

COMPLICACIONES NEUROMUSCULARES DE LA ASISTENCIA RESPIRATORIA MECANICA

Dr. Alberto Daniel Rivero

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS
DR. RAÚL CARREA, FLENI

INTRODUCCION

Sir William Osler (1) reconoció la debilidad muscular como una consecuencia de la sepsis. Otros autores (2, 3) registraron complicaciones neuropáticas sin explicación en enfermos en estado crítico, sugiriendo que los trastornos neuromusculares ocurren comúnmente en el establecimiento de enfermedades críticas surgidas únicamente en los pasados 10 años.

El grupo de Bolton siguió a la descripción inicial con una serie de trabajos que caracterizaron los aspectos clínicos (4), electrofisiológicos (5) y patológicos (6) de la neuropatía crítica.

Entre 1977 y 1981, Bolton observó cinco pacientes en la unidad de terapia intensiva que mostraban dificultad en la separación del respirador y tenían debilidad severa en sus extremidades. Estudios electrofisiológicos y de anatomía patológica establecieron esta condición como una degeneración axonal distal de fibras motoras y sensitivas (7). La etiología fue incierta, siendo descartados el síndrome de Guillain-Barré, la deficiencia nutricional, enfermedad de colágeno, toxicidad por antibióticos, metales pesados y trauma medular.

Las primeras interpretaciones hablaban de una simple variante del síndrome de Guillain Barré. De cualquier manera, una comparación

de 15 pacientes con polineuropatía crítica y 15 pacientes con síndrome de Guillain Barré, estudiados en la unidad durante el mismo período, indicaron que los dos tipos de polineuropatías fueron diferentes, con respecto a las enfermedades que los antecedían o asociaban y las características electrofisiológicas y morfológicas (8).

En 1983, 19 casos de polineuropatía habían sido registrados en pacientes que habían tenido sepsis y fallas en múltiples órganos, denominando a estos casos como una "enfermedad de polineuropatía crítica" (9).

Bolton (10) llevó adelante un estudio prospectivo de 43 pacientes y determinó que la frecuencia de la polineuropatía en pacientes con sepsis y con falla múltiple de órganos era del 70 %, y que los antibióticos, agentes bloqueantes neuromusculares y las deficiencias nutricionales no pudieron ser probadas como factores etiológicos.

Con esta observación volvía a retomar las primeras interpretaciones llevadas a cabo por Sir William Osler respecto de la enfermedad de polineuropatía crítica y la sepsis.

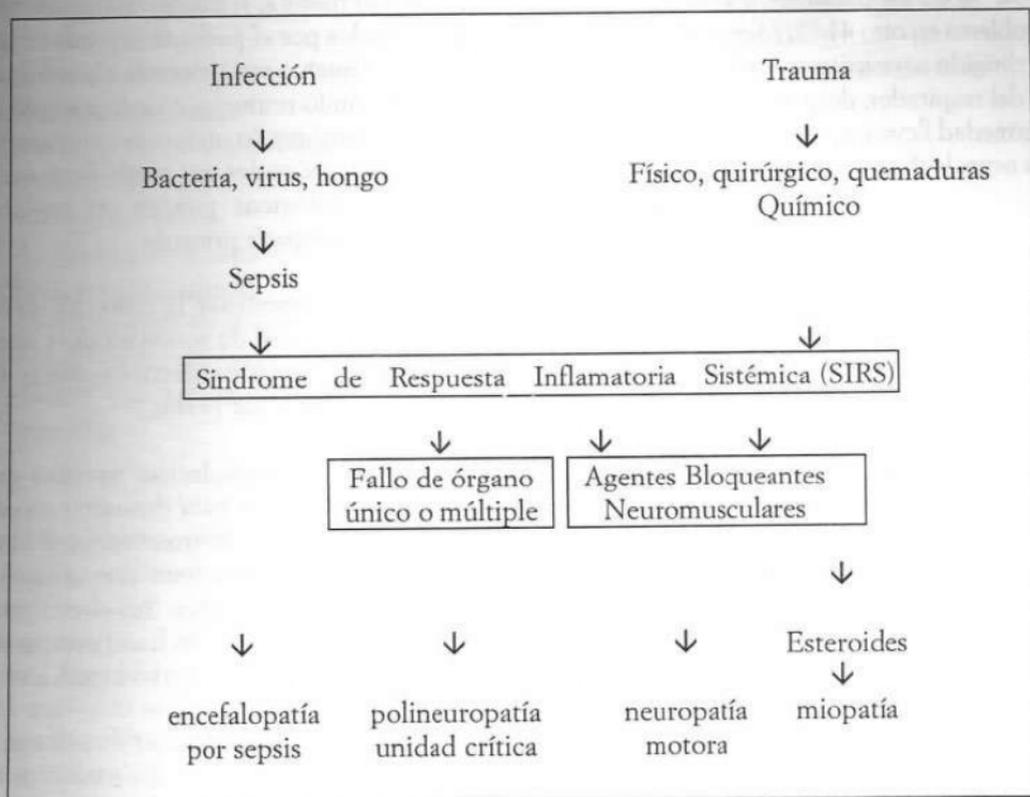
Se especulaba con que los trastornos de la microcirculación en los nervios periféricos no era más que un fenómeno que parecía afectar a todos los sistemas orgánicos en el síndrome séptico (9).

