

Debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos: Polineuropatía y miopatía del paciente en estado crítico

Ibarra-Estrada Miguel A,* Briseño-Ramírez Jaime,* Chiquete Erwin,* Ruiz-Sandoval José L**,*

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

** Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

*** Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Revista Mexicana de Neurociencia

Julio-Agosto, 2010; 11(4): 289-295

INTRODUCCIÓN

En años recientes se ha reconocido con mayor frecuencia la enfermedad neuromuscular adquirida en el paciente en estado crítico. De hecho, en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) es por mucho, más común que las enfermedades primarias, más de 40% de los casos.¹ Dicha alteración puede prolongar los programas de destete ventilatorio, e incluso alterar la calidad de vida hasta meses o años después en los sobrevivientes a la enfermedad crítica prolongada.^{2,3} Existen tres causas básicas de debilidad neuromuscular adquirida en el paciente en estado crítico, que por orden de frecuencia son:

- Miopatía aguda, donde el músculo puede ser el afectado de forma primaria; llamada miopatía del enfermo crítico (MEC), descrita desde hace más de 30 años,⁴ incluso en niños.
- Polineuropatía, primeramente descrita por Bolton, *et al.*⁵ en 1984 con una serie de cinco casos, en la que se afectan los axones motores y sensitivos,⁶ llamada polineuropatía del enfermo crítico (PEC).
- Bloqueo persistente post-retiro de agentes de bloqueo neuromuscular, siendo esta última, una causa poco frecuente excepto en pacientes con insuficiencia renal.^{5,7,8}

RESUMEN

En años recientes se ha reconocido con mayor frecuencia a la enfermedad neuromuscular adquirida del paciente en estado crítico, tanto en la forma de miopatía aguda, como de polineuropatía y de bloqueo persistente por relajantes neuromusculares. La polineuropatía y la miopatía del enfermo en estado crítico (PEC y MEC, respectivamente) se caracterizan por la presencia de debilidad manifestada como una cuadriparesia usualmente flácida y simétrica, así como por la reducción y/o ausencia de reflejos tendinosos profundos. El involucramiento de nervios frénicos, músculos intercostales y respiratorios accesorios, así como la atrofia y disfunción contráctil del diafragma han sido descritos como causa de retraso en el retiro del soporte ventilatorio mecánico en estos pacientes. Aunque los estudios electrofisiológicos de rutina algunas veces no pueden discriminar entre la MEC o PEC, sobre todo porque muy frecuentemente coexisten ambas condiciones en el mismo paciente, son útiles para descartar otras causas de debilidad neuromuscular, pudiendo incluso utilizarse como referentes antes del retiro de la sedación. A pesar de que varios ensayos clínicos proponen como opciones de tratamiento el aporte nutricional con diversos suplementos y antioxidantes, así como la aplicación de

Acquired weakness in the Intensive Care Unit: Polyneuropathy and myopathy of the critically ill patient

ABSTRACT

In recent years it has been increasingly recognized the presence of acquired neuromuscular disease in the critically ill patient, either as a form of acute myopathy, polyneuropathy or persistent blockade by neuromuscular relaxing agents. Critical illness polyneuropathy (CIP) and myopathy (CIM) are characterized for the presence of weakness, manifested as a quadriparesia, usually flaccid and symmetrical with reduction and/or absence of deep tendon reflexes. Involvement of phrenic nerve, intercostal and accessory respiratory muscles, atrophy and contractile dysfunction of the diaphragm have been described as a cause of delayed mechanical ventilation weaning. Although routine electrophysiological examination sometimes cannot discriminate between patients with CIM and CIP, mainly because they usually coexist, it is useful to rule out other causes of neuromuscular weakness, being able to be practiced before sedation withdrawal. Despite some clinical trials propose as treatment options nutritional interventions with diverse supplements and antioxidants, intravenous

immunoglobulina intravenosa y proteína C activada, ninguno ha demostrado su utilidad. El único tratamiento hasta la fecha es preventivo, haciendo énfasis en reducir o discontinuar tan pronto sea posible los glucocorticoides y bloqueadores neuromusculares, obtener un control estricto de la glucemia con insulina, manejo agresivo de los procesos sépticos, implementación temprana de pruebas de respiración espontánea en pacientes con ventilación mecánica, anticipación a complicaciones médicas adicionales y la rehabilitación temprana.

