
Síndromes neuromusculares del enfermo crítico

Neuromuscular syndromes of the critically ill

I.G. Gurtubay, G. Morales, O. Olaciregui, D. Navajas, B. Carrera

RESUMEN

La supervivencia cada vez mayor de los enfermos críticos, está dando lugar a la aparición de nuevos y diversos síndromes neuromusculares. Generalmente consisten en cuadros de debilidad de aparición aguda o subaguda, cuya manifestación más típica es la imposibilidad para la desintubación del paciente, y se deben al desarrollo de una polineuropatía, una miopatía, un bloqueo neuromuscular prolongado (BNP) o a combinaciones de los anteriores. Aunque la etiología es multifactorial, los factores de riesgo principales para desarrollar estas alteraciones son el fallo multiorgánico y la sepsis en el caso de la polineuropatía, los esteroides y los bloqueantes neuromusculares (BNM) en el caso de la miopatía, y los BNM y el fallo renal y hepático en el caso del BNP. No hay tratamiento específico por lo que debido a la alta incidencia de estos síndromes y a su mal pronóstico, con una mortalidad mayor del 50%, conviene conocer, diagnosticar y evitar en la medida de lo posible los factores que desembocan en el desarrollo de estos cuadros.

Palabras clave: Enfermedad neuromuscular. Enfermo crítico. Miopatía. Polineuropatía. Unidad de cuidados intensivos (UCI).

ABSTRACT

With the continuous improvement in the survival of critical patients, new neuromuscular syndromes are being described. The clinical finding is an acute-subacute onset of generalised weakness with difficulty in weaning the patient from the ventilator, due to polyneuropathy, myopathy, prolonged neuromuscular blockade or a combination of these disorders. Although having a multifactorial aetiology, the major risk factors in the development of these disorders are multiple organ failure and sepsis for polyneuropathy; corticosteroids and neuromuscular junction blocking agents (NMB) for myopathy; and NMB and renal and liver failure for prolonged neuromuscular blockade. No specific treatment exists, which is why - due to the high incidence of these syndromes and their poor prognosis, with a mortality rate higher than 50% - we should recognise, diagnose and avoid, where possible, the conditions that help the development of these disorders.

Key words: Critical illness. Intensive Care Unit (ICU). Myopathy. Neuromuscular diseases. Polyneuropathy.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (2): 177-186.

Servicio de Neufisiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 28 de marzo de 2001.

Correspondencia

Iñaki García de Gurtubay
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
Tfno. 948 429475
Fax 948 429924
E-mail: igarciag@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El enfermo crítico es un paciente con una patología grave con riesgo vital inmediato y con afectación frecuente de múltiples órganos, que depende de medidas extraordinarias de soporte, tales como drogas vasoactivas, ventilación mecánica, sedantes y relajantes musculares, nutrición artificial, etc. A pesar de su gravedad en la actualidad se consigue la recuperación de un porcentaje sustancial de estos enfermos, en muchos casos después de largas estancias en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El mayor índice de supervivencia de los enfermos críticos ha dado lugar a la aparición de situaciones patológicas, desconocidas hasta hace unos pocos años. A partir de la década de los 80, y sobre todo en los años 90 se han empezado a describir los factores predisponentes, los tipos clínicos, el curso y el pronóstico de las diferentes alteraciones neuromusculares del enfermo crítico.

El enfermo crítico presenta a menudo una disfunción de órganos y sistemas no relacionados con el inicialmente dañado. Entre las manifestaciones de dicha disfunción se encuentran las alteraciones neuromusculares, que constituyen un grupo de trastornos heterogéneos que afectan con intensidad variable, aislada o conjuntamente al nervio, la unión neuromuscular, y el músculo^{1,2}. Por definición, los síndromes neuromusculares del enfermo crítico son problemáticos "de novo" en el contexto de la enfermedad crítica con la que se relacionan etiopatogénicamente. No están incluidas en este concepto las enfermedades neuromusculares que puedan ser el motivo de ingreso en la UCI, ni las enfermedades preexistentes que se pongan de manifiesto o se agraven debido a otra enfermedad crítica no relacionada, aunque obviamente se deben tener presentes al hacer un diagnóstico diferencial.