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica - manifestaciones neuromusculares.

La Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos y el American College of Chest Physicians

en 1992 reconocen que una respuesta sistémica severa puede ser evocada ante la ausencia de infección (por ejemplo, trauma y quemaduras), "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" o SIRS (11) Fig. 1 (44).

Figura 1



En el SIRS, las respuestas celulares y humorales son activadas. La principal respuesta humoral, está constituida por las citokinas, que son mediadores activados localmente, e incluyen interleukinas-1, 2 y 6, factor de necrosis tumoral (TNF), ácido araquidónico, factores de coagulación, radicales libres de oxígeno y proteasas.

La respuesta celular involucra linfocitos, monocitos y neutrófilos. Estos factores celulares y humorales interactúan entre sí, con la adhesión de las moléculas, las que son incrementadas en la sangre de los pacientes sépticos (12-13). La adhesión molecular adhiere los leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Ellos también inducen al "rolling de los neutrófilos" y las plaquetas de fibrinas se agregan a la obstrucción de la corriente capilar.

Aumentada la permeabilidad capilar, esto induce al edema local del tejido. La activación del

óxido nítrico, ahora conocido por ser el factor de relajación endovascular (14) causa dilatación arteriolar, la cual posteriormente disminuye el flujo capilar. Así, los nutrientes esenciales no llegan al parénquima del órgano, por lo cual a pesar de una adecuada oxigenación vía ventilación mecánica, hay una severa deuda de oxígeno a nivel parenquimatoso, resultando esto en una disfunción orgánica múltiple (15).

Los intentos por intervenir en una etapa temprana del SIRS, con agentes tales como los anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidos contra la endotoxina bacteriana, los anticuerpos monoclonales a TNF-alfa, los antagonistas del receptor interleukina 1 (16) y la plaqueta que activa el receptor del factor antagonista, BN5202 y N-acetilcisteína, una droga que actúa como un "captador" de los radicales de oxígeno (17), han demostrado todos resultados variables.

Considerando los profundos cambios inducidos por SIRS, no es sorprendente que el sistema nervioso se encuentre afectado. Las principales manifestaciones son la encefalopatía séptica y la polineuropatía crítica, en aproximadamente el 70 % de los pacientes sépticos (18, 19), siendo responsables para discontinuar el soporte ventilatorio en 32 % de los pacientes, y contribuyendo a este problema en otro 41 %. Mientras este estudio no fue dirigido a pacientes que fallaron en la separación del respirador, después de la resolución de su enfermedad llevó a magnificar el rol de los problemas neurológicos tempranos en la enfermedad crítica.

Con las nuevas consideraciones, un número de condiciones previamente definidas como pertenecientes a la enfermedad pueden ser consideradas particularmente con respecto al sistema nervioso periférico y a pacientes en unidades de terapia intensiva (20).