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular, Cuidados Intensivos, debilidad muscular, miopatía, paciente en estado crítico, polineuropatía.

immunoglobulin administration or activated protein C, none of them has demonstrated clinical utility. The only management so far is preventive, with emphasis on reducing or discontinuing glucocorticoids and neuromuscular blockers as soon as possible, reaching strict control on blood glucose with insulin, aggressive management of sepsis, early use of spontaneous breathing tests in patients with mechanical ventilation, anticipation of further medical complications and early rehabilitation.

Key words: Critical illness patient, Intensive Care Unit, muscle weakness, myopathy, neuromuscular blockade, polyneuropathy.

Ya que más de una causa puede estar involucrada y dada la dificultad para distinguirlas clínicamente, algunos autores sugieren la nomenclatura CRIMYNE (por sus siglas en inglés: critical illness myopathy and/or neuropathy), o un término más reciente y práctico: debilidad/paresia adquirida en UCI (DAUCI).⁹ Esta revisión narrativa intenta exponer los aspectos más recientes en el conocimiento de DAUCI, con especial énfasis en MEC y PEC, sobre todo en lo que respecta a su importancia clínica, abordaje diagnóstico y manejo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia estimada de DAUCI es casi de 50% en pacientes con sepsis, falla multiorgánica y/o ventilación mecánica prolongada,¹⁰ con un promedio de 25% en pacientes ventilados mecánicamente por siete días o más.¹¹ En una revisión sistemática reciente se encontró que hasta en 77% de los casos no se

definió de forma precisa el daño primario, ya fuera nervioso o muscular. De los factores de riesgo asociados, destacan el uso de corticoides, bloqueadores neuro-musculares, sepsis, respuesta inflamatoria sistémica, hiperglucemia, nutrición parenteral total, así como el uso de furosemida y aminoglucósidos, entre otros, aunque su asociación causal aún es incierta (Tabla 1).¹²⁻¹⁹

Se ha establecido claramente que la DAUCI se asocia a prolongación de la ventilación mecánica hasta por 11 días, además de contribuir a la falla en el destete ventilatorio.²⁰ La mortalidad de la DAUCI es variable, pues depende de la patología de base. En la mayoría de los estudios no se ha evidenciado una diferencia en mortalidad entre los pacientes con y sin DAUCI; sin embargo, en una cohorte de pacientes sépticos con polineuropatía se encontró un exceso considerable de riesgo de mortalidad intrahospitalaria entre los primeros.¹⁶ Aunque la recuperación espontánea se da en semanas a meses, más de 66% de los sobrevi-

Tabla 1
Factores de riesgo para el desarrollo de DAUCI*,¹²

Factor de riesgo	Asociación de riesgo (IC 95%)
Sepsis ¹³	RR 2.4 (0.8 - 6.8) [†]
Control glucémico convencional vs. estricto ^{‡,14}	RR 2.6 (1.6 - 4.2)
Terapia de reemplazo renal ¹⁴	OR 1.9 (1.0 - 3.8)
SIRS a una semana después del ingreso a UCI ¹⁵	RR 3.7 (1.37 - 10.2)
SIRS a un mes de iniciada la ventilación mecánica ¹⁶	OR 2.5 (1.2 - 4.8)
Nutrición parenteral total ¹⁷	OR 5.1 (1.1 - 23)
Bloqueadores neuromusculares ¹⁷	OR 16.3 (1.34 - 199)
Glucocorticoides ¹⁸	OR 14.9 (3.2 - 69.8)
Aminoglucósidos ¹⁸	OR 2.7 (1.0 - 7.3)
Furosemida ¹⁸	OR 3.5 (1.1 - 11.3)

OR: Odds ratio (razón de momios). RR: Riesgo relativo. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). *Control glucémico, aminoglucósidos y furosemida derivan de estudios con análisis univariado, el resto de análisis multivariados. [†]Diversos estudios reportan desde no asociación hasta OR de 49.¹⁹⁻²³ [‡]Control convencional de glucemia de 180 a 200 mg/dL; control estricto de 80 a 110 mg/dL.

vientes con DAUCI permanecen con debilidad discapacitante dentro de los primeros tres meses.²¹