El patrón clínico más frecuente consiste en el desarrollo de un cuadro de acusada debilidad cuya manifestación más típica es la imposibilidad para la desintubación. Ello se debe a la existencia de una polineuropatía axonal, de una miopatía y/o de un bloqueo neuromuscular prolongado (BNP), siendo los enfermos

más graves los que mayor riesgo tienen de presentarla. Se ha implicado a numerosos factores en el desencadenamiento de las alteraciones neuromusculares citadas aunque en general la etiología es multifactorial. La mayoría de los investigadores aceptan que se trataría de efectos conjugados del fallo multiorgánico (FM) y la sepsis en el caso de la polineuropatía^{3,5}, los esteroides y bloqueantes neuromusculares (BNM) en el caso de la miopatía y el BNP^{6,7}, participando también aunque en menor grado otros factores como el tratamiento con antibióticos del grupo de los aminoglucósidos⁸, la malnutrición y la hiperglucemia^{9,11}.

Los estudios realizados en los últimos años coinciden en que la neuropatía y la miopatía son muy frecuentes en los enfermos críticos, con una incidencia que puede superar el 70% si se utilizan criterios neurofisiológicos y/o histológicos, siendo excepcionales los casos de BNP. El grado de afectación en muchos casos es subclínico o poco relevante en el contexto general del cuadro del paciente, pero en otras ocasiones representa un serio contratiempo en la evolución de su enfermedad ya que impide la desconexión del respirador y prolongan el tiempo de permanencia en ventilación mecánica¹², con un aumento consiguiente de la morbilidad asociada y una mortalidad que sobrepasa el 50%.

POLINEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

La polineuropatía del enfermo crítico (PEC) fue la primera alteración neuromuscular reconocida como característica del enfermo crítico¹³. Los estudios prospectivos estiman una incidencia del 50-70% en pacientes que sufren un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{3,14}, síndrome que pueden llegar a sufrir hasta la mitad de los pacientes ingresados en la UCI.

El cuadro puede ser desde subclínico a clínicamente evidente y muy incapacitante. Se debe sospechar ante todo paciente que tras dos o tres semanas de estancia en UCI empieza a recuperarse de un cuadro de FM, sepsis, y de la enfermedad que

motivó su ingreso, y sin embargo, presenta dificultades para iniciar la desconexión del respirador. Menos frecuentemente el cuadro es de aparición aguda en unos pocos días¹⁵⁻¹⁶. En ambos casos los pacientes afectados presentan clínicamente debilidad muscular generalizada o de predominio distal, una hipo o arreflexia y si ha pasado el tiempo suficiente pueden mostrar grados variables de atrofia muscular y alteraciones sensitivas¹⁷⁻¹⁸, mientras que los pares craneales suelen estar preservados. La exploración neurológica suele ser complicada porque el paciente está bajo los efectos de la sedación, los BNM y a menudo presenta diversos grados de encefalopatía metabólica¹⁹.

Los estudios neurofisiológicos²⁰ ponen de manifiesto una relativa conservación de la velocidad de conducción de los troncos nerviosos, con una lesión primaria de los axones terminales^{3,5,21,22}, por lo que existen caídas importantes de la amplitud de los potenciales de acción y signos de denervación aguda en el electromiograma (EMG). Dependiendo del tipo de axones lesionados, dará lugar diferentes subtipos de polineuropatía. La polineuropatía más frecuente es de predominio motor, pudiendo tener también participación sensitiva (polineuropatía sensitivo motora)^{23,24}, y más raramente predomina el componente sensitivo²⁵. La biopsia de nervio muestra degeneración axonal de predominio distal con poca o ninguna desmielinización. La biopsia muscular es consistente con atrofia por denervación. Muy frecuentemente, sobre la polineuropatía existe un cuadro asociado de miopatía, formando un cuadro mixto de polineuromiopatía que para muchos autores es el cuadro de afectación neuromuscular más frecuente en estos pacientes²⁶. Los estudios sistemáticos que incluyen biopsias de nervio y músculo, apoyan el concepto de polineuromiopatía²⁷.