POLINEUROPATIA CRITICA

Los signos clínicos de neuropatía, incluyen pérdida de los reflejos osteotendinosos (aunque suelen estar presentes en sólo la mitad de los pacientes).

Se puede sospechar de una polineuropatía severa cuando en la estimulación dolorosa profunda de las extremidades distales, los movimientos de éstas parecen débiles a pesar de una fuerte gesticulación facial. Las musculaturas facial y ocular están raramente afectadas a diferencia del síndrome de Guillain Barré donde se hallan comúnmente comprometidos (6, 21, 44).

En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), el manejo respiratorio puede ser asignado en forma temporaria y decreciente con asistencia respiratoria mecánica continua con 5 a 8 cm H₂O de presión de soporte, a presión positiva de ventilación por un máximo de 15 minutos.

La respiración mecánica es restablecida si hay evidencia de distress respiratorio, saturación arterial de oxígeno de <90 % o un aumento significativo en la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea.

El signo electrofisiológico más temprano de polineuropatía crítica es una reducción de la amplitud del potencial de acción muscular com-

puesto, con un menor cambio en la latencia. Estos trastornos son típicos de daño axonal y ocurren dentro de la semana.

Los potenciales de fibrilación y las ondas agudas positivas pueden no aparecer en el músculo hasta 3 semanas después del daño. Los potenciales de unidad motora, si pueden ser voluntariamente activados por el paciente (y puede no ser debido a sedantes o encefalopatía séptica) aparecerán a menudo normales o de baja amplitud y polifásicos, sugiriendo un compromiso primario asociado de músculos por sepsis. Estos cambios electrofisiológicos pueden ser también debidos a una miopatía primaria.

Es importante demostrar la reducción de la amplitud del potencial de acción sensitiva antes que un firme diagnóstico electrofisiológico de polineuropatía pueda ser hecho.

Los estudios de estimulación repetitiva del nervio deben efectuarse para demostrar un defecto en la transmisión neuromuscular, si bien este defecto suele estar presente si se utilizaron bloqueantes neuromusculares. Sus efectos pueden persistir más allá de varias horas a un par de días en pacientes con falla renal o hepática.

Las características morfológicas de polineuropatía crítica han sido demostradas a través de la biopsia del nervio periférico y el músculo, determinándose degeneración axonal primaria de las fibras motoras y sensoriales del nervio periférico, pero no hay evidencia de inflamación, como se pudo ver en el síndrome de GB. El músculo muestra fibras atroficas esparcidas en la denervación aguda, y fibras atroficas agrupadas en la denervación crónica. Hay ocasionales fibras necróticas musculares, sugiriendo una miopatía asociada primaria. La única manifestación del sistema nervioso central es una cromatólisis central de las células del cuerno anterior y una pérdida de células de los ganglios de la raíz dorsal, secundaria al daño del nervio periférico axonal (6).

Hay muchos otros problemas neurológicos que pueden aparecer durante la permanencia del paciente en una terapia intensiva, que pueden impedir la finalización de la respiración mecánica. La tabla 1 muestra las causas más comúnmente halladas como causantes de debilidad muscular generalizada en unidad de terapia intensiva.

Tabla 1

Cerebro

- Encefalopatía
- Lesiones bulbotuberanciales
- Infartos múltiples

Medulares

- Infarto medular
- Mielitis transversa
- Infección, compresión epidural

Motoneurona inferior

- Esclerosis lateral amiotrófica
- Poliomielitis o poliomiélitis-like
- Parálisis por rabia

Linfoma-paraneoplásicoRadiculopatía múltiple

- Carcinomatosis meníngea
- Meningitis linfomatosa
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Nervios Periféricos

- Polineuropatía de unidad crítica
- Porfiria
- Síndrome de Guillain Barré

Vasculitis

- Intoxicación masiva aguda

Unión Neuromuscular

- Bloqueo neuromuscular persistente
- Miastenia Gravis
- Hipermagnesemia
- Botulismo

Músculo

- Miopatía cuadripléjica aguda
- Hipokalemia
- Parálisis periódica
- Miopatía metabólica /inflamatoria
- Rabdomiolisis
- Atrofia difusa

Kelly y Matthay (22) respectivamente estudiaron 66 pacientes adultos que requirieron respiración asistida por más de 48 horas para determinar las razones de sus problemas ventilatorios. Spitzer y col. (23) estudiaron 21 pacientes con fallas en la separación del respirador luego de resolver la enfermedad que lo llevara a la unidad crítica. Trece (62 %) de estos pacientes presentaron trastornos neuromusculares como causa principal en sus problemas ventilatorios.