FISIOPATOLOGÍA

Muchos autores sugieren que el daño neuromuscular en el caso de la PEC es secundario a alteraciones en la micro-circulación, debido a la elevación de citocinas en el curso de procesos sépticos o hiperglucemia entre otros factores, lo que promueve un aumento en la permeabilidad endotelial y edema endoneural, produciendo hipoxemia y depleción de energía, así como extravasación de leucocitos activados y factores neurotóxicos.^{13,22,23} En el caso de la MEC se ha identificado un aumento en la proteólisis por la vía de calpaínas y ubiquitina-proteasoma, reguladas a la alza por citocinas pro-inflamatorias y apoptosis. Las alteraciones en la morfología histológica en la biopsia muscular son llamadas “miopatía cuádruplejica aguda”,²⁴ la que se divide en tres subtipos:

- **Miopatía caquética no necrotizante difusa.** Con variación anormal del tamaño de las fibras musculares, atrofia predominantemente de fibras tipo II, núcleos internalizados, degeneración grasa de las fibras musculares y fibrosis.
- **Miopatía de filamentos gruesos.** Con una pérdida selectiva de miosina, evidenciada solo mediante microscopía electrónica.
- **Miopatía necrotizante aguda.** La cual se acompaña de necrosis prominente con vacuolización y fagocitosis de las fibras musculares visible a la microscopía óptica como lesiones escasas, difusas o masivas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente se sospecha de DAUCI en los pacientes que tuvieron falla orgánica múltiple o sepsis severa, ventilación mecánica y sedación prolongadas y que en el periodo de recuperación y retiro de seda-

ción se encuentran con parálisis o debilidad marcada, ya sea de extremidades y/o de músculos respiratorios que impide el destete ventilatorio.^{5,25}

La PEC y MEC comparten el signo clínico de debilidad, manifestada por cuadriparesia usualmente flácida y simétrica. Otros signos clínicos incluyen la reducción y/o ausencia de reflejos tendinosos profundos.²⁶ Los pacientes con PEC pueden mostrar pérdida distal de la sensibilidad al dolor, temperatura y vibración. Aunque los músculos faciales son usualmente respetados, puede presentarse debilidad de éstos. El involucramiento de nervios frénicos, músculos intercostales y otros músculos respiratorios accesorios, así como la atrofia y disfunción contráctil del diafragma, han sido descritos como causa de retraso en destete ventilatorio, pudiendo iniciarse la atrofia incluso a las 18 h de iniciada la ventilación mecánica.²⁰ Por otra parte, aunque la característica principal de la PEC es ser una neuropatía periférica, el sistema nervioso central también es frecuentemente afectado como forma reactiva a la enfermedad crítica, manifestándose de forma temprana como una encefalopatía difusa inespecífica.²⁷

DIAGNÓSTICO

El puntaje de la escala del consejo de investigación médica (Medical Research Council, MRC) se ha utilizado como una herramienta en la detección de la DAUCI.¹¹ Este puntaje evalúa la fuerza en tres grupos musculares de cada extremidad (Tabla 2). Un puntaje de la escala MRC <48 o <4 en promedio de las pruebas de grupos musculares, más una fuerza <11 kg en hombres o <7 kg en mujeres en mano dominante (mediante dinamometría), identifica a pacientes con DAUCI.²⁸ Sin embargo, sólo revela la debilidad sin objetivar su causa y requiere de un paciente cooperador, por lo que sobre-estima la debilidad en pacientes sin adecuada reactividad y conciencia.

Los niveles de CK no son muy útiles, ya que pueden estar normales si la necrosis muscular está au-

Tabla 2
Escala MRC (Medical Research Council)*

Abducción del brazo	0 = Sin contracción muscular.
Flexión del antebrazo	1 = Esbozo de contracción apenas visible.
Extensión de la muñeca	2 = Movimiento activo eliminando gravedad.
Flexión de la pierna	3 = Movimiento activo contra gravedad.
Extensión de la rodilla	4 = Movimiento activo contra gravedad y algo de resistencia.
Dorsiflexión del pie	5 = Movimiento activo contra gravedad y resistencia completa.

* Se evalúa cada movimiento descrito en la columna izquierda en cada extremidad, dando 0 a 5 puntos como se describe en la columna derecha. Puntuación máxima 60 puntos. Para diagnóstico de DAUCI < 48 puntos.

sente o es aislada. Incluso con pacientes con necrosis muscular evidente, la elevación de CK es comúnmente transitoria y puede no detectarse.