Como mecanismo de daño axonal primario, se piensa que los trastornos microcirculatorios del nervio periférico producen un aumento en la permeabilidad y un edema endoneural con oclusión capilar que causa isquemia axonal^{4,28,29}. Está ampliamente demostrado que el condicionante principal de este daño es el FM y la sepsis³⁰, que conducen al SRIS con libera-

ción de mediadores del tipo de citokinas, radicales libres, e incluso factores neurotóxicos, con efecto directo sobre la microcirculación^{16,22,31,32}. Por el contrario no parece existir correlación entre la intensidad de la polineuropatía y la gravedad del FM o el número de días que el paciente permanece ingresado^{5,23,27,33}. La ausencia de correlación que en ocasiones existe entre la clínica y los hallazgos neurofisiológicos y anatomopatológicos, hace pensar que en algunas ocasiones existen alteraciones funcionales como la inexcitabilidad de membrana, y en otras por el contrario predominan las alteraciones estructurales. Otros factores citados como causa de las alteraciones en el nervio han sido la hiperglucemia y la hipoalbuminemia³ pues afectan a la barrera nervio periférico-sangre. Sin embargo estos dos factores son sólo coadyuvantes, y no parece que sean determinantes, en la patología descrita.

El diagnóstico diferencial principal deberá realizarse con el Guillain Barré así como con otras causas de debilidad muscular de aparición aguda-subaguda, como las alteraciones de placa neuromuscular, lesiones centrales, etc., debido a su muy diferente tratamiento y pronóstico^{4,21,29,34}.

No hay tratamiento específico por lo que las únicas actuaciones posibles se reducen a medidas preventivas y rehabilitadoras. Los ensayos terapéuticos^{35,36} con gammaglobulinas iv han proporcionado resultados discordantes. Se debe actuar sobre los factores predisponentes conocidos, ya que independientemente de la morbimortalidad de los mismos, la asociación en un paciente de FM, sepsis y PEC tiene una mortalidad del 50%. En los pacientes que sobreviven³⁷, la evolución es lenta y depende sobre todo de su patología de base. La neuropatía muestra tendencia a mejorar espontáneamente, pero la recuperación puede ser limitada o estar ausente cuando la neuropatía es severa. En general las tasas de recuperación completa no llegan al 50%¹⁴ con mala calidad de vida y limitaciones físicas a los 2 años³³.

MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

En los últimos años numerosos estudios han demostrado que la miopatía es

probablemente el hallazgo más frecuente en los enfermos críticos. Puede aparecer bien de manera aislada o más frecuentemente asociada a la polineuropatía constituyendo una entidad propia, la polineuropatía. La miopatía del enfermo crítico (MEC) se desarrolla al menos entre el 33 y 42% de los pacientes tratados por estados de asma^{37,38}, en el 7% de pacientes sometidos a trasplantes renales³⁹, y en un porcentaje variable de adultos y niños con otras enfermedades críticas. La MEC ha estado infradiagnosticada debido a que su apariencia clínica es similar a la de la polineuropatía. Además debido a que estos pacientes en general son incapaces de realizar movimientos voluntarios no se registran potenciales de unidad motora en el electromiograma, por lo que en el estudio neurofisiológico únicamente se evidencian las alteraciones de la conducción nerviosa y son diagnosticados de PEC. Por su mala situación de base, no es frecuente que se realicen técnicas diagnósticas más agresivas como la biopsia de nervio y músculo, por lo que habitualmente no se dispone de la ayuda de la histopatología para el diagnóstico. La MEC ha recibido varios nombres que identifican algunas de sus características como son miopatía aguda⁴⁰, miopatía aguda cuadripléjica^{11,41}, miopatía del estado crítico⁴², miopatía aguda necrotizante^{6,43}, miopatía aguda con pérdida selectiva de filamentos de miosina⁴⁴, miopatía aguda por corticoesteroides, miopatía aguda por hidrocortisona, miopatía aguda en asma severo³⁸ y miopatía aguda asociada a pancuronio y a corticoesteroides⁴⁵, aunque todos se refieren a un síndrome común que queda englobado bajo el término de miopatía del enfermo crítico⁴⁵.