Sólo 7 de estos 13 pacientes tuvieron polineuropatía crítica; otras condiciones neuropáticas como enfermedades de la neurona motora fueron también demostradas.

Las miopatías pueden complicar la enfermedad en su etapa crítica, especialmente en pacientes que han recibido bloqueantes neuromusculares (24).

Finalmente, las características electrofisiológicas y morfológicas en algunos pacientes sugirieron que la sepsis también afectó el músculo en la forma de diseminación de la necrosis en las fibras musculares, lo cual se denominó "miopatía en enfermedad crítica" (25).

Ultimamente, numerosos registros han descrito pacientes con prolongada debilidad muscular después del uso por largo tiempo de

Agentes bloqueantes Neuromusculares (ABNM) por más de 2 días (26, 27, 28, 29).

MIOPATIA NECROTIZANTE AGUDA EN CUIDADOS INTENSIVOS

La miopatía necrotizante aguda de UTI puede estar precipitada por una amplia variedad de infecciones, traumas y cirugías cardíacas con hipoflujo. Básicamente involucra el diagnóstico diferencial con mioglobinuria aguda. Así, Ramsay y col. (30) registraron 11 casos en UTI en los que hubo severa debilidad con altas concentraciones de CPK y a menudo, mioglobinuria. Los estudios electrofisiológicos fueron consistentes con una severa miopatía, la biopsia del músculo mostró amplia necrosis difusa de las fibras musculares. La recuperación rápida y espontánea se espera en los casos más leves de miopatía pero, en los más severos, registrados por Ramsay, el pronóstico puede ser peor.

Hemos observado 1 caso de miopatía necrotizante en un paciente expuesto a cirugía de reemplazo valvular, con fallo de órgano múltiple, donde se determinó severa debilidad muscular, con altas concentraciones séricas de CPK y necrosis diseminada de fibras musculares en la biopsia, sugiriendo compromiso primario del músculo. Las velocidades de conducción motoras y sensitivas recogidas al momento de la biop-

sia muscular fueron normales. Bolton (31-32) observó igual patrón, considerando prevalente al compromiso muscular primario y así también la atrofia por enervación, asumiendo que este hallazgo se debe a una reducción en las reservas bioenergéticas, medidas por espectroscopía con resonancia magnética utilizando fósforo marcado, ya que 2 de los pacientes por él evaluados tuvieron muy bajos cocientes de fosfocreatinina/fosfato inorgánico (más de lo esperado para denervación muscular sola). Estas alteraciones regresaron a la normalidad cuando los pacientes se recuperaron de la enfermedad crítica y la polineuropatía.

En 1985, Op de Coul y col. (26) en Holanda registraron 12 pacientes que tuvieron una severa pero reversible neuropatía axonal motora debido al uso de bloqueantes neuromusculares competitivos (bromuro de pancuronio y vecuronium) este último de acción más rápida (33-34), utilizado para facilitar la respiración mecánica por la decreciente interferencia del paciente con el respirador y el mejoramiento de la docilidad respiratoria.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR

J L.Gooch describe dos modelos de disfunción neuromuscular en pacientes que estaban recibiendo estos agentes. El primero es un prolongado bloqueo neuromuscular después de la finalización del tratamiento por largo tiempo con NMBA derivando en debilidad, que dura desde varias horas hasta varios días.

El segundo modelo se manifiesta por debilidad que dura desde varias semanas a varios meses y se cree que es debido a una miopatía.