Aunque el examen electrofisiológico de rutina (velocidades de conducción nerviosa y electromiografía) algunas veces no pueden discriminar a los pacientes con MEC o PEC, es útil para descartar otras causas de debilidad neuromuscular, además de servir como referente antes del retiro de la sedación y detectar la alteración subyacente de forma más temprana.²⁹ El primer signo electrofisiológico que puede ocurrir en los primeros dos a cinco días después del inicio del DAUCI es la reducción en la amplitud de los potenciales de conducción [potenciales de acción muscular compuesto (PAMC), potenciales de acción de nervios sensitivos (PANS), o ambos] con preservación de las velocidades de conducción.

El cambio en la amplitud de la conducción nerviosa a los siete días es predictiva de disfunción neuromuscular adquirida.³⁰ La reducción de las amplitudes comúnmente precede a los hallazgos clínicos, así como los potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas que pueden no ocurrir sino hasta la segunda o tercera semana. Las anormalidades en los PANS son características de PEC, aunque el edema local puede interferir con la estimulación nerviosa sensorial, así como el registro de la misma. Un estudio prospectivo multicéntrico demostró que la detección usando PAMC de nervio peroneal, con dos desviaciones estándar por abajo del valor normal, identifica adecuadamente a los pacientes con DAUCI.³¹

La diferenciación electrofisiológica entre PEC y MEC es posible, siempre y cuando el paciente esté adecuadamente despierto y cooperador, ya que esto es necesario para una contracción muscular voluntaria y un adecuado reclutamiento de unidades motoras, las que estarán disminuidas en el caso de la MEC, reflejando la pérdida de la excitabilidad eléctrica muscular, a diferencia del reclutamiento normal en la PEC.³² Sin embargo, generalmente el examen electrofisiológico de rutina no puede diferenciar entre neuropatía y miopatía, principalmente porque muy frecuentemente coexisten.^{29,30,33} Por lo que se considera a la biopsia muscular como el estándar de oro para el diagnóstico de MEC. Aunque se ha sugerido la determinación del cociente miosina/actina en biopsia muscular para el diagnóstico rápido de miopatía,³⁴ ésta es una prueba invasiva, recomendada sólo en casos en que no sea factible realizar el estudio electrofisiológico.

Aunque un estudio retrospectivo no mostró diferencias respecto al pronóstico entre la PEC y la MEC,¹

el estudio CRIMYNE sugirió un mejor pronóstico para los pacientes con MEC.²¹ Sin embargo, una revisión sistemática reciente no encontró datos suficientes para confirmar dichos hallazgos.³⁵ Así pues, la relevancia clínica de diferenciar entre neuropatía y miopatía aún no se ha esclarecido.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DEBILIDAD EN UCI

Como ya se mencionó, la consulta neurológica se solicita inicialmente al detectar que un paciente no mueve las extremidades o es difícil extubarlo a pesar de haber resuelto la patología que hizo necesaria la intubación y de haber controlado otros factores bioquímicos y metabólicos.

El primer paso para acortar la lista de diagnósticos diferenciales es definir el momento en el cual el paciente desarrolló la debilidad, su extensión, correlación músculo-neuro-anatómica y síntomas asociados (Tabla 3). Así pues, al descartar que la debilidad haya estado presente antes del ingreso a la UCI, se eliminan diagnósticos como trauma, Guillain-Barré, esclerosis lateral amiotrófica, distrofia muscular, *Miastenia gravis*, síndrome de Eaton-Lambert y botulismo, entre otros. Sin embargo, tomando en cuenta, la existencia de patologías ya iniciadas que se pueden desenmascarar o precipitar en la UCI, ya sea por infecciones o tratamiento médico/quirúrgico, como es el caso del mismo síndrome de Guillain-Barré, infartos o abscesos medulares, rabdomiólisis, entre otros, el diagnóstico diferencial se vuelve más difícil.²⁸

Es importante analizar entonces el entorno clínico y evolución ya que, por ejemplo, consideraremos la PEC en pacientes con sepsis, falla multi-orgánica y sedación prolongada. Pensaremos en MEC en pacientes que recibieron glucocorticoides y/o bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y en el síndrome de Guillain-Barré en aquéllos con infección de vías respiratorias o gastro-intestinal, cirugía o trauma previo, etc.³⁶ Es importante además revisar la lista de fármacos administrados que pueden causar, desencadenar o desenmascarar otras patologías. Por ejemplo, es posible desenmascarar *Miastenia gravis* luego de la administración de aminoglucósidos.³⁷