El principal factor predisponente para desarrollar la miopatía es la administración de corticoesteroides intravenosos^{10,11,40} y de agentes bloqueantes neuromusculares sobre todo los de estructura esteroidea^{7,46,47}. Estos fármacos son de uso habitual en situaciones que cursan con insuficiencia respiratoria aguda grave (estados de asma, síndrome de distress respiratorio del adulto secundario a sepsis pulmonar o extrapulmonar, etc.) y están muy implicados en la patogenia de la pér-

didada de miosina y mionecrosis que se observa en estos enfermos. El riesgo es mayor en pacientes como los EPOC en tratamiento corticoideo crónico, en los que en la disfunción de los músculos respiratorios se asocia fatiga muscular respiratoria, la atrofia por desuso y la miopatía corticoidea aguda y crónica⁴⁸. También participan aunque en un menor grado los aminoglucósidos, el fallo renal, el trasplante renal o pulmonar, la hiperglucemia, el fallo hepático y la acidosis^{6,10,11,39,43}.

Parece que hay diferentes vías patogénicas que conducen al cuadro miopático. Estas vías incluyen la sepsis y sus mediadores de la respuesta inflamatoria, la denervación por la polineuropatía o los BNM, y la exposición a altas dosis de corticoesteroides. En muchos pacientes estos factores convergen produciendo una severa miopatía, asociada a mionecrosis, pérdida de excitabilidad eléctrica, cambios hipercatabólicos, o pérdida selectiva de filamentos de miosina²⁴.

La presentación clínica más frecuente consiste en debilidad y flacidez que tiende a ser difusa, afectando a músculos de extremidades, flexores del cuello y a menudo musculatura facial y diafragmática, en un paciente que generalmente ha sufrido en los días previos un fallo respiratorio que ha precisado corticoides y BNM e intubación, y en el que se ha asociado un SRIS y FM. La expresión clínica inicial de la miopatía es similar a la de la polineuropatía antes descrita, y el hecho de que ambas entidades ocurran simultáneamente complica el diagnóstico⁴⁹. Neurofisiológicamente, la disminución de la amplitud de los potenciales motores y los signos de denervación en el EMG con indemnidad de la conducción son hechos comunes en las neuropatías motoras y en las miopatías, por ello tan solo algunos datos como la presencia de potenciales nerviosos sensitivos normales nos ayudan a distinguirla de la polineuropatía. Si el paciente es capaz de realizar movimientos voluntarios observaremos un patrón miopático en el EMG. Los potenciales de denervación pueden estar ausentes o ser muy evidentes, y los niveles de creatin-kinasa son normales en más de la mitad de los casos por lo que no

son de mucha utilidad en la diferenciación entre polineuropatía y miopatía^{28,45}.

Se ha sugerido que las técnicas de estimulación directa del músculo son útiles para detectar las miopatías⁵⁰, y aunque este método estudia la excitabilidad de las fibras musculares no aporta datos en cuanto a la pérdida de proteínas contráctiles. La biopsia muscular suele reservarse para pacientes que tienen una severa paresia, sin historia ni hallazgos típicos de polineuropatía en la exploración neurofisiológica^{6,43}, y los hallazgos histopatológicos dependen del componente predominante (miopático vs neuropático) subyacente⁵¹. Dado que la biopsia es una técnica agresiva algunos centros utilizan una variante, la biopsia muscular por punción percutánea, que al ser menos invasiva que la biopsia convencional puede ser usada más ampliamente^{52,53}. Los estudios histopatológicos revelan generalmente atrofia de fibras musculares, especialmente de tipo 2, grados variables de necrosis y regeneración, ausencia de inflamación linfocítica, reducción parcheada o completa de la reactividad de la miosin-ATPasa en las fibras no necróticas, ausencia de mRNA de miosina, y otras alteraciones más inespecíficas^{43,54}. La pérdida de miosina y la necrosis de fibras contribuyen sustancialmente al mantenimiento de la debilidad, pero es también probable que la inexcitabilidad de membrana participe en la debilidad de instauración precoz. La pérdida difusa de los filamentos gruesos (miosina) de la miofibrilla es muy característica de esta miopatía⁴⁵, y aunque se ha sugerido que se requiere este dato para que el diagnóstico sea "definitivo", se asume la dificultad de realizar una biopsia en la práctica clínica diaria.