Segredo y col. (29) demostraron el primer modelo en 16 enfermos críticos, que habían recibido vecuronium por al menos 2 días consecutivos. Siete de los 16 pacientes presentaron debilidad que duró desde 6 horas a más de 7 días después de la finalización de la terapia con vecuronium. Estos pacientes tuvieron altas concentraciones plasmáticas de (3-desacetilvecuronium) metabolito vecuronium y presentaron problemas renales.

En el segundo modelo de disfunción neuromuscular se encuadran los casos citados (26). Se

describieron a 12 pacientes que desarrollaron severa tetraparesia, arreflexia, sin alteración del sensorio luego de suspender el bromuro de pancuronium por 6 días o más.

La evaluación neurofisiológica mostró alteraciones neurogénicas en la mayoría de los pacientes, anormalidades miopáticas en 3 casos y trastornos de la transmisión neuromuscular en 2 casos. La biopsia del nervio sural mostró mínima patología. Se pensó que estas complicaciones neuromusculares fueron causadas por dosis altas prolongadas de pancuronium en combinación con trastornos renales, hepáticos y el uso de aminoglucósidos. Douglass y col. estudiaron 25 pacientes en respiración mecánica asistida por asma severo (35). Todos los pacientes recibieron corticosteroides, 22 pacientes recibieron vecuronium. 19 de 25 pacientes mostraron niveles elevados de creatin fosfoquinasa (CPK). Nueve pacientes presentaron debilidad muscular habiendo recibido una dosis significativamente más alta de vecuronium que los pacientes sin debilidad.

Presentación clínica:

La debilidad varía de mediana a severa, con músculos proximales algunas veces más afectados que los distales siendo esta debilidad a menudo causa de dificultad de desconexión del respirador.

El nivel de sensorio de estos pacientes suele ser normal.

Los nervios craneales a menudo no son afectados, excepto por la debilidad facial en casos severos se ha descrito oftalmoplejía y aspiración.

Si el paciente se recupera de la enfermedad primaria y la adicional dificultad en el destete, la recuperación neuromuscular es por lo general, completa y ocurre desde las 7 semanas hasta meses.

La etiología de este desorden no ha sido claramente comprendida. La mayoría de los autores describen estos hallazgos relacionados con la debilidad por el uso prolongado de NMBA solo o en combinación con otros fármacos o trastornos.

Varios autores han postulado que el desorden es causado por una combinación de bloqueo

prolongado y corticosteroides (36, 37, 38, 39, 40). Mientras que otros describieron pacientes con esta constelación de hallazgos, que sólo han recibido NMBA sin corticosteroides (24). El pancuronium y el vecuronium están químicamente relacionados con los corticosteroides y Kaplen y col. (39) sugirieron que pueden actuar de una manera aditiva a los corticosteroides para causar una miopatía.

Varios autores descubrieron pérdida selectiva de miofilamentos gruesos en la biopsia del músculo. Este es un hallazgo raro en el músculo humano; sin embargo, ha sido producido experimentalmente en ratas, por denervación combinada con altas dosis de corticosteroides. Dubois y Almon (41) han mostrado que, después de una denervación, el número de receptores glucocorticoides en el músculo del esqueleto de las ratas aumenta. Sugirieron que la denervación aumenta el efecto catabólico de glucocorticoides en el músculo esquelético. Tal vez, la denervación funcional temporaria causada por NMBA aumentaría la sensibilidad del músculo a los esteroides.

También se ha sugerido que los glucocorticoides u otros agentes o trastornos actúan como un "agente primario" en el efecto miotóxico, el cual es "disparado" por NMBA. Otros agentes asociados y desórdenes que pueden predisponer a este problema, incluyen: acidosis, magnesio sérico elevado, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y tratamiento con aminoglucósidos. Pancuronium y vecuronium son ambos dependientes de los sistemas renal y hepático para su eliminación (37).

El trastorno descrito difiere de la polineuropatía de la enfermedad crítica. Esta es típicamente una neuropatía sensitivo motora y los pacientes, por lo general, tienen alteradas las amplitudes de las respuestas sensitivas en los estudios de conducción nerviosa. Los pacientes con debilidad por uso prolongado de NMBA presentan estudios de conducción sensitivos normales.

También suelen tener respuesta decreciente a la estimulación repetitiva sugiriendo un trastorno en la transmisión neuromuscular más que una polineuropatía.

La polineuropatía del paciente crítico puede existir en conjunción con el trastorno neuro-

muscular y esto puede ser difícil de diferenciar entre los dos, ya que ambos muestran debilidad, pérdida de reflejos osteotendinosos, bajas amplitudes para la onda M y actividad denervatoria en la electromiografía.

La ubicación de esta lesión ha sido discutida por varios autores. De nuevo, dos modelos de disfunción neuromuscular se dan en pacientes que reciben estos agentes. El primero es un prolongado bloqueo neuromuscular manifestado por la respuesta decreciente a la estimulación repetitiva. Se cree que es causado por la acumulación de metabolitos NMBA. La debilidad en la mayoría de estos pacientes, parece resolverse dentro de los próximos días. El segundo grupo de pacientes también presenta debilidad, durando desde varias semanas a varios meses. Se cree que este desorden es consistente con una miopatía.

Esta presunción está basada en hallazgos electrofisiológicos de ondas M de baja amplitud, actividad denervatoria moderada a pesar de debilidad severa, y preservación de la conducción sensitiva. Consistente con una miopatía es la observación de altos niveles séricos de CPK, estudios de biopsia muscular que revelan necrosis de fibras musculares y pérdida de gruesos miofilamentos. Muchos pacientes también recibieron corticosteroides y, cuando esta combinación fue usada en asociación con el tratamiento de asma agudo, resulta en una severa miopatía (40-42).

MIOPATIA DE FILAMENTO GRUESO

Esta entidad se ha visto en casos de asma severo repentino, la necesidad de colocar al paciente en respiración mecánica asistida y tratar su asma lleva a utilizar NMBA y altas dosis de corticosteroides, a menudo, por un número importante de días. Al intento de separación del respirador se pondrá en evidencia que el paciente tiene una insuficiencia respiratoria neuromuscular y debilidad en las extremidades.

Suelen observarse altos niveles séricos de CPK. Los estudios de estimulación repetitiva son normales usualmente. Los estudios de velocidad de conducción motora y sensitiva son normales a excepción de la amplitud de la respuesta que es baja. En el estudio electromiográfico los

potenciales de unidad motora tienden a ser de baja amplitud, de corta duración y polifásicos, indicando una miopatía primaria. La biopsia muscular muestra una pérdida de estructura central en fibras musculares.

En la microscopía electrónica, esta pérdida de estructura ha sido demostrada que se debe a la destrucción de los filamentos gruesos de miosina. La denervación del músculo, secundaria a cada polineuropatía crítica o el bloqueo del agente neuromuscular, predispone al paciente a este cambio patológico distintivo.

Para varios autores (38, 40, 42, 43) los términos cuadriplejía aguda miopática, miopatía del paciente crítico, miopatía necrotizante aguda, miopatía aguda con déficit de filamentos gruesos de miosina constituyen algunos de los nom-

bres con los que en la literatura se describe a la miopatía que se desarrolla en el curso de terapia crítica en los pacientes tratados con agentes bloqueantes neuromusculares y esteroides.

De acuerdo a los antecedentes, los agentes de bloqueo neuromuscular no deberían ser usados para facilitar la respiración mecánica en asmáticos, sólo cuando hay claras indicaciones y en dosis bajas, por un corto tiempo.

A causa de las dificultades en la evaluación clínica, los estudios electrofisiológicos han sido esenciales para el diagnóstico (32). Así, usando estos métodos, dificultades inexplicables en la separación del respirador, debilidad en las extremidades, y retardo en los tiempos de rehabilitación pueden ser ahora detectadas.

