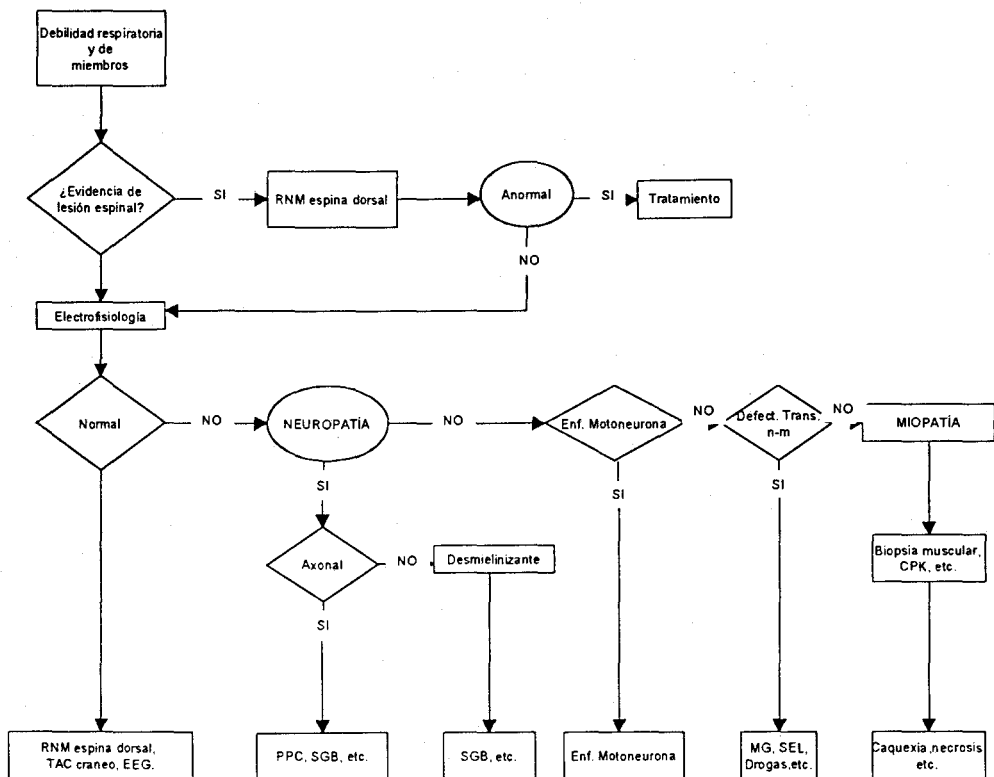


Figura 3.- Algoritmo guía para la aproximación al enfermo crítico con debilidad de la musculatura respiratoria y miembros. RNM, Resonancia Nuclear Magnética; N-m, Neuro muscular; CPK, Creatininfosfoquinasa; PPC, Polineuropatía del Paciente Crítico; SGB, Síndrome de Guillain-Barré; MG, Miastenia Gravis; SEL, Síndrome de Eaton Lambert; EEG, Electroencefalograma.



## I.D. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.

Hasta el momento, no existe en la literatura médica internacional ningún estudio que haya incluido una cohorte de enfermos en número suficiente para evaluar los factores demográficos y clínicos tanto antes del ingreso en UCI como durante su estancia, alteraciones bioquímicas y terapéutica empleada que pueda favorecer la aparición de una PPC. Esta aproximación al problema es fundamental dado que actualmente no existen tratamientos que puedan prevenir o alterar la evolución de esta complicación neurológica. Por todo ello, el conocimiento preciso de los factores de riesgo implicados nos llevará a definir estrategias ajustadas para prevenir la aparición de esta polineuropatía.

En segundo lugar su trascendencia clínica sobre la población de los pacientes críticos no ha sido establecida. La información de los estudios prospectivos con respecto a un incremento en la duración de la ventilación mecánica en los pacientes con PPC comparándolos con aquellos sin polineuropatía es contradictoria. Un hecho aún más controvertido es el impacto de la PPC en el pronóstico de los pacientes críticos pues no ha sido demostrado que el padecer una PPC aumente la estancia en la UCI ni la mortalidad de estos pacientes y aunque se ha constatado un aumento en dicha mortalidad en UCI, estos hallazgos pueden ser explicados por una mayor gravedad de los enfermos pero no por una contribución específica de la PPC. Aun más, la relación entre la PPC y la mortalidad intrahospitalaria no ha sido evaluada.

Por todo ello los objetivos concretos de este trabajo son:

- ◆ Conocer los factores demográficos, clínicos, bioquímicos y terapéuticos implicados en el desarrollo de la polineuropatía del paciente crítico.
- ◆ Definir las consecuencias que el desarrollo de una Polineuropatía del Paciente Crítico tienen sobre el tiempo de ventilación mecánica, número de infecciones, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria.

## **II.-MATERIAL Y MÉTODOS**

### **II.A.- AMBITO DEL ESTUDIO.**

Este es un estudio prospectivo llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos medico-quirúrgica de 40 camas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Anualmente son admitidos 1800 pacientes críticos y de ellos el 4,9% de los ingresos son por sepsis requiriendo ventilación mecánica más de 48 horas un tercio de ellos. El 45% de los pacientes con sepsis ingresan en SDMO y un 15% más la desarrolla en UCI.

### **II.B.- SUJETOS DEL ESTUDIO.**

Se incluyeron en nuestro estudio a todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de sepsis de la ACCP/SCCM y los criterios de SDMO según se detalló previamente y que requirieron ventilación mecánica durante más de 10 días. Definimos SDMO como la presencia de dos a más disfunciones orgánicas.

#### **II.B.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN: CRITERIOS DE DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS.**

- ◆ La insuficiencia respiratoria se definió como hipoxemia con  $PaO_2/ FiO_2$  por debajo de 300 en ausencia de insuficiencia cardíaca.
- ◆ La disfunción en la coagulación fue definida cuando el recuento de plaquetas era inferior a  $100.000/ mm^3$ .

- ◆ La insuficiencia hepática se establecía con niveles de bilirrubina total mayores de 2 mg/dL.
- ◆ La insuficiencia cardiovascular aguda se diagnosticaba cuando existía hipotensión (PAM < 70 mmHg) a pesar de una reposición de fluidos adecuada que requiriese fármacos vasoactivos a cualquier dosis.
- ◆ La disfunción del SNC se establecía cuando la escala de Glasgow de Coma era de 12 o inferior excluyendo los efectos de los fármacos sedantes.
- ◆ La insuficiencia renal aguda se establecía cuando los niveles séricos de creatinina eran superiores a 2 mg/dL o el doble del nivel de creatinina que presentaban al ingreso en caso de enfermedad renal preexistente.

#### II.B.2.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ◆ Menores de 18 años y mayores de 80.
- ◆ Embarazo.
- ◆ Historia previa de enfermedad neuromuscular.
- ◆ Polineuropatía o miopatía.
- ◆ Cirrosis hepática al menos por criterios clínicos.
- ◆ Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
- ◆ Hipotiroidismo.
- ◆ Pacientes VIH.

De forma rutinaria o bien a los pacientes o a sus familiares se les preguntó acerca de signos y síntomas de posibles enfermedades neuromusculares preexistentes excluyendo del estudio a todos los pacientes con síntomas o signos previos sugestivos de neuropatía.

### II.B.3.- VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD.

- ◆ La escala de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II <sup>207</sup> registrando la peor puntuación de las primeras 24 horas en UCI.
- ◆ También se registró la escala APACHE II en los días en los que se realizaron estudios electrofisiológicos (ENF).
- ◆ Mortalidad predicha por el APACHE II en las primeras 24 horas de UCI.
- ◆ El fallo de órganos y la gravedad del SDMO se evaluó siguiendo la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)<sup>208</sup> al ingreso y durante el curso clínico subsiguiente.

### II.C.-MEDIDAS DE SOPORTE GENERAL

Todos los pacientes recibieron tratamiento de soporte estándar incluyendo tratamiento quirúrgico del foco en el caso necesario, fluidos, fármacos vasoactivos y terapia antimicrobiana la cual era elegida por el médico a cargo así como el midazolán intravenoso en perfusión continua.

La decisión de iniciar la Depuración extrarrenal (DER) y la elección de una hemodiálisis convencional o hemofiltración venovenosa fue tomada por el médico a cargo del paciente y siempre como parte del manejo del fracaso renal agudo siguiendo las recomendaciones actuales. Siempre se utilizó una membrana biocompatible<sup>209</sup>.

Si era posible, los pacientes fueron siempre alimentados por vía enteral usando una fórmula polimérica (25-30 Kcal/Kg). Si no era posible esta vía se empleó nutrición parenteral total (NPT) utilizando una solución nitrogenada con un 45% de aminoácidos de cadena ramificada (FreAmine 6.9% high-branched chain®, Pharmacia & Upjohn, Madrid, Spain) a un ritmo de  $1,4 \pm 0,2$  g

aminoácidos/kg/día con una relación caloría/nitrógeno no proteico de 1/130; repartiéndose dicho aporte energético entre un 60% de calorías en forma de glucosa y un 40% en forma de grasas.

Las grasas se administraron bajo forma de emulsiones de triglicéridos de cadena larga (LCT) al 20% o una mezcla al 50% entre triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga (MCT/LCT) al 20%; la elección se decidió por el médico a cargo del paciente.

Los pacientes incluidos en este protocolo fueron seguidos hasta su fallecimiento o hasta su alta del hospital.

## II.D.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo estudiando todos los enfermos con SDMO de origen séptico. Se realizó estudio electrofisiológico programado a todos los pacientes (vide infra).

### II.D.1.- EXÁMENES DE LABORATORIO DIARIOS :

- ◆ Recuento sanguíneo completo.
- ◆ pH.
- ◆ Glucemia.
- ◆ Sodio.
- ◆ Potasio.
- ◆ Fósforo.
- ◆ Creatinina.
- ◆ Creatininfosfoquinasa (CPK).
- ◆ Osmolaridad.
- ◆ Los niveles séricos de magnesio se midieron dos veces por semana.

## II.D.2.- PARÁMETROS MEDIDOS LOS DÍAS DE LOS ESTUDIOS.

- ◆ Albúmina y prealbúmina.
- ◆ Transferrina.
- ◆ Colesterol.
- ◆ Triglicéridos.

Estas variables se midieron empleando el autoanalizador estándar del hospital.

## II.D.3.-OTRAS VARIABLES REGISTRADAS.

- ◆ Edad.
- ◆ Sexo.
- ◆ Día de ingreso y de alta tanto en la UCI como en el hospital.
- ◆ Enfermedad de base (Diabetes Mellitus, Neoplasia, Alcoholismo<sup>210</sup>).
- ◆ Puntuación en la escala APACHE II al ingreso en UCI.
- ◆ Foco de sepsis.

## II.D.4.- FACTORES PRESENTES DESDE LA ADMISIÓN EN LA UCI:

- ◆ Bacteriemia.
- ◆ Fallo de órganos y gravedad evaluada mediante la escala de SOFA.
- ◆ Alteraciones metabólicas.
- ◆ Shock mantenido (PAM <70 durante más de 12 horas).
- ◆ Shock hemorrágico (sangrado mayor que causa hipotensión).
- ◆ Depuración extrarrenal (DER).
- ◆ Nutrición enteral, NPT y tipo de emulsión lipídica intravenosa.

- ◆ Fármacos tales como aminoglicosidos, corticoesteroides, BNMND, metronidazol.

Se consideró que un paciente estaba bajo los efectos de los BNMND si recibió una perfusión continua durante más de 6 horas<sup>134</sup>.

Si se empleaban aminoglucósidos se medían de forma regular sus concentraciones séricas con el fin de evitar niveles tóxicos. Tanto el tipo de medicación empleada como las dosis totales fueron registrados.

#### II.D.5.- FACTORES ADQUIRIDOS TRAS EL INGRESO EN UCI Y MANTENIDOS AL MENOS 24 HORAS:

- ◆ Acidosis grave (pH sanguíneo <7.2).
- ◆ Hiperglucemia (glucosa >250 mg/dL).
- ◆ Hipernatremia (sodio por encima de 150 mEq/L).
- ◆ Hiperosmolaridad (osmolaridad en suero superior a 325 mOsm/Kg).
- ◆ Hipoosmolaridad (osmolaridad en el suero por debajo de 260 mOsm/Kg).
- ◆ Hipopotasemia (potasio menor de 2.5 mEq/L).
- ◆ Hipofosfatemia (nivel de fósforo por debajo de 1.5 mEq/L).
- ◆ Hipomagnesemia (nivel de magnesio inferior a 1mmol/dL).
- ◆ Hiper magnesemia (nivel de magnesio superior a 3 mmol/L).

#### II.D.6.- VARIABLES RECOGIDAS A LO LARGO DEL ESTUDIO:

- ◆ Se registró la duración de la ventilación mecánica. La extubación o bien la respiración espontánea a través de una traqueostomía marcaban el final de la VM.



- ◆ Estancia en UCI y en el hospital, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.
- ◆ Infecciones nosocomiales como la bacteriemia primaria, bacteriemia relacionada con catéter y neumonía asociada al ventilador.

## II.E.-DEFINICIONES:

El diagnóstico de neumonía asociada al ventilador (NAV) se definió cuando se constató la aparición radiográfica de un infiltrado pulmonar nuevo y persistente y al menos dos de los siguientes criterios:

- ◆ Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<35.5^{\circ}\text{C}$ .
- ◆ Leucocitosis superior a  $12.000\text{ cel/mm}^3$  o leucopenia inferior a  $4.000\text{ cel/mm}^3$ .
- ◆ Secreciones bronquiales purulentas.

El diagnóstico final se estableció llevando a cabo criterios clínicos aunque realizó una broncoscopia con cepillo para obtener información microbiológica<sup>211</sup>.

La bacteriemia relacionada con catéter (BRC) se estableció cuando el mismo germen era aislado en hemocultivos y en cultivos semicuantitativos del segmento del catéter ( $>15$  colonias) o bien cuando existía una clara respuesta clínica tras la retirada del catéter y no existía otro foco de infección que pudiera ser identificado.