El diagnóstico diferencial es amplio y en ocasiones difícil de realizar sobre todo con la rhabdomiolisis por drogas como el vecuronio o por sepsis⁶.

El pronóstico de la MEC depende de la severidad de la enfermedad de base y de la edad del paciente, presentando tasas de mortalidad similares a las de la PEC, de alrededor del 50%. Los jóvenes con estados asmáticos pueden tener una recuperación completa en 2-3 meses^{40,47} que se com-

plica si existe un componente neuropático añadido. Aunque no hay tratamiento específico la mayoría de los autores están de acuerdo en que hay que tratar la sepsis con eficacia, y en que las infusiones prolongadas de BNM se deben usar en dosis tan bajas como sea posible, sobre todo cuando se administran a la vez que los esteroides, extremando la vigilancia cuando están afectados los sistemas de degradación y/o eliminación de los fármacos⁵⁵. Algunos autores indican la monitorización y vigilancia activa de la aparición de la miopatía mediante controles de creatinina y estudios neurofisiológicos serios.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO

Los fármacos BNM se usan hasta en el 20% de los pacientes de las UCI para facilitar la ventilación mecánica, controlar la hipertensión intracraneal, disminuir el consumo de oxígeno, eliminar la actividad muscular excesiva y proporcionar inmovilidad en la práctica de determinados procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Un 5% de ellos precisan BNM durante periodos prolongados (>48h), pero el riesgo de complicaciones puede ser superior al 40%, siendo la más frecuente la persistencia de la debilidad muscular después de suspender la medicación⁵⁶.

Los BNM de uso clínico son, a excepción de la succinilcolina (que se usa exclusivamente para la intubación), del tipo no despolarizante, que compiten con la acetilcolina para unirse a las subunidades alfa de los receptores nicotínicos postsinápticos de la unión neuromuscular. De acuerdo a su estructura química existen dos grandes grupos de BNM no despolarizantes: los aminosteroides pancuronio y vecuronio, y los derivados del benzyloisoquinolinium atracurio y cisatracurio, entre otros⁵⁷.

Los BNM de estructura aminosteroidea se metabolizan en el hígado, se eliminan por el riñón o la bilis, y presentan metabolitos activos. Por ello existe riesgo de acumulación y bloqueo prolongado, sobre todo en los pacientes críticos con disfunción de dichos órganos. Además su estruc-

tura química es similar a la de otros fármacos esteroideos, lo que favorece la aparición de efectos miopáticos similares a los de los corticoides en el músculo.

Los BNM de estructura benzylisoquinolínica se degradan espontáneamente en la sangre a metabolitos inactivos, independientemente de la función hepática, renal o cardiovascular, debido a lo cual los casos de bloqueos atribuidos a estos fármacos son excepcionalmente raros. Su estructura no esteroidea posiblemente disminuya el efecto miopático en comparación con los BNM aminosteroides.

Los factores que se han identificado como contribuyentes al BNP son la disfunción de órganos, el uso concomitante de otros fármacos (corticoides, aminoglucósidos, quinidina), la presencia de alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base (hipermagnesemia, hipofosfatemia, acidosis), la gravedad de la enfermedad, la dosis, el modo de administración, y la duración del tratamiento, el uso de monitorización de grado de bloqueo, y la estructura química esteroidea del fármaco⁵⁸, aunque la mayoría de los casos obedecen a etiología multifactorial.

Se han identificado dos síndromes neuromusculares con mecanismos de producción bien diferenciados. Los BNM pueden producir un bloqueo prolongado de causa farmacocinética, por acumulación de fármaco o de metabolitos activos, o bien contribuir al desarrollo de una miopatía⁵⁹. A diferencia de la PEC, las alteraciones neuromusculares asociadas a uso de BNM producen, en cualquiera de sus dos formas, una afectación exclusivamente motora, con hipotonía, amiotrofia y arreflexia, y afecta igual a músculos distales, proximales y a pares craneales (debilidad facial y oftalmoplejía).

La propia actividad muscular regula la abundancia, localización y composición de los receptores nicotínicos de acetilcolina en el músculo. Fisiopatológicamente, el uso prolongado de estos medicamentos provoca una denervación farmacológica del músculo, aumenta la densidad de los receptores de acetilcolina en el músculo, y produce una tolerancia a las dosis habituales de los mismos por aumento de los

requerimientos de acetilcolina en la hendidura sináptica para poder efectuar la transmisión neuromuscular⁶⁰. Este mecanismo equivalente a una alteración funcional de la unión neuromuscular, explicaría los casos descritos de debilidad prolongada no achacable a causas farmacocinéticas ni a miopatía. La inmovilización y el desuso prolongado podrían ser factores decisivos en la disregulación de los receptores musculares de acetilcolina, independientemente de su causa, además de producir otras alteraciones funcionales y estructurales en el músculo que aumenta la susceptibilidad del músculo a la toxicidad de los corticoides.

En conclusión, en pacientes ingresados en UCI tras FM y sepsis que presenten dificultad para la desintubación o una debilidad en las extremidades, es preciso tener en cuenta la posibilidad de que estén desarrollando alguno de los síndromes neuromusculares descritos. No existen algoritmos diagnósticos establecidos ya que es el estado, habitualmente grave de los pacientes, el que marca la pauta de realización de pruebas complementarias y limita su realización y/o interpretación. En cualquier caso, si la situación del paciente lo permite se deben realizar estudios neurofisiológicos que evalúen la función de músculo, nervio y placa neuromuscular. Aquellos pacientes con severa paresia y sin datos neurofisiológicos de polineuropatía o que no recluten unidades motoras durante el estudio electromiográfico, pueden precisar de biopsia de nervio y músculo. La diferenciación entre las tres entidades descritas no es sólo académica. La identificación de alteraciones en la unión neuromuscular tiene implicaciones terapéuticas evidentes, la pérdida de filamentos de miosina implica como agentes causales a los corticoides solos o asociados a BNM, la identificación de miopatía hace extremar las precauciones en el uso de corticoides para prevenir recurrencias, etc. La aparición del cuadro clínico puede ser rápida por lo que conviene conocerlo, diagnosticarlo e intentar evitar, en la medida de lo posible, los factores que puedan facilitar o empeorar la situación ya de por sí mala de estos pacientes.

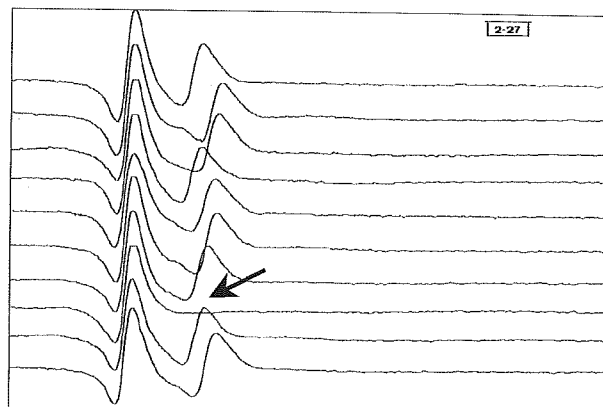


Figura 1. Estudio de fibra única. Aumento de la variabilidad del segundo potencial respecto al primero, con bloqueo del 8º par de fibras (flecha) por bloqueo de la placa neuromuscular.

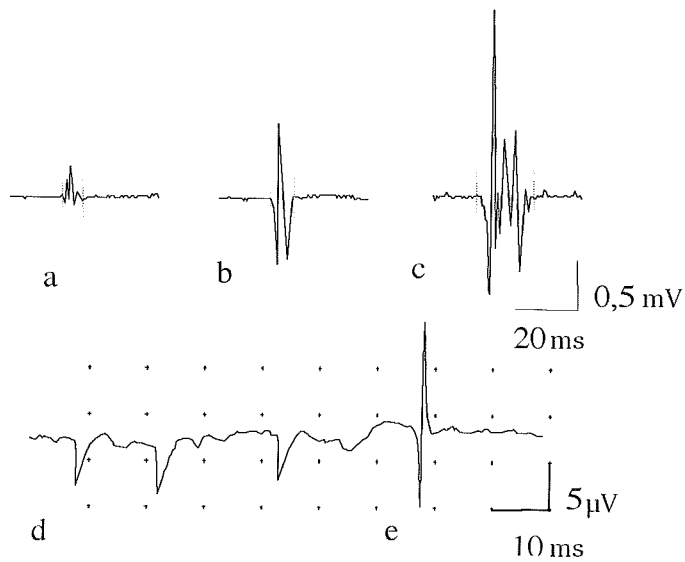


Figura 2. Actividad electromiográfica. Potenciales de unidad motora de características (a) miopáticas, (b) normales y (c) neuropáticas. Actividad de denervación (d) potenciales positivos y (e) fibrilaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE JONGHE B, COOK D, SHARSHAR T, LEFAUCHEUR JP, CARLET J, OUTIN H. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. Groupe de reflexion et d'etude sur les neuromyopathies en reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1242-1250.
2. BLECK TP, SMITH MC, PIERRE LOUIS SJ, JAMES JJ, MURRAY J, HANSEN CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103.
3. WITT NJ, ZOCHODNE DW, BOLTON CF, GRAND MAISON F, WELLS G, YOUNG B. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176-184.
4. LEIJTEN FSS, DE WEERD AW. Critical illness polyneuropathy. A review of literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 10-19.
5. BOLTON CF, YOUNG B, ZOCHODNE DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
6. ZOCHODNE DW, RAMSAY DA, SALLY V, SHELLEY S, MOFFAT S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 285-292.
7. SEGREGO V, CALDWELL J, MATTHAY M, SHARMA M, GRUNKE L, MILLER R. Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524-528.
8. MCQUILLEN MP, CANTOR HE, O'ROURKE JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol* 1986; 18: 402-415.
9. BOLTON CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19: S58-S63.
10. MIRÓ O, GRAU JM, NADAL P, PLAZA V, URBANO MÁRQUEZ A. Miopatía aguda en relación con la administración de glucocorticoides y bloqueadores neuromusculares. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 458-461.
11. HIRANO M, OTT BR, RAPS EC, MINETTI C, LENNIHAN L, LIBBEY NP et al. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, non depolarizing blocking agents, or both?. *Neurology* 1992; 42: 2082-2087.
12. 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.
13. BOLTON CF, GILBERT JJ, HAHN AF, SIBBAD WA. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223-1231.
14. LEIJTEN FSS, HARINCK DE WEERD JE, POORTVLIET DCJ, DE WEERD AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-1225.
15. TENNILA A, SALMI T, PETTILA V, ROINE RO, VARPULA T, TAKKUNEN O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360-1363.
16. BOLTON CF. Critical illness polyneuropathy. A useful concept. *Muscle Nerve* 1999; 22: 419-422.
17. BOLTON CF, YOUNG GB. Critical illness polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 489-498.
18. BARAT M, BROCHET B, VITAL C, MAZAUX JM, ARNE L. Polineuropathies au cours de séjours prolongés en réanimation. *Rev Neurol (Paris)* 1987; 143: 823-831.
19. LEIJTEN FSS, POORTVLIET DCJ, DE WEERD AW. The neurological examination in the assessment of polyneuropathy in mechanically ventilated patients. *Eur J Neurol* 1997; 4: 124-129.
20. ALBERS JW. Clinical neurophysiology of generalized polineuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 149-166.
21. WILDICKS EFM, LITCHY WJ, HARRISON BA, GRACEY DR. The clinical spectrum of critical illness polineuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 955-958.
22. JARRET SR, MOGELOF JS. Critical illness neuropathy: diagnosis and management. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 688-691.
23. GURTUBAY IG, MORALES G, NAVAJAS D, CARRERA B, IRAGUI M. Alteraciones neuromusculares del paciente crítico. *Rev Neurol* 1998; 26: 53-57.
24. ZIFKO UA, ZIPKO HT, BOLTON CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159: 186-193.
25. COAKLEY JH, NAGENDRAN K, YARWOOD GD, HONAVAR M, HINDS CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24: 801-807.
26. OP DE COUL AAW, VERHEUL GAM, LEYTEN ACM, SCHELLENS RL, TEEPEN JL. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 27-33.