REFERENCIAS

- Osler W. The Principles and Practice of Medicine, designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. New York, D. Appleton and Company, 1892, p.p. 114-118.
- Olsen CW. Lesions of peripheral nerves developing during coma. JAMA 1956, 160: 39-41.
- Mertens HG. Die disseminierte Neuropathie nach Koma. Nervenarzt 1961, 32: 71-79.
- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF et al. Polyneuropathy in critically ill patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47:1223-1231.
- Bolton CF, Laverty DA, Brown JD et al. Critically ill polyneuropathy: Electrophysiologic studies and differentiation from Guillain Barré syndrome. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:563-573.
- Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al. Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. Brain 1987; 110:819-842
- Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ: The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. Abstr. Neurology 1983; 33:186.
- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF et al. Polyneuropathy in critically ill patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 1223-1231.
- Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al. Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. Brain 1987; 110: 819-842.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. Chest 1991; 99; 176-184.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: 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; 20:864-874.
- Cowley HC, Heney D, Gearing AJH et al. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: A prospective cohort study. Crit Care Med 1994; 22:651-657
- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD et al. Septic shock: Pathogenesis. Lancet 1991, 338: 732-736.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-526.
- Dhainaut J-FA, Tenaillon A, Le Tulzo Y et al. Platelet activating factor receptor antagonists

- 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 1720-1728.
16. Lowry SF: Sepsis and its complications: Clinical definitions and therapeutic prospects. *Crit Care Med* 1994; 22:S1-S2
 17. Spies CD, Reinhart K, Witt I et al. Influence of N-acetyl-cysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: Results from a prospective, randomized, double blind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-1746.
 18. Bolton CF: Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19: S58-S63.
 19. Henderson B, Koepke Gh, Feller I: Peripheral polyneuropathy among patients with burns. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 149-151.
 20. Bolton CF: Critical Illness polyneuropathy. In: *Peripheral Nerve Disorders II*. Thomas PK, Asbury A (Eds). Oxford, UK, Butterworth-Heinemann, 1995, p.p. 262-270.
 21. Leijten FSS, de Weerd AW: Critical illness polyneuropathy: A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 10-19.
 22. 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
 23. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L et al. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992, 15:682-686.
 24. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V et al. Acute necrotizing myopathy of intensive care: Electrophysiologic studies. *Muscle Nerve* 1994, 17:285-292.
 25. Zochodne DW, Bolton CF, Thompson RT et al. Myopathy in critical illness. *Abstr. Muscle Nerve* 1986; 9:652.
 26. Op de Coul AAW, Lambregts PCLA, col Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during mechanical ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1980;87:17-22
 27. Partridge BL, Abrams JH: Prolonged neuromuscular blockade long term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit. Care Med* 1990;18:1177-1179
 28. Rossiter A, Souney PF, McGowan S: Pancuronium induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit.Care Med* 1991;19:1583-1587.
 29. Segredo V, Caldwell JE. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N England J Med* 1992; 327: 524-528
 30. Ramsay DA, Zochodne DW: A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 387-398.
 31. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, et al. Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain Barré syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 563-573.
 32. Bolton CF: Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10:129-135.
 33. Wijdicks EF, Litchy WJ, Harrison BA, et al. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 955-959.
 34. Giostra E, Magistris MR: Neuromuscular disorders in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. *Chest* 1994;106:210-220.
 35. Douglas JA, Tuxen DV: Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146:517-519.
 36. Danon MJ, Carpenters: Myopathy with thick filament loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle and Nerve* 1991; 14:1131-1139.
 37. Gooch JL, Suchyta MR. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular blocking drugs. *Crit Care Med* 1991;19:1125-1131.
 38. Hirano M, Ott B, Raps E: Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992;42:2082-2087.
 39. Kaplan PW, Rocha W, Sanders DB: Acute Steroid-induced tetraplegia following status asthmaticus. *Pediatrics* 1986;78:121-123.
 40. Lacomis D, Smith TW: Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle and Nerve* 1993; 16:84-90.

41. Dubois DC, Almon RR: A posible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle and Nerve* 1981; 4:370-373.
43. Lacomis D, Giuliani MJ. Acute myopathy of intensive care: Clinical, electromyographic and pathologic aspects. *Ann Neurol* 40: 645-654, 1996.
42. Mac Farlane IA, Rosenthal FD: Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 2: 615, 1997.
44. Bolton CF: Sepsis and systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. *Critical Care* 1996; 24-8: 1408-1406.