El diagnóstico de bacteriemia de origen desconocido se confirmaba con al menos un hemocultivo positivo e ausencia de otro foco de infección simultáneo con el mismo microorganismo<sup>212</sup>.

## II.F.- ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS (ENF).

Los estudios electrofisiológicos se llevaron a cabo en la UCI al décimo día del inicio de la ventilación mecánica y a las tres semanas. La aparición de una PPC se presenta según Bolton<sup>193</sup> aproximadamente a los 15 días del inicio de la ventilación mecánica (VM). Por otra parte en una serie prospectiva en la que se realizó ENF al ingreso (entre el 2º y 10º día) no se encontró en ningún caso, sin embargo al repetirlo a las dos semanas apareció en el 55% de los mismos<sup>213</sup>. Por tanto se considera que el ENF debe realizarse a los diez días del inicio de la VM. La clasificación de las neuropatías se realizó siguiendo la publicada por Donofrio P et al<sup>214</sup>. Dichos estudios fueron realizados por un investigador ajeno a la situación clínica de los pacientes. (Figuras 4, 5 y 6).

### II.F.1.- ELECTRONEUROGRAMA:

Las técnicas empleadas, la conexión de los electrodos y las características de las estimulaciones fueron las mismas que se emplean de forma rutinaria en el laboratorio de neurofisiología. Este estudio consistió en la realización de un electroneurograma (ENG) con los que se estudio la conducción nerviosa con el fin de conocer la Velocidad de Conducción y Amplitud del Potencial en, al menos, dos nervios mixtos y dos sensitivos, en miembro superior e inferior (los mejores conservados clínicamente), extendiendo el examen al otro miembro o a nervios de vecindad hasta comprobar, en caso necesario, la identidad del proceso (axonopatía o mielopatía).

El protocolo de los ENF incluía estudios de conducción nerviosa a nivel de los nervios mediano, peroneo y tibial, midiendo el potencial de respuesta muscular de los músculos abductor corto del primer dedo, extensor corto de los dedos de la mano y flexor del primer dedo del pie. Además también se recogió la

velocidad de conducción del nervio sural y de la rama sensorial del mediano. El estudio incluyó además la medición de las latencias distales y exámenes para determinar la existencia de bloqueos de conducción. Excepto en el caso del nervio sural, los estudios de conducción nerviosa se realizaron ortodrómicamente empleando para ello electrodos de superficie.

#### II.F.2.-ELECTROMIOGRAFÍA (EMG):

También se llevaron a cabo una serie de electromiogramas (EMG) en los cuales se detectó la presencia de denervación en músculo distales y proximales, obteniéndose trazados de esfuerzo moderado para análisis de Potenciales De Acción de Unidad Motora en el músculo proximal clínicamente afectado. La medida de los potenciales se realizó de pico a pico. En el EMG se emplearon agujas de electromiografía para la búsqueda de signos de denervación muscular tales como potenciales de fibrilación y ondas positivas en músculos abductor corto del primer dedo, extensor corto de los dedos de la mano y flexor del primer dedo.

#### II.F.3.- OTROS ESTUDIOS:

Por último se llevaron a efecto estudios de placa neuromuscular (EPNM), mediante la estimulación del nervio cubital, el lado mejor conservado clínicamente, y la obtención de Potenciales Musculares en musculatura hipotenar a 3 y 20 Hz de frecuencia de estimulación.

La temperatura corporal superficial se tomo y si era necesario se realizaron las correcciones oportunas. Todos los ENF se realizaron en la UCI utilizando un aparato autónomo (Nicolet Compass Portabook).

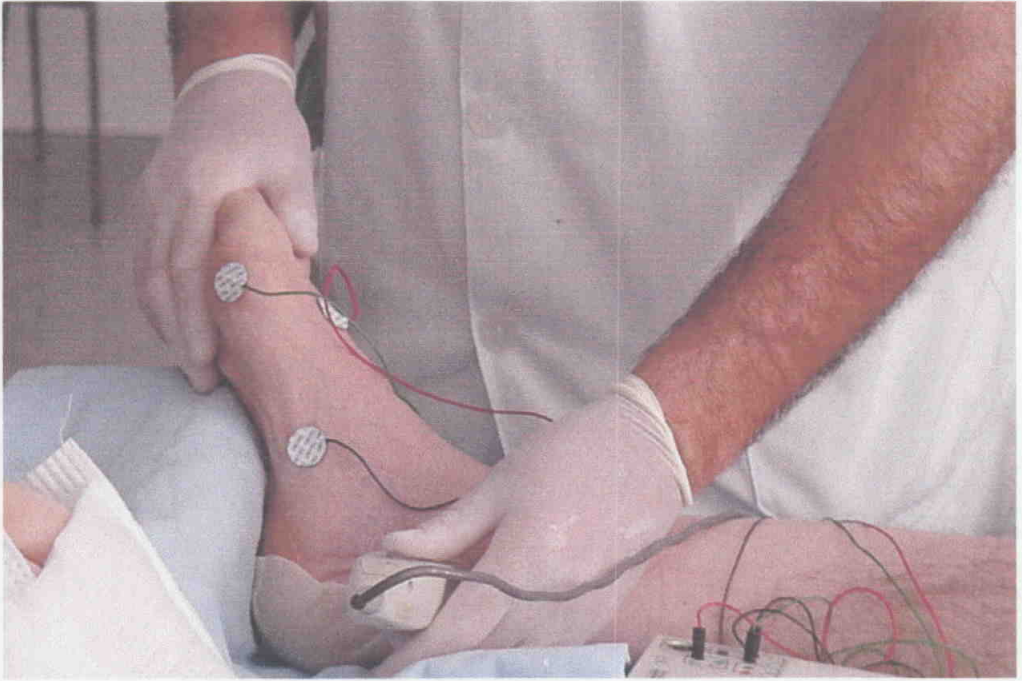
A los 21 días se repitió un estudio neurofisiológico similar al realizado previamente a los diez días.

#### II.F.4.- CRITERIOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE PPC.

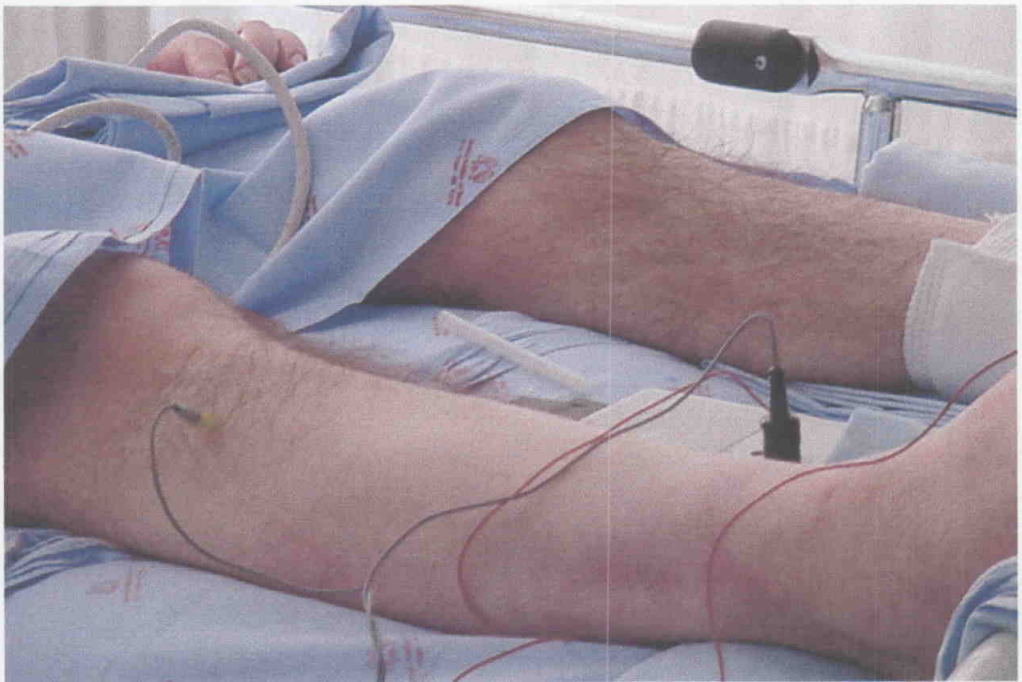
- ◆ Reducción en las amplitudes de los potenciales de acción del componente muscular con cambios menores en las velocidades de conducción y en las latencias distales.
- ◆ Potenciales de fibrilación en al menos uno de los músculos explorados<sup>79</sup>.

Los pacientes fueron clasificados como PPC o no-PPC dependiendo de los resultados del primer y del segundo estudio electrofisiológico. Los resultados se analizaron atendiendo a la presencia de la PPC en el primer ENF, empleando únicamente datos obtenidos desde el ingreso en la UCI hasta el día del ENF. Por lo tanto, todos los pacientes se analizaron teniendo en cuenta la presencia de PPC empleando datos tanto del ENF como de las variables obtenidas entre el primer ENF y el segundo.

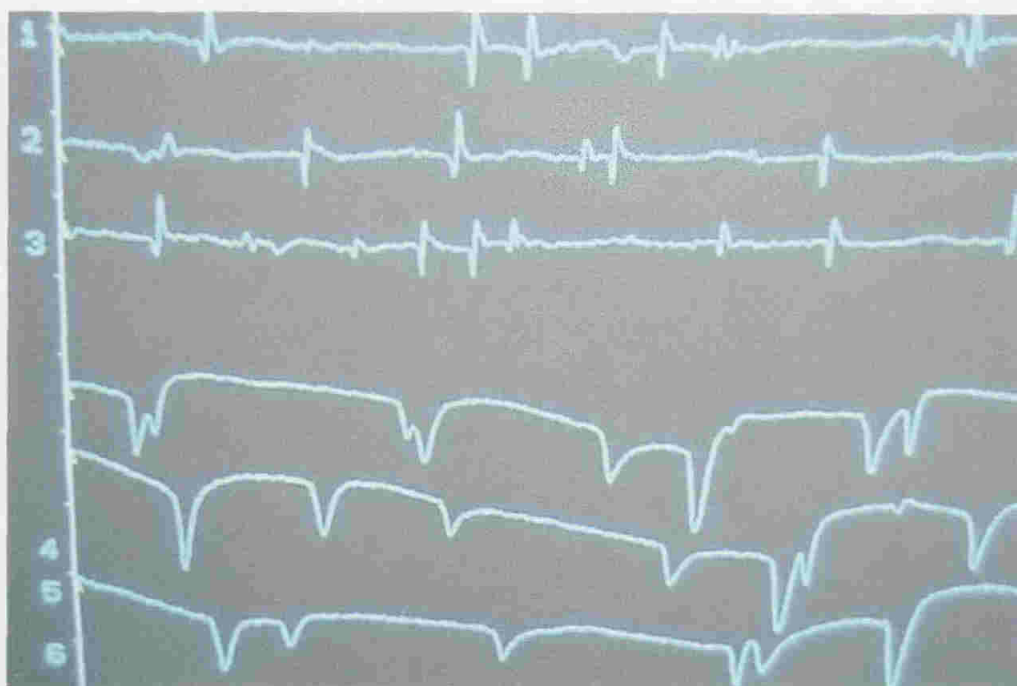
Los pacientes que en el primer ENF no presentaban signos de PPC y si los presentaban en el segundo fueron incluidos en el grupo de pacientes con PPC en el segundo análisis. No hubo ningún paciente que presentase PPC en el primer estudio y que no la tuviera en el segundo.



**Figura 4: ENG. Estimulación del nervio tibial posterior.**



**Figura 5: EMG con aguja recogiendo potenciales del músculo tibial anterior.**



**Figura 6: EMG con ondas de fibrilación (trazados 1, 2 y 3) y ondas positivas (trazados 4, 5 y 6) que traducen estado de denervación.**

## II.G. - ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### II.G.1-ESTUDIO DE COHORTES.

#### ◆ Variable dependiente:

- Desarrollo de enfermedad neuromuscular adquirida en UCI.

#### ◆ Variables independientes:

- Clínicas: Origen de la sepsis.

Fallo de órganos.

Escalas de gravedad.

- Bioquímicas: Determinaciones antes reseñadas.

- Fármacos: Empleo de aminoglucósidos.

Empleo de relajantes musculares.

Empleo de corticoesteroides.

Empleo de metronidazol.

- Días de ventilación mecánica.

- Días de estancia en UCI.

- Días de estancia en el hospital.

- Número de infecciones: Tasa de infecciones.

Tasa de densidad de infección.

Mortalidad en UCI.

Mortalidad hospitalaria

### II.G.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Fue realizado empleando un test de Student para datos no pareados con dos colas para variables continuas paramétricas tras la corrección de la igualdad de la varianza (Levene's test), el test de U-Mann Whitney para

variables continuas no paramétricas y el test de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) con la corrección de Pearson o el test exacto de Fisher para variables categóricas.

Se calculó el riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (95% CI). Se consideró estadísticamente significativo cuando la  $p < 0,05$ .

### II.G.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Se realizó empleando un análisis de regresión logística para evaluar la contribución independiente de las variables, incluyendo a aquellas con niveles de significación de  $p < 0.10$  en análisis univariante y otros con relevancia clínica.

También se calculó la Odds-Ratio (OR) o razón de desventaja con su correspondiente intervalo de confianza del 95% para cada variable.

### II.G.4.-TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo del tamaño de la muestra necesario para el estudio se realizó en función de los siguientes presupuestos y dadas las características de la Unidad por el número de ingresos y patología. Se conoce por los estudios previamente realizados por el equipo <sup>142,215</sup> que el número de casos de polineuropatía en pacientes críticos en fracaso multiorgánico se estima entre un 60% y un 75%.

Asimismo, teniendo en cuenta que las variables a valorar no habría de superar las 5, el número de casos incidentes necesario habría de ser al menos de 50 pacientes, entendiendo como recomendable para realizar el análisis multivariante al menos 10 casos por variable. Por tanto, el tamaño de muestra estimado calculado para valorar este número mínimo de factores de riesgo habría de ser de 67 a 80 pacientes.



## II.G.5.- RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos se recogieron por los investigadores implicados en el trabajo. La información se anotó en unas hojas normalizadas precodificadas.

Para facilitar la cumplimentación de las hojas de recogida de datos:

- ◆ La información se recogió en formularios normalizados precodificados.
- ◆ Se elaboró un protocolo con instrucciones para la cumplimentación de cada apartado.

Se diseñó un conjunto de archivos computadorizados en una base de datos relacional (ACCESS-97) para el almacenamiento y manipulación de la información recogida en los formularios. Los datos así almacenados pudieron manejarse con comodidad, y exportarse o importarse sin problemas al programa de tratamiento de textos (WORD-97), al de hoja de cálculo (Excel-97), al de gráficos (Powerpoint-97) y al de análisis estadístico con SPSS 9.0 paquete software autorizado por la Comisión de Investigación del Hospital.

## II.H.- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DEL ESTUDIO

El proyecto respetó los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, y en la legislación española en el ámbito de la bioética.

Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos.

La información recogida en las historias clínicas se consideró como confidencial y se protegió debidamente para evitar cualquier vulneración del derecho de cada paciente al respeto de su intimidad.

El análisis y presentación de resultados se hizo para grupos de pacientes y en ningún caso se expondrán resultados de personas individualmente o de manera alguna que permita su identificación.

### III.-RESULTADOS

#### III.A.- DATOS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

Se estudió una cohorte de ochenta y dos pacientes aunque nueve de ellos fueron excluidos: tres presentaron niveles elevados de CPK (> 1000 U/L), tres presentaban un ENF incompleto debido a problemas técnicos, dos permanecieron paralizados y uno fue prematuramente transferido a otro hospital. Por lo tanto se evaluaron un total de setenta y tres pacientes.

◆ Los diagnósticos al ingreso de dichos pacientes están descritos en la TABLA

II.

Tabla II

DIAGNÓSTICO AL INGRESO	PACIENTES	%
Sepsis Abdominal	24	32,9
Neumonía	15	20,5
Pancreatitis	12	16,4
Sepsis biliar	5	6,8
Sepsis de origen urológico	4	5,5
Neumonía tras CEC*	4	5,5
Mediastinitis	3	4,1
Sepsis de origen desconocido	2	2,7
Otros	4	5,5
TOTAL	73	100

CEC: Cirugía extracorpórea

Los datos epidemiológicos del grupo completo estudiado por lo que respecta a la edad, gravedad al ingreso, mortalidad y estancia hospitalaria se detallan en la Tabla III.

### TABLA III.- ANÁLISIS DE DATOS DEL GRUPO COMPLETO

#### **73 pacientes**

Edad: 61,71 años (IC 95% 58,55- 64,86) DE (13,43)

APACHE II ingreso: 17,5 (IC 95% 16,1- 19,0) DE (6,3)

Mortalidad predicha: 36,4% (IC 95% 31,3- 41,5)

Mortalidad en UCI: 44/71 (61,9%)

Mortalidad hospitalaria: 54/71 (76,1%)

Estancia hospitalaria: mediana 38,5 días (rango 10,372)

Estancia previa a UCI: mediana 2 días (rango 0, 118)

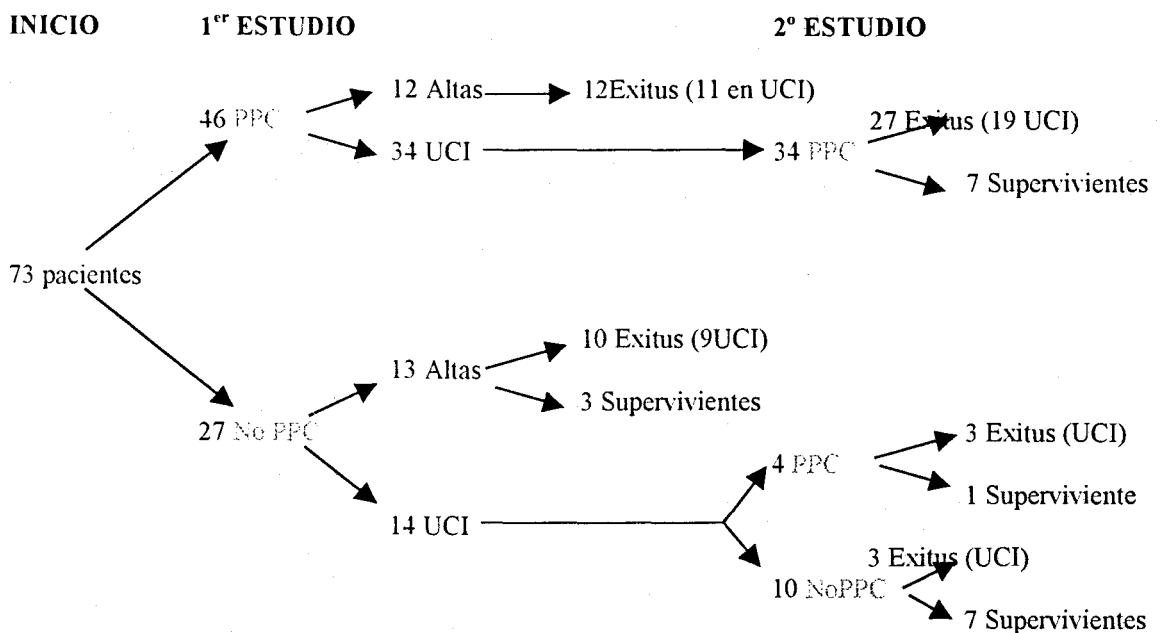
Estancia en UCI: mediana 26,5 días (rango 9, 218)

Cuarenta y tres de los 73 pacientes (63% [IC95% 51-74]) mostraban signos de PPC en el primer ENF. Doce de los pacientes (26,1% [IC 95% 15-41%]) con PPC murieron antes de la segunda evaluación, todos en UCI excepto uno, que muere a las 24 horas del alta de UCI. De los 34 pacientes con PPC inicial que tienen un segundo estudio, todos continúan con PPC, y fallecen 27 (79,4% [IC95% 62-91%]), 19 de ellos en UCI (70% de los que fallecen). En total, del grupo de pacientes con PPC en el primer estudio, fallecen 39 (84,8% [IC95% 71-93%]).

Veintisiete pacientes, el 37% [IC95% 26-49%] de los mismos, no tienen PPC en el primer estudio, y de ellos fallecen 10 (37%) antes de poder realizar el segundo estudio (9 fallecen en la UCI). Además, 3 son dados de alta del hospital y tampoco se les realiza el segundo estudio. La media de estancia tras el primer estudio de estos 13 pacientes es de menos de 5 días lo que hace improbable que pudieran haber desarrollado PPC y pasar desapercibido.

De los 14 restantes, en el segundo estudio, cuatro desarrollaron PPC lo que supone el 28,6%[IC95% 10-58%] de todos a los que se practica el segundo estudio, y el 14,8% [IC95% 5-35%] del total de los que no habían desarrollado PPC en el primer estudio (Figura 5).

**Figura 5. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:**



## II.B.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL PRIMER ESTUDIO.

Cuando se llevó a cabo el análisis comparando únicamente los resultados del primer ENF ( 46 pacientes con PPC y 27 pacientes sin PPC) tanto los factores

de riesgo como el impacto clínico de esta complicación fueron exactamente los mismos en los dos grupos, tanto en lo que se refiere a los antecedentes y al fallo de órganos y sistemas como a parámetros bioquímicos y terapéutica empleada (Tablas IV, V y VI)

**TABLA IV. Análisis univariante. Variables categóricas. Antecedentes y fallo de órganos.**

	PPC N=46		No PPC N=27		RR (IC 95%)	P
	n	%	n	%		
Diabetes Mellitus	9	19,6%	4	14,8%	1,12 (0,74- 1,70)	0,76
Etilismo	8	17,4%	6	22,2%	0,89 (0,54- 1,45)	0,61
Neoplasia	3	6,5%	6	22,2%	0,50 (0,19-1,27)	0,07
Arteriopatía	0	0%	3	11,1%	No definido	0,047
Sepsis bacteriémica	13	28,3%	5	18,5%	1,20 (0,84- 1,72)	0,55
Shock	21	45,7%	8	29,6%	1,27 (0,91- 1,79)	0,18
Shock hemorrágico	7	15,2%	2	7,4%	1,28 (0,86- 1,91)	0,47
Depuración extrarrenal	8	17,4%	13	48,1%	0,52 (0,29- 0,92)	<b>0,007</b>
SOFA SNC>2	34	73,9%	14	51,9%	1,48 (0,94-2,31)	0,06

**TABLA V. Análisis univariante. Variables categóricas. Parámetros bioquímicos.**

	PPC N=46		No PPC N=27		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Acidosis	13	28,3%	7	25,9%	1,04 (0,71- 1,53)	0,83
Hipoxemia	3	6,5%	0	0%	1,63 (1,35- 1,96)	0,29
Hipoosmolaridad	1	2,2%	1	3,7%	0,79 (0,20-3,19)	1,00
Hiperosmolaridad	29	63,0%	13	48,1%	1,26 (0,86- 1,84)	0,21
Hiperglucemia	14	30,4%	7	25,9%	1,08 (0,75- 1,57)	0,68
Hipernatremia	15	32,6%	5	18,5%	1,28 (0,91- 1,80)	0,19
Hipokaliemia	10	21,7%	3	11,1%	1,28 (0,89- 1,84)	0,25
Hipofosforemia	6	13,0%	4	14,8%	0,95 (0,55- 1,62)	1,00
Hipomagnesemia	4	8,7%	1	3,7%	1,30 (0,80- 2,09)	0,65

**TABLA VI. Análisis univariante. Variables categóricas. Factores terapéuticos.**

	PPC N=46		No PPC N=27		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Nutrición parenteral	27	54,0%	10	43,5%	1,14 (0,83- 1,56)	0,40
Lípidos	21	42,0%	8	34,8%	1,10 (0,81- 1,50)	0,56
LCT	18	36,0%	5	21,7%	1,22 (0,91- 1,65)	0,22
Nutrición enteral	28	56,0%	15	65,2%	0,89 (0,65- 1,21)	0,46
Aminoglucósidos	21	42,0%	10	43,5%	0,98 (0,72- 1,35)	0,91
Metronidazol	6	12,0%	5	21,7%	0,77 (0,44- 1,35)	0,31
Esteroides	7	14,0%	4	17,4%	0,92 (0,57- 1,48)	0,73
Relajantes musculares	9	18,0%	1	4,3%	1,38 (1,05- 1,82)	0,16

Los criterios de admisión en la UCI fueron los mismos en ambos grupos. Los pacientes de los dos grupos tenían una edad y una puntuación en la escala APACHE II a las 24 horas del ingreso comparables. El día del primer ENF, tanto el APACHE II como la escala SOFA eran similares entre los dos grupos. Sin embargo, el APACHE II durante el segundo ENF fue significativamente mayor en los pacientes con PPC. Las estancias previas intrahospitalarias fueron casi idénticas así como los días en la UCI previos al SDMO. Los niveles de CPK séricos fueron similares en ambos grupos. Además, los niveles de albúmina, prealbúmina, transferrina, colesterol total y triglicéridos, estaban reducidos en ambos grupos aunque sin diferencias significativas (TABLAS VII y VIII).

**TABLA VII. Análisis univariante. Variables cuantitativas paramétricas.**

	PPC		No PPC		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad	60,9	14,3	62,9	11,8	0,53
APACHE II ingreso	17,7	7,1	17,4	4,7	0,89
Mortalidad predicha	38,2	23,4	35,0	18,3	0,54
SOFA Hepático	1,56	1,27	1,26	1,20	0,33
APACHE II estudio 1	18,4	5,1	18,6	5,3	0,87
SOFA estudio 1	11,8	4,2	10,8	4,9	0,34
CPK máxima	290,1	261,7	243,1	201,4	0,43
Albúmina	2,148	0,620	2,230	0,723	0,65
Prealbúmina	8,25	4,92	13,14	16,01	0,10
Transferrina	99,8	31,7	117,1	30,1	0,04
Colesterol	90,7	34,0	94,0	32,8	0,72
Triglicéridos	226,7	107,0	208,8	100,7	0,54

**TABLA VIII. Estudio univariante. Variables cuantitativas no paramétricas.**

	PPC	No PPC	P
SOFA Renal [Media (DE)]	2,6 (1,2)	2,6 (1,6)	0,66
SOFA Hemodinámico[Media (DE)]	3,4 (1,1)	3,3 (0,9)	0,24
SOFA Coagulación[Media (DE)]	1,4 (1,4)	1,1 (1,1)	0,54
SOFA SNC[Media (DE)]	2,9 (1,3)	2,3 (1,4)	0,10
SOFA Respiratorio[Media (DE)]	3,2 (0,4)	3,3 (0,5)	0,29
Estancia previa[Mediana (rango)]	2 (0,73)	1 (0,118)	0,86
Estancia hasta SDMO [Mediana (rango)]	1 (0,79)	1 (0,10)	0,71

La mortalidad en UCI fue similar en ambos grupos mientras que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente superior en pacientes con PPC (TABLA IX).

**TABLA IX. Análisis univariante. Variables categóricas. Mortalidad.**

	PPC N=46		No PPC N=27		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Mortalidad UCI	30	65,2%	15	55,6%	1,17 (0,79- 1,75)	0,41
Mortalidad hospitalaria	39	84,8%	16	59,3%	1,43 (1,02- 2,00)	0,01

La duración de la VM fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron la PPC (TABLA X). En relación a la adquisición de infecciones nosocomiales, sólo la bacteriemia primaria mostró una tendencia significativa hacia un aumento en la incidencia en los pacientes con PPC (TABLA XI). Las estancias tanto en la UCI como en el hospital fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se analizó a los pacientes dados de alta con vida



de la UCI, las estancias en la UCI y las estancias hospitalarias fueron significativamente mayores en los pacientes con PPC (TABLA XII).

**TABLA X. Análisis univariante. Variables cuantitativas paramétricas. Gravedad y VM.**

	PPC		No PPC		p
	Media	DE	Media	DE	
APACHE II estudio 2	10,7	7,9	9,1	9,7	0,47
Días de VM	31,3	20,8	22,3	13,4	0,03

**TABLA XI. Análisis univariante. Variables cuantitativas no paramétricas. Infecciones.**

	PPC N=46	No PPC N=27	p
Neumonía nosocomial [Media (DE)]	0,48 (0,62)	0,35 (0,56)	0,37
BRC[Media (DE)]	0,30 (0,51)	0,19 (0,40)	0,38
Bacteriemia primaria[Media (DE)]	0,31 (0,63)	0,04 (0,20)	0,026
Tasa DI neumonía[Media (DE)]	1,36 (2,10)	1,12 (2,07)	0,47
Tasa DI BRC[Media (DE)]	0,83 (1,92)	0,96 (2,29)	0,58
Tasa DI bacteriemia 1ª[Media (DE)]	0,84 (1,88)	0,00 (0,00)	0,007
Estancia hospitalaria[Mediana (rango)]	44 (10,372)	31 (13,231)	0,19
Estancia en UCI[Mediana (rango)]	34 (9,218)	26 (12,107)	0,21

**TABLA XII. Análisis univariante. Comparación de estancias en pacientes dados de alta vivos de la UCI.**

	PPC N=16	No PPC N=12	p
Estancia hospitalaria[Mediana (rango)]	88 (22,372)	47 (20,231)	0,04
Estancia en UCI[Mediana (rango)]	47 (19,218)	32 (12,107)	0,03

### III.C.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE AMBOS ESTUDIOS.

Al realizar el mismo estudio pero considerando los parámetros previos de ambos estudios, encontramos escasas variaciones en función de que cambia el número de pacientes con PPC (ahora 50) frente a los pacientes sin esta complicación (ahora 23) (TABLAS XIII, XIV, XV, XVI y XVII).

**TABLA XIII. Análisis univariante. Variables categóricas. Antecedentes y fallo de órganos.**

	PPC N=50		No PPC N=23		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Diabetes Mellitus	10	20,0%	3	13,0%	1,15 (0,82-1,63)	0,74
Etilismo	11	22,0%	3	13,0%	1,19 (0,86-1,65)	0,53
Neoplasia	5	10,0%	4	17,4%	0,79 (0,43-1,45)	0,45
Arteriopatía	0	0%	3	13,0%	No definido	0,028
Sepsis bacteriémica	14	28,0%	4	17,4%	1,19 (0,87-1,62)	0,33
Shock	22	44,0%	10	43,5%	1,01 (0,74-1,38)	0,97
Shock hemorrágico	7	14,0%	3	13,0%	1,03 (0,66-1,59)	1,00
Depuración extrarrenal	10	20,0%	11	47,8%	0,62 (0,39-0,99)	0,025
SOFA SNC>2	38	76,0%	10	43,5%	1,65 (1,07-2,54)	0,007

**TABLA XIV. Análisis univariante. Variables categóricas. Parámetros bioquímicos.**

	PPC N=50		No PPC N=23		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Acidosis	13	26,0%	7	30,4%	0,93 (0,64- 1,34)	0,69
Hipoxemia	3	6,0%	0	0%	No definido	0,55
Hipoosmolaridad	1	2,0%	1	4,3%	0,72 (0,18- 2,92)	0,53
Hiperosmolaridad	33	66,0%	11	47,8%	1,28 (0,90- 1,82)	0,14
Hiperglucemia	15	30,0%	7	30,4%	0,99 (0,71- 1,40)	0,97
Hipernatremia	18	36,0%	5	21,7%	1,22 (1,91- 1,65)	0,22
Hipokaliemia	10	20,0%	3	13,0%	1,15 (0,82- 1,63)	0,74
Hipofosforemia	8	16,0%	2	8,7%	1,20 (0,84- 1,71)	0,49
Hipomagnesemia	4	8,0%	1	4,3%	1,18 (0,74- 1,89)	1,00

**TABLA XV. Análisis univariante. Variables categóricas. Factores terapéuticos.**

	PPC N=50		No PPC N=23		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Nutrición parenteral	27	54,0%	10	43,5%	1,14 (0,83- 1,56)	0,40
Lípidos	21	42,0%	8	34,8%	1,10 (0,81- 1,50)	0,56
LCT	18	36,0%	5	21,7%	1,22 (0,91- 1,65)	0,22
Nutrición enteral	28	56,0%	15	65,2%	0,89 (0,65- 1,21)	0,46
Aminoglucósidos	21	42,0%	10	43,5%	0,98 (0,72- 1,35)	0,91
Metronidazol	6	12,0%	5	21,7%	0,77 (0,44- 1,35)	0,31
Esteroides	7	14,0%	4	17,4%	0,92 (0,57- 1,48)	0,73
Relajantes musculares	9	18,0%	1	4,3%	1,38 (1,05- 1,82)	0,16

**TABLA XVI. Análisis univariante. Variables cuantitativas paramétricas.**

	PPC		No PPC		p
	Media	DE	Media	DE	
Edad	61,5	14,0	61,9	12,2	0,92
APACHE II ingreso	17,5	6,9	17,7	4,8	0,94
Mortalidad predicha	37,8	22,9	35,2	18,7	0,64
SOFA Hepático	1,63	1,27	1,04	1,10	0,06
APACHE II estudio 1	18,5	5,0	18,2	5,5	0,81
SOFA estudio 1	11,8	4,2	10,6	5,0	0,29
CPK máxima	275,2	255,8	266,0	209,9	0,88
Albumina	2,182	0,661	2,179	0,672	0,99
Prealbumina	8,59	5,19	13,51	17,50	0,11
Transferrina	100,6	30,1	119,2	32,7	0,04
Colesterol	90,4	33,1	95,3	34,2	0,31
Triglicéridos	225,3	101,7	207,5	110,6	0,56

**TABLA XVII. Análisis univariante. Variables cuantitativas no paramétricas.**

	PPC	No PPC	p
SOFA Renal [Media (DE)]	2,6 (1,2)	2,6 (1,6)	0,66
SOFA Hemodinámico [Media (DE)]	3,4 (1,1)	3,3 (0,9)	0,24
SOFA Coagulación [Media (DE)]	1,4 (1,4)	1,1 (1,1)	0,54
SOFA SNC [Media (DE)]	2,9 (1,3)	2,3 (1,4)	0,10
SOFA Respiratorio [Media (DE)]	3,2 (0,4)	3,3 (0,5)	0,29
Estancia previa [Mediana (rango)]	2 (0,73)	1 (0,118)	0,86
Estancia hasta SDMO [Mediana (rango)]	1 (0,79)	1 (0,10)	0,71

Han continuado presentandose las mismas diferencias significativas en lo que respecta a la mortalidad (TABLA XVIII), gravedad y días de ventilación mecánica (TABLA XIX), infecciones, exceptuando la bacteriemia primaria (TABLA XX) y estancias hospitalarias (TABLA XXI).

**TABLA XVIII. Análisis univariante. Variables categóricas. Mortalidad.**

	PPC N=50		No PPC N=23		RR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Mortalidad UCI	33	66,0%	12	52,2%	1,27 (0,82- 1,96)	0,26
Mortalidad hospitalaria	42	84,0%	13	56,5%	1,49 (1,02- 2,17)	0,01

**TABLA XIX. Análisis univariante. Variables cuantitativas paramétricas. Gravedad y VM.**

	PPC		No PPC		p
	Media	DE	Media	DE	
APACHE II estudio 2	11,5	8,2	6,9	8,8	0,04
Días de VM	32,3	21,1	18,5	5,8	0,002

**TABLA XX. Estudio univariante. Variables cuantitativas no paramétricas. Infecciones.**

	PPC N=50	No PPC N=23	p
Neumonía nosocomial [Media (DE)]	0,50 (0,65)	0,27 (0,46)	0,18
BRC[Media (DE)]	0,28 (0,50)	0,23 (0,43)	0,74
Bacteriemia primaria[Media (DE)]	0,29 (0,61)	0,05 (0,21)	0,06
Tasa DI neumonía[Media (DE)]	1,33 (2,04)	1,14 (2,20)	0,41
Tasa DI BRC[Media (DE)]	0,76 (1,86)	1,13 (2,46)	1,00
Tasa DI bacteriemia 1ª[Media (DE)]	0,77 (1,81)	0,00 (0,00)	0,02
Estancia hospitalaria[Mediana (rango)]	44 (10,372)	31 (13,231)	0,08
Estancia en UCI[Mediana (rango)]	34 (9,218)	25 (12,107)	0,06

**TABLA XXI. Estudio univariante. Comparación de estancias en pacientes dados de alta vivos de la UCI.**

	PPC N=16	No PPC N=12	p
Estancia hospitalaria[Mediana (rango)]	93 (22,372)	41 (20,231)	0,03
Estancia en UCI[Mediana (rango)]	53 (19,218)	32 (12,107)	0,01

**III.D.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE EL PRIMER ESTUDIO.**

En el análisis multivariante sobre factores que predicen la aparición de PPC en el primer estudio (teniendo en cuenta sólo los factores presentes durante los primeros 10 días) aparecieron como factores de riesgo significativos asociados a un desarrollo de la PPC la disfunción neurológica con escala de SOFA 3-4, el empleo de nutrición parenteral y el empleo de BNMND, mientras

que actuaba como factor protector del desarrollo de esta complicación el empleo de DER (TABLA XXII).

**TABLA XXII. ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE FACTORES DEL PRIMER ESTUDIO.**

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Disf. NM*	13,1078	2,8301	60,7104	0,001
DER	0,0439	0,0079	0,2444	0,0004
NPT	5,3890	1,3041	22,2700	0,02
BNMND	13,1191	1,2746	135,0344	0,03

\* Disfunción neuromuscular con SOFA 3-4.

### III.E.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE AMBOS ESTUDIOS.

Sin embargo al efectuar el mismo análisis multivariante sobre los datos de ambos estudios y teniendo asimismo en cuenta los factores presentes durante todo el período de estudio, además de los factores de riesgo identificados anteriormente, se encuentra como variable con significación estadística asociada al desarrollo de PPC la hiperosmolaridad ( TABLA XXIII).

**TABLA XXIII. ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE FACTORES EN AMBOS ESTUDIOS.**

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Disf. NM*	24,0190	3,6824	156,6680	0,0009
DER	0,0178	0,0021	0,1546	0,0003
NPT	5,1090	1,1406	22,8849	0,033
BNMND	16,3159	1,3367	199,1506	0,0287
Hiperosmolaridad	4,7976	1,0158	24,3369	0,04

\* Disfunción neuromuscular con SOFA 3-4.

#### **IV.-DISCUSIÓN**

En los últimos veinte años los avances logrados en el tratamiento de los pacientes críticos y la mejora en su supervivencia ha obligado a los clínicos a prestar mayor atención a las complicaciones derivadas de una estancia mas prolongada tanto en la UCI como en el hospital. Fruto de esa mejora de la calidad asistencial global es la aparición de una nueva entidad patológica emergente, la debilidad neuromuscular adquirida en UCI, que se estima asociada a un considerable incremento en la morbi-mortalidad de aquellos pacientes críticos sépticos que precisamente se encuentran más graves.

Dentro de este concepto de disfunción neuromuscular destaca una complicación sobre las demás, no solo por su frecuencia sino también por las consecuencias de ella derivada, esta es la PPC.

#### **IV.A.-INCIDENCIA**

Los resultados obtenidos en el presente trabajo confirman en primera instancia y una vez más la elevada incidencia de la PPC entre los pacientes sépticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Esta alta incidencia "oculta" se explica fundamentalmente porque la valoración clínica de los pacientes en un ambiente tan complejo como es la UCI supone todo un reto para el clínico ya que un enfermo intubado y comatoso no es un paciente colaborador. En un segundo escalón el estudio electrofisiológico de estos pacientes presenta muchos problemas ya que existe siempre el miedo de que los registros, ya de por sí complicados de llevar a cabo, estén contaminados por artefactos; siendo el resultado de todo esto una confusión continua sobre

las razones que determinan en numerosos casos de pacientes sépticos críticos sin SDRA la dificultad en la retirada de la ventilación mecánica.

En nuestra serie de pacientes críticos la PPC se presenta con una alta incidencia, el 63% de nuestros pacientes presentó signos de PPC en el estudio realizado a los diez días mientras que en el segundo estudio realizado a los 21 días se recogieron 4 casos más, lo que hace una incidencia total del 68,4% esta cifra no difiere de los valores hallados en otros estudios.

Así, en revisiones sobre este tópico la frecuencia de aparición de la complicación es variable encontrándose trabajos que al estudiar prospectivamente un grupo de pacientes sépticos y en SDMO aparece en el 70-80% de ellos mientras que otros estudios<sup>82,83</sup> estiman la incidencia de esta complicación en un 50-70%, muy similar a la incidencia obtenida por Witt et al<sup>97</sup> que la situó en un 73%, cabe resaltar el estudio de Berek et al<sup>147</sup> en el cual la incidencia de la PPC entre sus pacientes fue del 81,8%.

Las diferencias en cuanto a las incidencias de las diferentes publicaciones se atribuyen al periodo de estancia de los enfermos en la UCI y al tipo de paciente ingresado siendo cuanto más corta esta estancia menor la incidencia de la complicación, de hecho existen dos estudios prospectivos<sup>148,216</sup> que no detectan ningún caso de PPC en sus pacientes críticos.

No obstante, otra cuestión a tener en consideración a la hora de valorar la diferencia entre incidencias entre los diferentes estudios es debida probablemente a la definición usada para la identificación de la neuropatía y la dificultad para llevar a cabo un diagnóstico diferencial con la miopatía que presenta una clínica muy parecida. Respecto a este hecho, Lacomis et al<sup>152</sup> evaluaron prospectivamente a 92 pacientes que desarrollaron una debilidad

aguda en la UCI, siendo la causa más frecuente la miopatía (42%) y una PPC en el 13% concluyendo que entre los pacientes a los que se le había sometido a un EMG la miopatía aguda era tres veces más frecuente que la polineuropatía axonal aguda.

Otro hecho a destacar de gran valor es la confirmación precisa de la precocidad del tiempo de aparición de esta complicación, punto este que no había quedado definido en estudios previos. Así, en la realización del primer estudio ENF a los diez días tras el inicio de la VM ha detectado el mayor número de las PPC de los pacientes estudiados (46/73) y por tanto fija de forma clara los límites que previamente habían marcado otros autores de aparición de una PPC; Bolton<sup>195</sup> la situaba aproximadamente a los 15 días del inicio de la ventilación mecánica y Schwartz et al<sup>213</sup> en su serie prospectiva en la que se realizó ENF al ingreso no encontró en ningún caso, sin embargo al repetirlo a las dos semanas apareció en el 55%.

#### IV.B.-REPERCUSIÓN SOBRE LA ESTANCIA Y MORTALIDAD.

Se ha establecido que la propia PPC dificulta la desconexión del respirador y está asociada a una significativamente mayor estancia tanto en UCI como hospitalaria y una mayor mortalidad intrahospitalaria entre aquellos enfermos que son dados de alta vivos de la Unidad. Así, la mortalidad pasa del 66% en la UCI al 84% intrahospitalaria mientras que en el grupo sin PPC esta mortalidad es del 52,2% y 56,5% respectivamente, presentando este último dato una diferencia significativa.

Esta mortalidad más elevada no puede ser atribuible a condiciones preexistentes ni a la gravedad de la enfermedad ya que los pacientes con y sin



PPC presentaron escalas de gravedad comparables, no solo al ingreso en la Unidad (escala APACHE II, y mortalidad predicha por el APACHE II) sino también en el día del primer ENF (escalas APACHE II y SOFA).

Estudios previos no han sido capaces de demostrar una clara relación entre la PPC y la mortalidad. Hund et al<sup>187</sup> sostiene que la contribución de la PPC durante la fase aguda a la mortalidad y la morbilidad aún no está clara, no obstante, Lacomis et al<sup>152</sup> en un estudio para determinar las causas de la debilidad neuromuscular en la UCI sobre 92 pacientes concluye que la mortalidad fue mayor en los pacientes con PPC pero esta afirmación está basada sobre simples porcentajes sin otro tratamiento estadístico ni secuencial.

Este mismo autor<sup>161</sup> establece este incremento de la mortalidad en un grupo de sepsis por Gram negativos, justificando que el pobre pronóstico de estos pacientes es únicamente resultado de la gravedad de la sepsis y del SDMO que padecen y en un estudio posterior<sup>150</sup> afirma que la mortalidad en los pacientes con PPC es el doble de la que presentan los pacientes que no la padecen si bien atribuye esta diferencia tan significativa al hecho de que el grado de SDMO es mucho mayor en los pacientes que la desarrollan.

Este argumento no puede seguir siendo sostenido a la vista de los resultados de nuestro trabajo, ya que en la escala de gravedad basal no presentó diferencias significativas entre ambos grupos al ser evaluados básicamente por el APACHE II y en el día del ENF por el APACHE II y el SOFA, escala esta última que ha sido recientemente validada para describir y monitorizar secuencialmente la disfunción y el fallo de órganos en pacientes críticos<sup>217</sup>.

Otro aspecto importante a destacar es que, a pesar de que el estudio no fue específicamente diseñado para evaluar el impacto de la PPC en la desconexión del ventilador, aquellos pacientes que presentaban esta complicación mostraban necesidad de VM durante un periodo de tiempo significativamente más prolongado que aquellos que desarrollaron una PPC, y dado que la tasa de neumonía asociada a ventilación mecánica no difirió entre los dos grupos, esta prolongación de VM no puede ser atribuible a esta infección nosocomial. Los resultados que hemos obtenido muestran un alargamiento significativo de los días de ventilación mecánica de casi hasta el doble en aquellos pacientes que presentaron PPC. Esta proporción es similar a la publicada por Leitjen et al<sup>150</sup> pero que al ser una serie de sólo 28 pacientes sometidos a VM, no pudo establecer una diferencia significativa y por ello concluía que la presencia de la PPC no traducían necesariamente una dificultad en la retirada de la ventilación mecánica. De hecho, aunque se han publicado datos controvertidos sobre ello<sup>195</sup> la PPC fue inicialmente descrita como un evento que empeoraba el proceso de desconexión<sup>83,218</sup>. Y esto queda corroborado en un estudio prospectivo con EMG en extremidades<sup>84</sup> sobre 21 pacientes en los que la dificultad en la desconexión del ventilador tenía una causa neuromuscular en el 62%, siendo la PPC la responsable en un número muy elevado de casos. Elevándose este porcentaje hasta el 95% cuando el estudio se realizaba tanto en las extremidades como en la musculatura del aparato respiratorio.

Por lo que respecta a la estancia hospitalaria, nuestra serie es la primera en obtener datos con significación estadística que establezcan que la PPC está asociada con un incremento del doble de la estancia en el hospital para

aquellos enfermos que fueron dados de alta vivos de la UCI. Este dato es de extraordinaria importancia por no haber sido nunca descrita previamente y como es obvio por el aspecto de costo económico que conlleva.

#### IV.C.-FACTORES DE RIESGO.

Hasta el momento, no existe en la literatura médica internacional ningún estudio que haya incluido una cohorte de enfermos de número suficiente para evaluar los factores demográficos, clínicos tanto antes del ingreso en UCI como durante su estancia, alteraciones bioquímicas y terapéutica empleada que pueda favorecer la aparición de una PPC. Esta aproximación al problema es fundamental dado que actualmente no existen terapéuticas que puedan prevenir o alterar la evolución de esta complicación neurológica. Por todo ello, el conocimiento preciso de los factores de riesgo implicados nos llevará a definir estrategias precisas para prevenir la aparición de esta polineuropatía.

Al considerar los factores condicionantes para el desarrollo de la PPC hay que recordar que la etiología de la PPC no es conocida aunque se sigue considerando a la hipótesis de Bolton<sup>79</sup> estableciendo que en la sepsis y en el SDMO existen alteraciones profundas de la microcirculación que pueden afectar al sistema nervioso central y al periférico, además de la multitud de mediadores inflamatorios y/o componentes tóxicos circulantes que de forma global puedan inducir una lesión neuronal.

En nuestro estudio, ninguno de los factores clínicos evaluados en condiciones basales ni el número de días de estancia previa hospitalaria han

mostrado influencia alguna en la aparición de esta complicación, sin embargo si lo han hecho diversos factores de adquisición nosocomial intra-UCI.

Factores tales como diabetes, cáncer, alcoholismo, han sido tradicionalmente excluidos en estudios previos; no obstante, nosotros los hemos incluido, dada la alta prevalencia de los mismos en nuestros pacientes críticos sépticos, por la importancia que tienen como factores de riesgo de otras complicaciones mayores.

Dado que hasta el momento no existe tratamiento eficaz para prevenir o tratar la PPC, siendo el abordaje terapéutico una combinación de cuidados de soporte vital y de rehabilitación. La identificación de los factores de riesgo asociados a la PPC es esencial para desarrollar estrategias de manejo y abordaje terapéutico dirigidos a prevenir la aparición de esta ominosa complicación. Cabe aquí destacar un estudio reciente retrospectivo que sugiere que el empleo de altas dosis de inmunoglobulinas puede disminuir la incidencia de PPC<sup>199</sup> aunque la experiencia clínica inicial con esta terapia ha sido descorazonadora<sup>200</sup>.

La causa de la hiperosmolaridad en los pacientes críticos suele ser hipernatremia, hiperglucemia y uremia, bien solas o combinadas. No obstante, en nuestro trabajo ninguna de estas alteraciones se ha podido asociar en el análisis univariante con la PPC mientras que en el análisis multivariante, aquellos pacientes que presentaron hiperosmolaridad tenían 5 veces más riesgo de sufrir esta complicación neurológica. Esta relación entre PPC e hiperosmolaridad ha sido publicada previamente<sup>219,220</sup> aunque Witt et al<sup>97</sup> no encontraron conexión alguna entre osmolaridad sérica y PPC, no obstante estos autores midieron esta variable solamente en tres ocasiones tras su

ingreso en UCI, y por el contrario encontraron elevados niveles de glucemia en sus pacientes con PPC, hipotetizando que la hiperglucemia incrementaba la resistencia endovascular, reducía el flujo sanguíneo nervioso y causaba una hipoxia endoneural. Por otra parte Berek et al<sup>147</sup> no hallaron una relación del desarrollo de la PPC ni con hiperglucemia ni con hiperosmolaridad. Una muy reciente línea de investigación entre hiperglucemia y síntesis neuronal podría hacer retomar protagonismo a esta variable al haberse encontrado en diabetes mellitus experimental, las neuronas experimentan una depresión en la síntesis de una variedad de importantes moléculas estructurales siguiendo un patrón único<sup>221</sup>.

La hipoalbuminemia se ha referido como factor asociado al desarrollo de esta axonopatía<sup>97</sup>; La disminución de la albúmina podría ser un marcador que tradujese un incremento en la permeabilidad microvascular lo cual teóricamente provocaría un edema endoneural y posteriormente hipoxia. En nuestro trabajo ni los valores de albúmina ni los de proteínas viscerales han podido relacionarse con esta complicación.

Recientemente, publicaciones aisladas han relacionado a la PPC con la administración de NPT de tal forma que la suspensión de esta nutrición artificial disminuía la duración y gravedad de esta complicación<sup>179, 222, 223</sup>. Estos autores han considerado diferentes explicaciones para justificar el efecto deletéreo de la NPT sobre la lesión axonal: mecanismos de realimentación, depleción de las reservas intracelulares de fosfato inducida por la glucosa con la consiguiente depleción de los componentes fosfatados de alta energía. o bien el empleo de emulsiones lipídicas intravenosas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) cuya oxidación dañaría el endotelio vascular y este efecto podría

propagar un daño microvascular y una isquemia axonal. En nuestra serie, ni el empleo de emulsiones lipídicas con triglicéridos de cadena larga ni el de una mezcla al 50% de triglicéridos de cadena larga y de cadena media (con una reducción substancial de contenido de AGPI) fueron factores de riesgo para la PPC. Otra complicación indeseable de la NPT que se asocia a trastornos neurológicos es la hipofosfatemia. Esta variable ha sido vinculada a la polineuropatía<sup>224</sup> y a retrasos en la desconexión de la ventilación artificial<sup>183</sup> aunque en otros estudios Zochodne<sup>83</sup> no se establece que los niveles de fósforo disminuidos estén relacionados con la PPC. En nuestra serie la hipofosfatemia no fue un factor de riesgo para la PPC. A pesar de esta falta de significación en el análisis univariante de los diversos factores en relación con la NPT, el hecho evidente que hemos encontrado en nuestro trabajo es que en el estudio multivariante el empleo de NPT incrementa el riesgo de desarrollar PPC más de cinco veces. La explicación de este dato se puede encontrar en que la NPT puede provocar en ocasiones complicaciones metabólicas tales como hiperglucemia, hipernatremia e hiperosmolaridad, estas complicaciones pueden empeorar los trastornos de la microcirculación que ya presentes en la sepsis y el SDMO. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que la NPT debe ser empleada bajo una estrecha vigilancia dado que puede contribuir al desarrollo de PPC de estos enfermos. Si tenemos en cuenta que algunos o muchos de estos pacientes no pueden ser nutridos por vía enteral y que la situación de hipermetabolismo y de autocanibalismo séptico así como la malnutrición empeoran el pronóstico de la sepsis grave, la NPT puede llegar a ser imprescindible por lo que se impone un exquisito control de osmolaridad, hiperglucemia e hipernatremia.

El empleo de depuración extrarrenal (DER) se ha mostrado en el análisis multivariante como un factor protector para el desarrollo de PPC a pesar de que la disfunción renal fue similar en ambos grupos. Esto contrasta con lo referido en la bibliografía sobre un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca entre los que el empleo de DER fue más frecuente en aquellos diagnosticados de PPC, aunque en este trabajo<sup>225</sup> se estudia unas cohortes de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y en el grupo que desarrollo PPC la incidencia de sepsis y DER fue muy superior a la del grupo que no la desarrollo. Esto contrasta con nuestro estudio en el que todos los pacientes presentan sepsis grave y SDMO. La explicación exacta de nuestros resultados no tiene por el momento un análisis claro de la misma aunque podría justificarse por el hecho de que a través de la DER se obtiene un mejor control de las alteraciones metabólicas en pacientes donde la incidencia de insuficiencia renal aguda es tan elevada. Otra posibilidad sería el efecto de “lavado” de citocinas y mediadores proinflamatorios que se produce durante las primeras fases de DER<sup>181</sup>. Hay que hacer énfasis que la DER se llevó a cabo sobre todos los pacientes con membranas biocompatibles lo cual es muy importante porque se sabe que modifica el pronóstico vital y del fracaso renal en pacientes críticos<sup>226</sup>. Por el momento no existe consenso sobre cuando hay que comenzar la DER en el fracaso renal agudo y que parámetros clínicos y bioquímicos combinados se deben de manejar como guía de DER.

Una preocupación fundamental que todos los clínicos comparten es evitar, si es posible, fármacos tóxicos que pudieran estar implicados en el desarrollo de la PPC. Anteriormente se describió que los aminoglicósidos se han relacionado con esta axonopatía aunque Witt et al<sup>97</sup>, tras medir niveles de

gentamicina y tobramicina, no fue capaz de confirmar dicho nexo. En nuestros resultados, el empleo de estos antibióticos o de corticosteroides no se ha encontrado asociado al desarrollo de PPC.

No obstante, uso de BNMND si ha constituido un factor de riesgo muy elevado con una razón de desventaja (OR) superior a 16. Este dato es asimismo novedoso ya que estudios previos no han sido capaces de mostrar una relación entre la administración de BNMND e incidencia de PPC, aunque en estos estudios estos fármacos se emplearon en pocos pacientes y a bajas dosis<sup>184</sup>.

Kupfer et al<sup>134</sup> propone que aunque los mecanismos internos aún están por dilucidar, el desarrollo de una polineuropatía en 5 de sus 10 pacientes parece estar relacionado con la administración de vecuronio debido a que ninguno de los pacientes que desarrollaron la polineuropatía presentaba signos de sepsis o de SDMO. Además y como se ha puesto de manifiesto en otros trabajos es muy probable.

Las alteraciones ENF, distintas a las típicas de PPC, que se han encontrado en pacientes a los que se administraron BNMND (la literatura actual indican que el vecuronio ha sido el BNMND más comúnmente asociado con la polineuropatía axonal motora y la miopatía, siendo en ambos casos reversible tras la supresión de dicho fármaco) pueden ser explicadas por diferentes entidades<sup>152,170</sup>. Se ha descrito una neuropatía motora aguda y un bloqueo neuromuscular prolongado en la asociación de relajantes musculares y corticoesteroides presumiblemente porque podrían, en el contexto de una sepsis y un SDMO, incrementar su entrada tanto en el nervio periférico como en el músculo<sup>227</sup> y por lo tanto prolongar durante un período de tiempo mayor el



bloqueo neuromuscular; o por alteraciones en el aclaramiento de dichos fármacos o de sus metabolitos<sup>123,171</sup> aún cuando esta relación ha sido puesta en cuestión recientemente, sobre todo porque se han publicado paresias prolongadas tras el uso de atracurio, un relajante muscular no esteroideo<sup>228</sup>.

Segredo et al<sup>123</sup> describe que el bloqueo neuromuscular prolongado tras la finalización de un tratamiento a largo plazo con vecuronio se asocia con acidosis metabólica, con concentraciones elevadas de magnesio en el plasma, sexo femenino, y probablemente y más importante, con la presencia de fallo renal y altas concentraciones plasmáticas de un metabolito activo del vecuronio, el 3-desacetilvecuronio. Este autor no encontró relación significativa entre la presencia del bloqueo y la dosis administrada de vecuronio, el ritmo de administración o la duración del tratamiento aunque los pacientes con fallo renal recibieron dosis diarias mayores que las que fueron administradas a los pacientes con fracaso renal pero sin bloqueo prolongado.

Se podría argumentar que los BNMND son los culpables de los trastornos neurofisiológicos hallados en nuestros pacientes que habían sido tratados con dichos fármacos pero hay que hacer resaltar que la metodología ha sido muy cuidadosa en la evaluación no solo de todos los pacientes sino aun más exquisita entre aquellos en los que se había empleado BNMND con una evaluación de si existía o no bloqueo neuromuscular persistente buscando estimulaciones nerviosas repetitivas y anomalías sensoriales. Hay que poner énfasis en que nuestros resultados no establecen que el empleo de BNMND sea un requisito previo para el desarrollo de una PPC sino que la administración de estos agentes puede probablemente empeorar o acelerar

una axonopatía subyacente y por ello pacientes a los que no se les ha administrado BNMND pueden desarrollar PPC.

La miopatía necrotizante es otra entidad que puede afectar a estos pacientes singularmente si han padecido un ataque agudo de asma y han recibido corticoesteroides a altas dosis y BNMND, pero también un cuadro clínico similar ha sido descrito en pacientes críticos sépticos<sup>106,126</sup>. En ambos casos lo característico es una elevación significativa de la CPK sérica. De hecho, en los pacientes de UCI se pueden presentar diversos tipos de miopatía sin que cumplan obligatoriamente criterios neurofisiológicos de PPC<sup>75</sup>. En la serie que hemos estudiado no realizamos sistemáticamente biopsia muscular, fundamentalmente por las implicaciones éticas que ello conlleva siendo un método invasivo, por lo que no hemos podido evaluar la contribución de una miopatía. No obstante las determinaciones seriadas de CPK sérica estuvieron solo ligeramente elevadas y en tres pacientes que existió un ascenso marcado de la misma se les excluyó del análisis y al mismo tiempo, tras indicarse una biopsia muscular, se confirmó el diagnóstico de miopatía necrotizante. Por tanto y que presumiblemente influenciada por diversos factores la PPC puede diagnosticarse de forma certera basándose en el ENF practicado en la UCI<sup>203</sup>.

La afectación simultánea del SNC y el periférico es llamativa, esta relación entre PPC y encefalopatía grave (escala de Glasgow menor de 8) también ha sido referida por otros autores. Witt et al<sup>97</sup> han publicado que todos los pacientes con PPC tenían evidencia de encefalopatía séptica. De hecho no sería más manifestaciones neurológicas diferentes dentro de la afectación común del SN en el contexto de pacientes con SDMO. Es muy llamativa la relación existente entre la PPC y la encefalopatía grave (Glasgow <8). En

nuestro trabajo, el desarrollo de una PPC se asocia a disfunción del SNC con una OR de 24,02. En otro trabajo<sup>186</sup> más de 2/3 de los pacientes muestran evidencias de encefalopatía que en la mayoría de los casos era de origen séptico aunque en algunos pacientes no se podía excluir el efecto aditivo de los fármacos sedantes. Esta encefalopatía indudablemente contribuye a la debilidad observada en los miembros al mismo tiempo que dificulta la retirada de la ventilación mecánica de estos pacientes. De hecho tanto la PPC como la encefalopatía fueron consideradas como parte de las manifestaciones neurológicas que aparecían en los pacientes con SDMO.

En resumen los resultados del presente estudio confirman que en este grupo de pacientes sépticos críticos la PPC es una complicación frecuente, que se encuentra asociada de forma habitual a la disfunción neurológica y que diferentes factores adquiridos en la UCI influyen directamente la aparición de la PPC. Un control estricto de la osmolaridad sérica parece como necesario, así como una indicación escrupulosa en el empleo de BNMND que en última instancia debiera desterrarse en estos enfermos. Finalmente corroborar que esta axonopatía es responsable de un incremento en el tiempo de VM, de estancia hospitalaria y de la mortalidad intrahospitalaria.

Con los resultados de nuestro estudio se abren nuevas perspectivas sobre el conocimiento de la aparición de la PPC que permiten abrir vías de investigación sobre esa entidad desde el punto de vista clínico y epidemiológico al mismo tiempo que se desarrollan estudios experimentales sobre trastornos de la microcirculación implicados en las alteraciones del microentorno de los nervios periféricos lesionados y que actualmente llevan al estudio del oxido

nítrico, óxido nítrico sintetasa, expresión genética del neurofilamento y endotelina entre otros.

## **V.- CONCLUSIONES**

- 1.- La polineuropatía del paciente crítico es una complicación muy frecuente entre los pacientes sépticos con disfunción multiorgánica, afectando en esta serie a 3 de cada 4 pacientes incluidos.
- 2.- La aparición de la misma se asocia a un incremento significativo de la estancia y de la mortalidad intrahospitalaria.
- 3.- Esta axonopatía conlleva un retardo en el tiempo de desconexión de la ventilación mecánica entre los pacientes que la sufren con respecto a los que no la desarrollan.
- 4.- Ninguno de los factores previos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos supone un mayor riesgo en la adquisición de la PPC.
- 5.- Diversos factores adquiridos durante la estancia en la Unidad predisponen a la aparición de esta complicación: hiperosmolaridad, nutrición parenteral, empleo de relajantes neuromusculares y encefalopatía.
- 6.- El empleo de la depuración extrarrenal se ha mostrado como un factor protector para el desarrollo de la PPC.

## VI.- ANEXO

### ANEXO I.-ESCALA SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Escala SOFA	1	2	3	4
<u>Respiratorio</u>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<400	<300	<200 con ventilación mecánica	<100 con ventilación mecánica
<u>Coagulación</u>				
Plaquetas×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
<u>Hígado</u>				
Bilirrubina, mg/dl (μmol/l)	1,2-1,9 (20-30)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (<204)
<u>Cardiovascular</u>				
Hipotensión	PAM<70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina (cualquier dosis) <sup>A</sup>	Dopamina >5 o Adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
<u>Sistema Nervioso</u>				
<u>Central</u>				
Escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
<u>Renal</u>				
Creatinina, mg/dl (μmol/l) o excreción de orina	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) o <500ml/día	>5,0 (>440) o <200ml/día

<sup>A</sup> Agentes adrenérgicos administrados durante al menos 1 hora ( las dosis administradas estan en microg/Kgxmin)

## ANEXO II.-ESCALA APACHE II

APS/PUNTOS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp. Rectal (°C)	≥41	39-40,9		38,5-40,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
TAM (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frec. Card.	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frec. Resp.	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
PaO <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> <0,5)					70	61-70		55-60	<55
DA-aO <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> >0,5)	≥500	350-499	200-349		200				
PH arterial	≥7,7	7,7-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na pl. (mMol/l)	≥180	160-169	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K pl. (mMol/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creat.pl. (mg%) <sup>(x2 si FRA)</sup>	≥3,5	2-3,4	1,6-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow					Puntos = 15-Glasgow				
EDAD (años)	≤44	45-54	55-64	65-74	>74				
PUNTOS	0	2	3	5	6				
ENFERMEDAD CRÓNICA			No quirúrgico	Cirugía urgente	Cirugía programada				
PUNTOS	5	5	2						

Total APACHE II: APS+EDAD+ENF.CR.

La insuficiencia orgánica o el estado de inmunodepresión deben haber sido evidenciados previo al ingreso y deben coincidir con los siguientes criterios: HIGADO: cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia digestiva por hipertensión portal; o episodios previos de fallo hepático/encefalopatía/coma. CARDIOVASCULAR: angina clase IV que le dificulte actividades (NYHA Clase IV). RESPIRATORIO: enfermedad crónica restrictiva, obstructiva, o vascular que ocasione una restricción severa al ejercicio o hipoxia crónica demostrada, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependiente de respirador. RENAL: en tratamiento con depuración extrarrenal. INMUNODEPRIMIDO: el paciente ha recibido una terapia que disminuye la resistencia a infecciones, o tiene una enfermedad que suprime la resistencia a infecciones ( leucemia, SIDA,...)

## VII. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Young L.S. Sepsis syndrome. en Principles and practice of infectious diseases.Vol. I. Mandell, Douglas and Bennett. Churchill Livingstone Inc. New York. 1995. p.690-704
- <sup>2</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74
- <sup>3</sup> C.Ortiz Leyba, FJ Jimenez Jimenez. Sepsis. en Manual de Medicina Intensiva. ed. JC Montejo, A.Garcia de Lorenzo, C Ortiz Leyba y A Bonet. 2000 Harcourt Madrid. ISBN 84-8174-214-7, p:294-300
- <sup>4</sup> Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. JAMA 1995; 274: 968-974
- <sup>5</sup> Sands KE, Bates DW, Lanken PN: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997; 278: 234-240
- <sup>6</sup> Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T: Septic shock: An analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. Crit Care Med 1998; 26: 1020-1024
- <sup>7</sup> Garnacho Montero J, Garcia Garmendía JL, Perez Paredes C, et al. Factors influencing the outcome in sepsis : role of bacteremia, microbiologically defined infection and empirical antibiotics. Crit Care Med.1999;27:S1:A85
- <sup>8</sup> Waheedullah K, Meisner M, Reinhart K. New approaches to the diagnosis of sepsis. Curr Opinion Crit Care. 1999;5:357-362



- 
- <sup>9</sup> Fenton MJ, Golenbock DT. LPS-binding proteins and receptors. *J Leukoc Biol* 1998;64:25-32
- <sup>10</sup> Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptative immunity. *Nature* 1997; 388:394-397
- <sup>11</sup> Muzio M, Natoli G, Scanni S, et al. The human toll signal in pathway: divergence of nuclear factor kappa-beta and JNK/SAPK activation upstream of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6). *J Exp Med* 1998; 187:2097-2101
- <sup>12</sup> Karima R, Matsumoto S, Higashi H, et al. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol. Med Today* 1999;5: 123-132
- <sup>13</sup> Sprung C. Sepsis. Current perspectives in pathophysiology and therapy. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1994
- <sup>14</sup> Elsbach P. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in antibacterial host defense. *J Leukoc Biol* 1998;64:14-18
- <sup>15</sup> Haworth R, Platt N, Keshav S, et al. The macrophage scavenger receptor type A is expressed by activated macrophages and protects host against lethal endotoxin shock. *J Exp Med* 1997;186:1431-1439
- <sup>16</sup> Moldawer LL. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 1994;22:S3-7
- <sup>17</sup> Wheeler A.P., Bernard G.R. Treating patients with severe sepsis. *N.Eng.J. Med* 1999;340:207-14
- <sup>18</sup> Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intens Care Med.* 1999;25:556-566

- 
- <sup>19</sup> Goldie AS, Fearon KCH, Ross JA, et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *JAMA* 1995; 274:172-177
- <sup>20</sup> Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch JS Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 1990;161:982-987
- <sup>21</sup> Takatuwa T, Endo S, Nakae H, et al. Plasma levels of TNF-alpha, endothelin-1, and thrombomodulin in patients with sepsis. *Res Common Chem Pathol Pharmacol* 1994;84:261-269
- <sup>22</sup> Keogh C, Fong Y, Marano MA, et al. Identification of a novel tumour necrosis factor alpha/cachectin from the liver of burned and infected rats. *Arch Surg* 1990;125:78-94
- <sup>23</sup> Dofferhoff ASM, Bom VJJ, de Vries-Hospers HG, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992;5:137-143
- <sup>24</sup> Opal SP, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-1172
- <sup>25</sup> Ihle JN. Signalling by the cytokine receptor superfamily. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 1994;5:137-143
- <sup>26</sup> Samra JS, Summers LK, Frayn KN. Sepsis and fat metabolism. *Br J Surg* 1996;83:1186-1196
- <sup>27</sup> Espat NJ, Rogy MA, Copeland EM, et al. Interleukin-1, interleukin-1 receptor, and interleukin-1 receptor antagonist. *Proc Nutr Soc* 1994;53:393-400

- 
- <sup>28</sup> Ertel W, Kremer JP, Kenney J, et al. Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood* 1995;85:1341-1347
- <sup>29</sup> Marchant A, Deviere J, Byl B, et al. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 1994;343:707-708
- <sup>30</sup> Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362
- <sup>31</sup> Barber AE, Coyle SM, Marano MA, et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993;150:1999-2006
- <sup>32</sup> Beutler B, Krochin N, Milsark IW, et al. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: Mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1976;232:977-979
- <sup>33</sup> Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771-778
- <sup>34</sup> Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *en Sepsis and Septic Shock. Crit Care Clin* 2000;16:193-213
- <sup>35</sup> Marty C, Missett B, Tamion F, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and non-septic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-679
- <sup>36</sup> Howard M, O'Garra A, Ishida H, et al. Biologic properties of interleukin 10. *J Clin Immunol* 1992;12:239-247
- <sup>37</sup> De Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo M, et al. Interleukin 10. *Curr Opin Immunol* 1992;4:314-320

- 
- <sup>38</sup> Gomez-Jimenez J, Martin MC, Sauri R, et al. Interleukin 10 and the monocyte/ macrophage-induced inflammatory response in septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:472-475
- <sup>39</sup> Arden WA, Fiscus RR, Wang X ,et al. Elevations in circulating calcitonin gene-related peptide correlate with hemodynamic deterioration during endotoxin shock in pigs. *Circ Shock* 1994;42:147-153
- <sup>40</sup> Yang RB, Mark MR, Gray A ,et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 1998;395:284-288
- <sup>41</sup> Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *En Sepsis and septic shock. Crit Care Clin* 2000;16:337-352
- <sup>42</sup> Barie PS, Hydo LJ. Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization. *Arch surg* 1996;131:1318-1324
- <sup>43</sup> Douzinas EE, Tsdemiadou PD, pitardis MT, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit are Med* 1997;155:53-59
- <sup>44</sup> Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-575
- <sup>45</sup> Dorinsky PM, Gadek JE. Mechanism of multiple nonpulmonary organ failure in ARDS. *Chest* 1989;96:885-892
- <sup>46</sup> Piper RD, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction syndrome: The relevance of persistent infection and inflammation. *En Fein AM, Abraham ED, Balk RA et al (eds): Sepsis and multiorgan failure. Baltimore. Williams&Wilkins, 1997; pp189-208*

- 
- <sup>47</sup> Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992;101:816-823
- <sup>48</sup> Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-131
- <sup>49</sup> Jansen MJJM, Hendriks T, Vogels MTE, et al. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:1196-1202
- <sup>50</sup> Symeonides S, Balk RA. Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:449-463
- <sup>51</sup> Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 1998;26:1164-1172
- <sup>52</sup> Fink MP, Aranow JS. Gut barrier dysfunction and sepsis. In Fein AM, Brahm ED, Balk RA, et al (eds). *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1997, pp 387-403
- <sup>53</sup> Crouser ED, Dorinsky PM. Gastrointestinal tract dysfunction in critical illness: Pathophysiology and interaction with acute lung injury in adult respiratory distress syndrome/multiple organ dysfunction syndrome. *New Horizons* 1994;;476-487
- <sup>54</sup> Mallick AA, Ishizaka A, Stephens KE, et al. Multiple organ damage caused by tumor necrosis factor and prevented by prior neutrophil depletion. *Chest* 1989; 95:1114-1120

- 
- <sup>55</sup> Corwin HL. Acute renal failure in sepsis and multiple organ failure. En Fein AM, Abraham EM, Balk RA et al.(eds) Sepsis and multiorgan failure. Baltimore, Williams&Wilkins, 1997; pp 546-566
- <sup>56</sup> Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 1995;273:117-123
- <sup>57</sup> Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985;202:685-693
- <sup>58</sup> Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-1648
- <sup>59</sup> Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The logistic organ dysfunction system: A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. JAMA 1996; 276:802-811
- <sup>60</sup> Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intens Care Med 1996;22:707
- <sup>61</sup> Natanson C, Hoffman W, Parrillo JE. Septic shock and multiple organ failure. en Critical Care Medicine.Principles of Diagnosis and Management. JE:Parrillo, RC Bone. Mosby-Year Book Inc. St.Louis. 1995. p 355-374
- <sup>62</sup> Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Crit.Care Med. 1999; 27:639-59
- <sup>63</sup> Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness. Clin Invest Med 1990;13:297-304

- 
- <sup>64</sup> Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1991;19:753-757
- <sup>65</sup> Bleck TP. Neurologic alterations in sepsis. En Fein AM, Braham ED, Balk RA, et al (eds). *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1997, pp 236-242
- <sup>66</sup> Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Morales Mendez S, et al. Variations of plasma amino acids in septic patients subjected to parenteral nutrition with a high proportion of branched chain amino acids. *Nutrition* 1992. vol8:4:237-244.1992
- <sup>67</sup> Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Morales Mendez S, et al. Prospective study on the efficacy of branched chain amino acids in septic patients. *J.P.E.N.*1991.vol 15:3:252-261
- <sup>68</sup> Bengston F, Bugge M, Hannson L, et al. Serotonin metabolism in the central nervous system following sepsis of portocaval shunt in the rat. *J Surg Res* 1987; 43:420-429
- <sup>69</sup> Deng X, Wang X, Andersson R, et al. Endothelial barrier resistance in multiple organs after septic and nonseptic challenges in the rat. *J Appl Physiol* 1995;78:2052-2061
- <sup>70</sup> Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 1994;19:32-37
- <sup>71</sup> Sprenger H, Sharpe MD, McLachlan Rs. Flumazenil as a diagnostic tool in the differential diagnosis of coma in a critically ill patient. *Can J Anaesth* 1994;41:52-55

- 
- <sup>72</sup> Hariri RJ, Ghajar JBG, Bahramian K, et al. Alterations in intracranial pressure and cerebral blood volume in endotoxemia. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176: 155-156
- <sup>73</sup> Pendlebury WW, Perl DP, Muñoz DG. Multiple microabscesses in the central nervous system: a clinicopathologic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48: 290-230
- <sup>74</sup> Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, et al. Mielinolisis pontina central: una grave complicación tras la corrección de trastornos electrolíticos. *Med Intensiva* 1994;18:82-84
- <sup>75</sup> Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347:1579-1582
- <sup>76</sup> Rich MM, Bird SJ, Raps EC, et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20:665-673
- <sup>77</sup> Hund E. Myopathy in critical ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:2544-2547
- <sup>78</sup> Young GB. Neurologic complications of systemic critical illness. *Neurol Clin* 1995; 13:645-658
- <sup>79</sup> Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24:1408-1416
- <sup>80</sup> Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Pschyatry* 1984; 47:1223-1231
- <sup>81</sup> Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, et al. Complicaciones neurológicas de la sepsis. *Medicina Intensiva* 1997; 21:109-116



- 
- <sup>82</sup> Op de Coul AAW, Verheul GAM, Leyten ACM, et al. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93:27-33
- <sup>83</sup> Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110:819-842
- <sup>84</sup> Spitzer R, Giancarlo T, Maher L, et al. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15:682-686
- <sup>85</sup> Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979; 29:100-106
- <sup>86</sup> Gutmann La, Blumenthal D, Gutmann Lu, et al. Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology* 1996; 46:819-821
- <sup>87</sup> Barolhn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, et al. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 1994; 17:1131-1139
- <sup>88</sup> Lacomis D, Smith TW, Chad DA. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle Nerve* 1993; 16:84-90
- <sup>89</sup> Hirano M, Ott BR, Raps EC, et al. Acute quadraplegic myopathy. *Neurology* 1992;42:2082-2087
- <sup>90</sup> Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vencuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14:1131-1139
- <sup>91</sup> Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, et al. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50:46-53
- <sup>92</sup> Al-Lozi MT, Pestronk A, Yee WC, et al. Rapidly evolving myopathy with myosin-deficient muscle fibers. *Ann Neurol* 1994; 35:273-279

- 
- <sup>93</sup> Rich MM, Teener JW, Raps EC, et al. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996; 46:731-736
- <sup>94</sup> Chad DA, Lacomis D. Critically ill patients with newly acquired weakness: The clinicopathological spectrum. *Ann Neurol* 1994; 35: 257-259
- <sup>95</sup> Fong Y, Moldawer LL, Marano M, et al. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 1989; 256:R659-R665
- <sup>96</sup> Baracos V, Rodemann HP, Dinarello CA, et al. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocyte pyrogen (interleukin-1). *N Engl J Med* 1983; 308:553-558
- <sup>97</sup> Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184
- <sup>98</sup> Zochodne DW. Acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1994; 44:988-989.
- <sup>99</sup> Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Metabolic response to injury and sepsis: Changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997; 13(Suppl 9):52S-57S
- <sup>100</sup> Cooney RN, Kimball SR, Vary TC. Regulation of skeletal muscle protein turnover during sepsis: Mechanisms and mediators. *Shock* 1997; 7:1-16
- <sup>101</sup> Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, et al. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:387-398
- <sup>102</sup> DuBois DC, Almon RR. A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 1981; 4:370-373
- <sup>103</sup> Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, et al. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40(4):645-654

- 
- <sup>104</sup> Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, et al. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:460-463
- <sup>105</sup> Knox AJ, Mascie-Taylor BH, Muers MF. Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Thorax* 1986; 41:411-412
- <sup>106</sup> Zochodne DW, Ramsay DA, Shelly S, et al. Acute necrotizing myopathy of intensive care: Electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17:285-292
- <sup>107</sup> Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleuks G, et al. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromusc Disord* 1998; 8:186-192
- <sup>108</sup> Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: Analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997; 20:316-322
- <sup>109</sup> Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 11-1997. A 51-year-old man with chronic obstructive pulmonary disease and generalized muscle weakness. *Clinical Conference. N Engl J Med* 1997; 336:1079-1088
- <sup>110</sup> Ruff RL. Acute illness myopathy. Editorial. *Neurology* 1996; 46:600-601
- <sup>111</sup> Tracey KJ, Lowry SF, Beutler B, et al. Cachectin/tumor necrosis factor mediates changes of skeletal muscle plasma membrane potential. *J Exp Med* 1986; 164:1368-1373
- <sup>112</sup> Barrett SA, Mourani S, Villareal CA, et al. Rhabdomyolysis associated with status asthmaticus. *Crit Care Med* 1993; 21:151-153

- 
- <sup>113</sup> Leitjen FS. Neuromuscular complications of prolonged critical care. En: Yearbook of intensive care and emergency medicine. J-L Vincent (ed) 1997 774-785
- <sup>114</sup> Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al: Myopathy in severe asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146:517-519
- <sup>115</sup> Faragher MW, Day BJ, Dennett X. Critical care myopathy: An electrophysiological and histological study. Muscle Nerve 1996; 19:516-518
- <sup>116</sup> Griffin D, Fairman N, Coursin D, et al: Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. Chest 1992; 102:510-514
- <sup>117</sup> Sladen RN: Neuromuscular blocking agents in the intensive care unit: A two-edged sword. Crit Care Med 1995; 23:423-428
- <sup>118</sup> Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC: Neuromuscular blockade in the intensive care unit: More than we bargained for. Am Rev Respir Dis 1993; 147:234-236
- <sup>119</sup> Coursin DB: Neuromuscular blockade: Should patients be relaxed in the ICU? Editorial. Chest 1992; 102:988-989
- <sup>120</sup> Prielipp RC, Coursin DB, Wood KE, et al. Complications associated with sedative and neuromuscular blocking drugs in critically ill patients. Crit Care Clin 1995; 11:983-1003
- <sup>121</sup> Coursin DB, Prielipp RC. Use of neuromuscular blocking drugs in critically ill patient. Crit Care Clin 1995; 11:957-981
- <sup>122</sup> Op de Coul AAW, Lambregts PCLA, Koeman J, et al: Neuromuscular complications in patients given Pavulon ( pancuronium bromide) during artificial ventilation. Clin Neurol and Neurosurg 1985; 87:17-22

- 
- <sup>123</sup> Segredo V, Caldwell JD, Matthay MA, et al. Persistent paralysis in critical ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327:524
- <sup>124</sup> Segredo V, Matthay MA, Sharma ML, et al. Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically ill patients. *Anesthesiology* 1990; 72:566
- <sup>125</sup> Vanderheyden BA, Reynolds HN, Gerold KB, et al. Prolonged paralysis after a long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992; 20:304-307
- <sup>126</sup> Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, et al. Necrotizing myopathy in critically ill patients *J Pathology* 1991; 164:307-314
- <sup>127</sup> Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of literature. *Crit Care Med* 1994;22:884-893
- <sup>128</sup> Agoston S et al: *Anesthesiology Clinics of North America* (Saunders) 1994;345-359
- <sup>129</sup> Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intens Care Med* 1993; 19:S58-S63
- <sup>130</sup> Wheeler AP: Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:566-577
- <sup>131</sup> Isenstein D, Venner D, Duggan J: Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Chest* 1992; 102:1258-1266
- <sup>132</sup> Dodson B, Kelly B, Braswell L, et al. Changes in achetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: An investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. *Crit Care Med* 1995; 23:815-821

- 
- <sup>133</sup> Leatherman JW, Fluegel WL, Davis WS, et al: Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1686-1690
- <sup>134</sup> Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, et al: Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium. *Ann Intern Med* 1992; 117: 484-486
- <sup>135</sup> Shee CD. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir Med.* 1990; 84:229-233
- <sup>136</sup> Kaplan PW, Rocha W, Sanders DB, et al: Acute steroid-induced tetraplegia following status asthmaticus. *Pediatrics* 1986; 78:121-123
- <sup>137</sup> Vandembrom R, Wierda J: Pancuronium bromide in the intensive care unit: A case of overdose. *Anesthesiology* 1988; 69:996-997
- <sup>138</sup> Hoyt JW: Persistent paralysis in critical ill patients after the use of neuromuscular blocking agents. *New Horizons* 1994;2:48-55-
- <sup>139</sup> Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62(6):503-506
- <sup>140</sup> Wokke J, Jennekens F, van der Oord C, et al: Histological investigations of muscle atrophy and end plates in two critically ill patients with generalized weakness. *J Neurosci* 1988;88:95-106
- <sup>141</sup> Smith C, Hunter J, Jones R: Vecuronium infusions in patients with renal failure in an ICU. *Anesthesiology* 1987; 42:387-393
- <sup>142</sup> Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, et al. Enfermedad neuromuscular adquirida en UCI. *Med Intensiva* 1995; 19:227-233
- <sup>143</sup> Roelofs RI, Cerra F, Beilka N, et al: Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy; a new syndrome? *Neurology* 1984 33 (Suppl 2): 240