En cuanto a la localización, la forma más práctica y relativamente fácil es definir si se trata de una alteración intracraneal o medular (central) o neuromuscular (periférica), ya que en esta última es donde se encuentran las causas más comunes de debilidad adquirida en UCI. De forma práctica, los

Tabla 3
Clasificación de la debilidad en el paciente en estado crítico

Localización	Pre-existente	Adquirida en UCI	Enfermedad crítica
Médula espinal	Trauma Infarto Mielitis transversa	Isquemia aguda Absceso epidural Mielitis transversa aguda	No hay descritas
Asta anterior	ELA Poliomielitis	ELA (diafragmática) Poliomielitis (virus del Nilo)	Síndrome de Hopkins*
Nervio periférico	Guillain-Barré PDCI	Guillain Barré incidental Porfiria Vasculitis Toxinas, fármacos Compresión	PEC
Placa neuromuscular	Miastenia gravis Lambert-Eaton Botulismo	Miastenia gravis desenmascarada Miastenia gravis atípica (Debilidad respiratoria) Toxinas	Bloqueo neuromuscular prolongado
Muscular	Distrofia muscular Polimiositis Parálisis periódica Congénita/metabólica Mitocondrial	Rabdomiolisis Miopatías tóxicas Polimiositis Distrofia miotónica Piomiositis Hipofosfatemia Hipokalemia	MEC

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica. PDCI: Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria. PEC: Polineuropatía del enfermo crítico. MEC: Miopatía del enfermo crítico. * Síndrome similar a la poliomyelitis pos-asmática.

datos que sugieren causa intracraneal son: signos asimétricos (hemisferios cerebrales), estado mental alterado (encefalopatía) y alteración de nervios craneales (tallo cerebral). Un nivel sensitivo, respuesta plantar extensora, pérdida del control de esfínteres, debilidad con predominio de extremidades superiores, entre otros, son signos clínicos de daño medular. Si la mayor sospecha se centra en una de estas regiones, la resonancia magnética será el estudio más útil. De hecho, Wijdicks y Maramattom^{38,39} sugieren que se realice sistemáticamente resonancia magnética para descartar lesiones que requieran tratamiento urgente y de resultar normal, proceder con el estudio electrofisiológico.

En caso de que los signos sugieran alteración neuromuscular, un dato útil es que en las anormalidades de asta anterior, unión neuromuscular y músculo, los síntomas son puramente motores, a diferencia de los desórdenes de nervio periférico, donde también hay alteraciones sensitivas, como es el caso de la PEC.⁴⁰ Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, se necesitan estudios electrofisiológicos para determinar con certeza el lugar afectado, incluso algunos autores consideran a este método como

estándar para diagnosticar DAUCI sin necesidad de biopsia.

En pocas palabras, si en un paciente sin comorbilidades previas el patrón en los estudios electrofisiológicos es de nervio periférico, la causa más común sería DAUCI con predominio de PEC y como diferenciales el síndrome de Guillain-Barré incidental, vasculitis, neuro-toxicidad, compresión nerviosa o porfiria. Si los hallazgos son de compromiso muscular, el diagnóstico sería de DAUCI con predominio de MEC, y como diagnóstico diferencial habría que considerar a la rabdomiolisis, piomiositis, polimiositis y miopatías tóxicas o metabólicas.

TRATAMIENTO

Aunque diversos estudios sugieren las intervenciones nutricionales, administración de suplementos, antioxidantes, inmunoglobulina intravenosa, proteína C activada, etc., ninguno de ellos ha demostrado utilidad clínica sensible.^{6,41-44} A la fecha, la única opción en el manejo del DAUCI es la prevención, haciendo énfasis en reducir o discontinuar los glucocorticoides y bloqueadores neuromusculares tan pronto sea po-

sible, lograr un control estricto de la hiperglucemia con insulina, manejo agresivo de la sepsis y falla orgánica múltiple, implementación temprana de pruebas de respiración espontánea en pacientes con ventilación mecánica, evitando complicaciones médicas adicionales e implementación de un programa de rehabilitación temprana.^{45,46} Según los resultados que arrojó una reciente revisión sistemática Cochrane, la única intervención que ha demostrado reducir significativamente el riesgo de PEC/MEC en la UCI es el control estricto de glucosa, reduciendo la incidencia de DAUCI, duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI, así como la mortalidad a 180 días (pero no la mortalidad a 30 días), sin embargo, a expensas de más eventos de hipoglucemia no fatal.⁴⁷