27. LATRONICO N, FENZI F, RECUPERO D, GUARNERI B, TOMELLERI G, TONIN P et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-1582.
28. GUTMANN L. Critical illness neuropathy and myopathy. *Arch Neurol* 1999; 56: 527-528.
29. GRAU JM, MIRÓ O. Polineuropatía del enfermo crítico. *Neurología* 1996; 11: 287-293.
30. ZOCHODNE DW, BOLTON CF, WELLS G, GILBERT JJ, HAHN AF, BROWN JD et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-842.
31. HUND E, HERBERT M, BECKER CM, HACKE W. A humoral neurotoxic factor in sera of patients with critical illness polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 539.
32. GARCÍA DE LORENZO A, LÓPEZ J, SANCHEZ M. Respuesta inflamatoria sistémica. Definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas. *Med Intensiva* 2000; 24: 361-370.
33. ZIFKO UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; Suppl 9: S49-S52.
34. BOLTON CF, LAVERTY DA, BROWN JD, WITT NJ, HAHN AF, SIBBAD WA. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 563-573.
35. WLDICKS EFM, FULGHAM JR. Failure of high dose immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1494-1495.
36. MORH M, ENGLISH 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: 1144-1149.
37. 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: 610-617.
38. DOUGLASS JA, TUXEN DV, HORNE M, SCHEINKESTEL CD, WEINMANN M, CZARNY D et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 517-519.
39. CAMPPELLONE JV, LACOMIS D, KRAMER DJ, VAN COTT AC, GIULIANI MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50: 46-53.
40. LACOMIS D, SMITH TW, CHAD DA. Acute myopathy and neuropathy in status asmathicus: case report and literature review. *Muscle Nerve* 1993; 16: 84-90.
41. SHOWALTER CJ, ENGEL AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 316-322.
42. FARAGHER MW, DAY BJ, DENNETT X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve* 1996; 19: 516-518.
43. LACOMIS D, GIULIANI MJ, VAN COTT AC, KRAMER DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical EMG, and pathologic aspects. *Ann Neurol* 1996; 40: 645-654.
44. SHER JH, SHAFIQ SA, SCHUTTA HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979; 29: 100-106.
45. LACOMIS D, ZOCHODNE DW, BIRD SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1785-1788.
46. BAROHN RJ, JACKSON CE, ROGERS SJ, RIDING LW, McVEY AL. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 1994; 17: 647-654.
47. DANON MJ, CARPENTER S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1131-1139.
48. TZELEPIS G, ROUSSOS G. Critical care aspects of respiratory muscles. *Curr Opin Crit Care* 1997; 3: 84-90.
49. RICH MM, RAPS EC, BIRD SJ. Distinction between acute myopathy syndrome and critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 198-199.
50. RICH MM, BIRD SJ, RAPS EC, TEENER JW. Direct muscle examination in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 665-673.
51. HUND E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544-2547.
52. MAGISTRIS MR, KOHLER A, PIZZOLATO G, MORRIS MA, BAROFFIO A, BERNHEIM L et al. Needle muscle biopsy in the investigation of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1998; 21: 194-200.
53. HELLIWELL TR, COAKLEY JH, WAGENMAKERS ASM, GRIFFITHS RD, CAMPBELL IT, GREEN CJ et al. Necrotizing myopathy in critically ill patients. *J Pathol* 1991; 164: 307-314.
54. RAMSAY DA, ZOCHODNE DW, ROBERTSON DM, NAG S, LUDWIG SK. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 387-398.

55. LEATHERMAN JW, FLUEGEL WL, DAVIS WS, DAVIES SF, IBER C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1686-1690.
56. GOOCH JL, SUCHYTA MR, BALBIERZ JM, PETAJAN JH, CLEMMER TP. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular blocking drugs. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125-1131.
57. HUNTER JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1691-1699.
58. WATLING SM, DASTA JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 884-893.
59. LEWIS KS, ROTHEMBERG DM. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 72-75.
60. DODSON BA, KELLY BJ, BRASWELL LM, COHEN NH. Changes in acetylcholine 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.