- 
- <sup>144</sup> Rivner MH, Kim S, Greenberg M, et al: Reversible generalised paresis following hypotension: a new neurological entity. *Neurology* 1984 33 (Suppl 3):164
- <sup>145</sup> Maher J, Rutledge F, Remtulla H, et al: Neurophysiological assessment of failure to wean from ventilator. *Abstr. Can J Neurol Sci* 1993; 20:S28
- <sup>146</sup> Coakley JH, Yarwood GD, Ross RJM, et al. The Pathophysiology of Neuromuscular weakness: Potential of treatment with Growth Factors. Vincent JL, ed 1993 Yearbook of Intensive Care and emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1993;178-184
- <sup>147</sup> Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22: 849-855
- <sup>148</sup> Bleck TP, Smith M, Pierre-Louis SJ, et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21:98-103
- <sup>149</sup> Roelofs RI. Critical illness polineuropathy. *Chest* 1991; 99:5-6
- <sup>150</sup> Leijten FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22: 856-861
- <sup>151</sup> Wijdicks EF, Litchy WJ, Harrison BA, et al. The clinical spectrum of critical illness polineuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69:955-959
- <sup>152</sup> Lacomis D, Terry J, Giuliani M, et al: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610-617
- <sup>153</sup> Sheth RD, Pryse-Philips WEM: Post-ventilatory quadraplegia: Critical illness polyneuropathy in childhood. *Abstr. Neurology* 1994; 44:A169

- 
- <sup>154</sup> Dimachkie M, Austin SG, Slopis JM, et al: Critical illness polyneuropathy in childhood. *Abstr. J Child Neurol* 1994; 9: 207
- <sup>155</sup> Bolton CF: EMG in the paediatric critical care unit. In: *Paediatric Electromyography*. Jones HR, Bolton CF, Harper M (Eds). New York. Raven Press, 1996, pp 445-466
- <sup>156</sup> Sheth R, Pryse-Phillips W, Riggs J, et al. Critical illness neuromuscular disease in children manifested as ventilatory dependants. *J Pediatr* 1995; 126:259-261
- <sup>157</sup> Petersen B; Schneider C; Strassburg HM, et al. Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients. *Pediatr Neurol* 1999, 21:4, 749-53
- <sup>158</sup> Gorson KC, Ropper AH. Acute respiratory failure neuropathy: A variation of critical illness polyneuropathy. *Crit Care Med* 1993; 21:267-271
- <sup>159</sup> Hund E, Genzworker H, Bohrer J, et al: Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness neuropathy. *Br J Anaesth* 1997; 78:274-278
- <sup>160</sup> Latronico N, Guarneri B, Alongi S, et al. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. *Intens Care Med* 1999; 209:1-5.
- <sup>161</sup> Leijten FSS, Harinck-De Weerd JE, Poortvliet DCJ, et al. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-1225
- <sup>162</sup> Aldrich TK, Prezant DJ. Adverse effects of drugs on the respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1990; 11:177-189
- <sup>163</sup> Rennie Mj, Babij P, Taylor PM, et al. Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscles have important consequences for nitrogen loss in injury, infection and chronic disease. *Lancet* 1986; II:1008-1012



- 
- <sup>164</sup> Bolton CF. Neuromuscular complication of sepsis. *Intensive Care Med.* 1993; 19:S58-S63
- <sup>165</sup> Low PA, Tuck RR, Takeuchi M: Nerve microenvironment in diabetic neuropathy. In: *Diabetic neuropathy.* Dyck PJ, Thomas PK, Ashbury AK, et al (Eds) Philadelphia, NB Saunders 1987, pp 268-277
- <sup>166</sup> Tracey KJ, Lowry SF, Beutler B, et al: Cachectic/ tumor necrosis factor mediates human muscle denervation: Topical <sup>31</sup>P spectroscopy studies. *Magn Reson Med* 1988; 7: 373-383
- <sup>167</sup> Fong Y: cachectic/TNF or IL-1<sup>a</sup> induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 1989; 256:659-665
- <sup>168</sup> Verheul GAM, De Jongh-Leuvenink J, Op de Coul AAW, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuromyopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:300-304
- <sup>169</sup> Coakley JH, Nagredan K, Ormerod IEC, et al. Prolonged neurogenic weakness in patients requiring mechanical ventilation for acute airflow limitation. *Chest* 1992; 101: 1413-1416
- <sup>170</sup> Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, et al. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical care. *Intens Care Med* 1998; 24:801-807
- <sup>171</sup> Gooch JL, Suchyta MR, Balbierrz JM, et al. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125-1131
- <sup>172</sup> Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, et al. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. *Chest* 1994; 106:210-220

- 
- <sup>173</sup> Appadu BL, Greiff JMC, Thompson JP, et al. A postal survey on the long term use of neuromuscular blockade in the intensive care setting. *Intens Care Med* 1996; 22:862-866
- <sup>174</sup> Bolton CF. Neuropathies in the critical care unit. *Br J Hosp Med* 1992; 47:358-360
- <sup>175</sup> Spencer PS, Sabri MI, Schaumburg HH, et al. Does a defect of energy metabolism in the nerve fibre underlie axonal degeneration in polyneuropathies?. *Ann Neurol* 1979; 5:501-507
- <sup>176</sup> Waldhausen E, Keser G, Lähmungen durch Kohlenhydrate unter der Intensivtherapie. *Anaesthesist* 1991; 40:332-338
- <sup>177</sup> Berek K; Margreiter J; Willeit J et al. Critical illness polyneuropathy--only due to parenteral nutrition? *Intens Care Med* 1997 Aug, 23:8, 922-3
- <sup>178</sup> Leijten FSS, De Weerd AW, Harinck-De Weerd JE, et al. Critical illness polyneuropathy--only due to parenteral nutrition? *Intens Care Med* 1997 Aug, 23:8, 924
- <sup>179</sup> Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, et al. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1989; 17:922-923
- <sup>180</sup> Wilmhurst PT, Treacher DF, Lantos PL, et al. Critical illness polyneuropathy following severe hyperpirexia. *Q J Med* 1995; 88:351-355
- <sup>181</sup> Hund E, Herkert M, Becker CM, et al. A humoral neurotoxic factor in sera of critical illness neuropathy. *Ann Neurol* 1996; 40:539
- <sup>182</sup> Molliex S, Dureuil B, Montravers P, et al. Effects of Midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth Analg* 1993; 77:592-597

- 
- <sup>183</sup> Aubier M, Murciano D, Lecocgnic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313:420-424
- <sup>184</sup> Maher J, Rutledge F, Remtulla H, et al. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intens Care Med* 1995; 21: 737-743
- <sup>185</sup> Bolton CF: Clinical neurophysiology of the respiratory system. *AAEM Minimonograph #40. Muscle Nerve* 1993; 16:84-90
- <sup>186</sup> Zifko U, Zifko H, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sc* 1998; 159:186-193
- <sup>187</sup> 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; 24:1328-1333
- <sup>188</sup> Leitjen FSS, De Weerd AW. Critical illness polyneuropathy: A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:10-19
- <sup>189</sup> Kennedy D, Fletcher N, Hinds C. Neuromuscular dysfunction in critical illness: what are we dealing with?. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2000; 13:93-98
- <sup>190</sup> Bolton CF, Lavery DA, Brown JD et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Pschyatry* 1986; 49:563-573
- <sup>191</sup> Nauwynck M, Huyghens L. Neurological complications in critically ill patients; septic encephalopathy, critical illness polyneuropathy. *Acta Clin Belg* 1998 Apr, 53:2, 92-7

- 
- <sup>192</sup> Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Assessment of neuromuscular function in long-term survivors of critical illness. *Br J Anaesth* 1999;82:798P-799P
- <sup>193</sup> Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987;10:129-135
- <sup>194</sup> Jarret S, Mogelof J. Critical illness neuropathy: Diagnosis and management. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:688-691
- <sup>195</sup> Bolton CF. Critical illness polyneuropathy. A useful concept. *Muscle Nerve* 1999;22:419-422
- <sup>196</sup> Lycklama à Nijeholt J, Troost J. Clinical illness polyneuropathy. In: *Handbook of clinical neurology: neuropathies*. Elsevier. Amsterdam 1987. Pp 575-585
- <sup>197</sup> Nates JI, Cooper DJ, Day B, et al: Acute weakness syndromes in critically ill patients- A reappraisal. *Anaesth Intens Care* 1997; 25:502-513
- <sup>198</sup> Piper SN, Koetner KP, Triem Jg, et al: Critical illness polyneuropathy following cardiac surgery. *Scand-Cardiovasc-J*. 1998;32(5):309-312
- <sup>199</sup> 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. *Intens Care Med* 1991; 23:1144-1149
- <sup>200</sup> Wijdicks E, Fulgham JR. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy [Letter] *Muscle Nerve* 1994; 17:1494-1495
- <sup>201</sup> Barry W, Hudgins L, Danta ST, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *JAMA* 1992; 267:3315-3316

- 
- <sup>202</sup> Schedel I, Dreikhausen, Nentwig B, et al: Treatment of gram-negative septic shock with immunoglobulin preparation: A prospective randomized clinical trial. Crit Care Med 1991; 19:1104-1113
- <sup>203</sup> De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systemic review. Intens Care Med 1998; 24:1242-1250
- <sup>204</sup> De Sèze M, Petit H, Wiart L, et al. Critical illness polyneuropathy. A 2 year follow-up study in 19 severe cases. Eur Neurol 2000, 43:2, 61-9
- <sup>205</sup> Berek K, Margreiter J, Williet J. Polyneuropathy in the critically ill patient—critical illness polyneuropathy. Wien Klin Wochenschr 1998;110:7,243-52
- <sup>206</sup> Bolton CF. Management of paralytic neuropathy in the intensive care unit. In Latov N, Wokke JHJ, Kelly JJ. Editors. Immunological diseases of the peripheral nerve. New York: Cambridge University Press; 1999
- <sup>207</sup> Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II, a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829
- <sup>208</sup> Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intens Care Med 1996; 22: 707-710
- <sup>209</sup> Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. En Harrison's Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill. New York. 1998;1504-1513
- <sup>210</sup> Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, et al. Importance of pre-existing comorbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. Intens Care Med 1993; 19: 265-272
- <sup>211</sup> Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med 1995; 16: 61-93

- 
- <sup>212</sup> J Valles, C Leon, F Alvarez Lerma and the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of SEMIUC (C Ortiz Leyba, FJ Jimenez, JL Garcia Garmendia, J Garnacho. H.U.Virgen del Rocio). Nosocomial Bacteriemia in Critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *C.I.D* 1997;24:387-395
- <sup>213</sup> Schwartz J, Planck J, Briegel J, et al. Single fibre electromyography, nerve conduction studies and conventional electromyography in patients with critical illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997;20: 696-701
- <sup>214</sup> Donofrio P, Albers J. Polyneuropathy: Classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle & Nerve* 1990; 13: 889-903
- <sup>215</sup> J.Garnacho Montero, C.Ortiz Leyba. Enfermedad neuromuscular en UCI. en *Manual de Medicina Intensiva*. ed. JC Montejo, A.Garcia de Lorenzo, C Ortiz Leyba y M Planas. 1996 Mosby/Doyma.Madrid. ISBN 84-8174-214-7, p:229-233
- <sup>216</sup> Kelly BJ, Matthay MA. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients: influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest* 1993; 104:1818-1824
- <sup>217</sup> Vincent JL, Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800
- <sup>218</sup> Coronel B, Mercatello A, Couturier JC, et al. Polyneuropathy: Potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med* 1990; 18: 486-489
- <sup>219</sup> Waldhausen E, Keser G, Schulz WB, et al. Weaning failure due to acute neuromuscular disease. *Crit Care Med* 1989; 17: 594-595

- 
- <sup>220</sup> Kennedy D.D, Fletcher S.N, Ghosh I.R, et al. Brief report: Reversible tetraplegia due to polyneuropathy in a diabetic patient with hyperosmolar non-ketonic coma. *Intens Care Med* 1999; 25:1437-1439
- <sup>221</sup> Zochodne DW. 1998 Research interests. Disponible en: <http://www.acs.ucalgary.ca/-neuro/zochodne/zochodne.htm>
- <sup>222</sup> Marino PL, Millili JJ. Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intens Care Med* 1998; 24: 87
- <sup>223</sup> Witztum LJ. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1996; 344:793-796
- <sup>224</sup> Straschil M, Klatt C. Electromiographical findings in seven cases of reversible neuropathy with hypophosphatemia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1983. 56 Supplement. S177
- <sup>225</sup> Thiele RI, Jakob H, Hund E, et al. Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 826-835
- <sup>226</sup> Hakim R, Wingard R, Parker R. Effect of the dialysis in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331:1338-1342
- <sup>227</sup> Bolton CF. Critical illness polyneuropathy. In Thomas PK, Ashbury A, editors. *Peripheral Nerve Disorders II*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995. P 262-280
- <sup>228</sup> Manthous CA, Chatila W. Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1441-1443

CARLOS ORTIZ ROYANO  
Polineuropatía del paciente crítico en enfermos  
con depresión. Factores de riesgo para su desarrollo y  
repercusión en el pronóstico  
por unanimidad como trabajo  
18 diciembre 2000

~~firmado por~~  
~~\_\_\_\_\_~~

~~\_\_\_\_\_~~  
Ana Pérez

2000  
Miguel  
Cabrera