PRONÓSTICO

El pronóstico a corto plazo tiene implicaciones prácticas y económicas, pues como ya se comentó, la DAUCI aumenta la estancia hospitalaria y el uso de recursos. A mediano y largo plazo se ha demostrado que cerca de un tercio de los pacientes mueren en la fase aguda (debido a menudo a su estado crítico), un tercio pueden deambular normalmente a los cuatro meses y el otro tercio les toma cuatro a 12 meses para caminar o permanecen en ventilación mecánica prolongada.³³

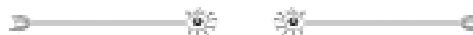
CONCLUSIÓN

Ante la falta de tratamiento, resulta de mayor importancia saber reconocer la DAUCI en fases tempranas y siempre sospecharla en pacientes con dificultad de destete ventilatorio, sin olvidar los factores causales más estrechamente relacionados y tratar de evitarlos en la medida de lo posible. Es menester además conocer el abordaje diagnóstico, solicitando estudios imagenológicos y/o electrofisiológicos cuando sea pertinente.

REFERENCIAS

- Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610-7.
- Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: 1012-6.
- Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SA. Long-term survival from intensive care: a review. *J Intensive Care Med* 2005; 31: 1306-15.
- MacFarlane I, Rosenthal F. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2: 615.
- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223-31.
- Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 563-73.
- Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544-7.
- Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524-8.
- Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37: S299-S308.
- Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1876-97.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al; Groupe de Réflexion et d'Étude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859-67.
- Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, Ortiz-Leyba C. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31: 157-61.
- Van Den Berghe, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, van der Meché FG. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2281-6.
- Thiele RI, Jakob H, Hund E, Genzwuerker H, Herold U, Schweiger P, Hagl S. Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 826-35.
- Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1288-96.
- Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Hund E, Becker CM, Hilz MJ, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 686-93.
- Thiele RI, Jakob H, Hund E, Tantzky S, Keller S, Kamler M, Herold U, Hagl S. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 145-150.
- Rudis MI, Guslits BJ, Peterson EL, Hathaway SJ, Angus E, Beis S, Zarowitz BJ. Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1749-56.
- Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med* 2009; 37: S347-S353.
- Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 838-41.
- Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32: 140-63.
- Zink W, Kollmar R, Schwab S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(7): 372-9.
- Di Giovanni S, Mirabella M, D'Amico A, Tonali P, Servidei S. Apoptotic features accompany acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 2000; 55: 854-858.
- Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 319-23.
- Zochodne DW, Bolton CF, Thompson RT, Driedger AA, Hahn AF, Gilbert JJ. Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve* 1986; 9: 652.
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.

28. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 123-7.
29. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-82.
30. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67: 1421-5.
31. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007; 11: R11.
32. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24: 801-7.
33. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40: 645-54.
34. Stibler H, Edstrom L, Ahlbeck K, Remahl S, Ansved T. Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1515-27.
35. Latronico N, Shehu I, Seghelin E. Neuromuscular sequel of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381-90.
36. Ropper AH. The Guillain-Barre´ syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1130-6.
37. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 399-408.
38. Wijdicks EF. Neurologic complications of critical illness. Oxford: Oxford University Press; 2002.
39. Maramattom BV, Wijdicks EF. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 2835-2841.
40. Latronico N. Neuromuscular alterations in the critically ill patients: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1411-3.
41. Berard MP, Zazzo JF, Condat P, Vasson MP, Cynober L. Total parenteral nutrition enriched with arginine and glutamate generates glutamine and limits protein catabolism in surgical patients hospitalized in intensive care units. *Crit Care Med* 2000; 28: 3637-44.
42. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOX Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and an antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 250-63.
43. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1144-9.
44. Lowry SF. Sepsis and its complications: clinical definitions and therapeutic prospects. *Crit Care Med* 1994; 22: S1-S2.
45. Brochard L, Thille AW. What is the proper approach to liberating the weak from mechanical ventilation? *Crit Care Med* 2009; 37: S410-S415.
46. Lacomis D. Management of generalized weakness in medical and surgical intensive care units. In: Noseworthy J (Ed.) *Neurological Therapeutics, Principles and Practice*, 2nd Ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2003.
47. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006832.



Correspondencia: Dr. José L. Ruiz-Sandoval
Servicio de Neurología y Neurocirugía
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Hospital 278
C. P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Tel.: 52(33) 3613-4016
Fax: 52(33) 3614-1121, 52(33) 3825-2741
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx