Artículo de revisión
Med Int Méx 2014;30:176-190.

Enfermedad crítica crónica

Raúl Carrillo-Esper[1]
Carlos Andrés Peñaherrera-Oviedo[2]
Luis Esteban Tamariz-Amador[2]

[1] Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.
[2] Médico Interno de Pregrado.
Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

RESUMEN

La enfermedad crónica del paciente crítico es un síndrome que afecta a los pacientes ingresados en las unidades de terapia intensiva por un largo periodo, habiendo supervivido a un episodio crítico agudo, pero sin lograr la recuperación clínica. Se distingue principalmente por ventilación mecánica prolongada o traqueostomía, con incapacidad para retirar el soporte ventilatorio y con trastornos endocrinos, inmunitarios, neuromusculares, cognitivos y un estado de inflamación persistente. Se trata de una entidad con repercusión en la calidad de vida del paciente y sus familiares y que aumenta los gastos anuales en servicios de salud de manera importante. Se revisan las principales características de este trastorno clínico.

Palabras clave: enfermedad crítica crónica, terapia intensiva, ventilación mecánica, insuficiencia multiorgánica.

Chronic Critical Disease

ABSTRACT

A clinical entity known as chronic critical illness syndrome appears in patients admitted to intensive care units for a long period of time, having survived an acute critical episode but failing to achieve clinical recovery. Its main feature is the presence of prolonged mechanical ventilation or tracheostomy, with inability to wean the patient from ventilatory support, along with other endocrine, immune, neuromuscular and cognitive disorders, and a state of persistent inflammation. This disorder has a big impact on the quality of life of patients and their families, and it significantly increases the annual costs of healthcare. We offer a review of the main clinical features of this syndrome.

Key words: chronic critical disease, intensive therapy, mechanical ventilation, multiorgan failure.

Recibido: 27 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia
Dr. Carlos Andrés Peñaherrera Oviedo
ca_penaherrera@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Carrillo-Esper R, Peñaherrera-Oviedo CA, Tamariz-Amador LE. Enfermedad crítica crónica. Med Int Méx 2014;30:176-190.

En las últimas décadas, con el advenimiento de nuevas intervenciones para los pacientes en la unidad de terapia intensiva, se ha logrado disminuir la mortalidad inicial en mayor proporción de pacientes. Sin embargo, esto ha ocasionado que aparezca un nuevo grupo de ellos que sufre de un síndrome conocido como "enfermedad crítica crónica", o enfermedad crónica del paciente crítico, que se distingue por la dependencia de ventilación mecánica prolongada y otras terapias y por ausencia de mejoría clínica (Figura 1).[1] Se trata de una entidad clínica en la que aparecen discretamente varias alteraciones fisiológicas, disfunción orgánica, inmunológica y neuroendocrina; se sugiere que la exacerbación de las condiciones clínicas crónicas durante la enfermedad crítica aguda interviene parcialmente en la aparición de este síndrome.[2] El término se utilizó por primera vez en 1985 por Girard y Raffin,[3] quienes describieron a los pacientes que sobrevivían a un cuadro crítico inicial, pero permanecían dependientes de los cuidados intensivos, sin deteriorase o fallecer, ni mejorar clínicamente.[1,3] Se distingue por debilidad neuromuscular, disfunción cerebral, desnutrición, endocrinopatías y malestar generalizado debido a los síntomas, entre otras.[4] Ésta es una condición devastadora para los pacientes y familiares y aumenta los costos de la atención médica de manera importante.[1]

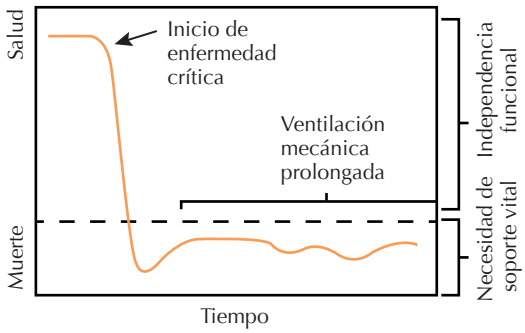

Figura 1. Historia natural de la enfermedad crítica crónica.

Existen varias definiciones publicadas para encasillar a este trastorno. Algunos hablan de insuficiencia respiratoria prolongada y dependiente de ventilador, se propone como tiempo mínimo entre 72 y 96 horas. Otros autores incluyen en su definición, además, a la constelación de trastornos neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos y la necesidad de realizar traqueostomía. Ciertas publicaciones definen un tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva mínimo de dos a tres semanas. Todos los autores coinciden en la estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva con dependencia de ventilación mecánica, que puede considerarse la característica principal de la enfermedad crítica crónica.[2] Las distintas manifestaciones y complicaciones con las que cursa esta entidad se exponen a lo largo de esta revisión.

Un porcentaje pequeño de los pacientes ingresados a una unidad de terapia intensiva se convertirán en enfermos críticos crónicos, generalmente se habla de 5 a 10%.[5] La media de estancia hospitalaria de los pacientes con este padecimiento es de 50 días, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia a disminuir gracias a nuevos protocolos de retiro de ventilación mecánica y traslado a otras unidades. Además, tiene costos anuales de 22 mil millones de dólares para el sistema de salud en Estados Unidos.[2,6] Para determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de padecer este trastorno, deben reconocerse rápidamente las comorbilidades de cada individuo y la gravedad del cuadro inicial, además de establecer con los familiares cuáles serán las metas y las expectativas con el paciente, según su pronóstico.[7] No existe aún un modelo confiable para predecir con exactitud quién tiene mayor riesgo de sufrir esta progresión. La fisiopatología del síndrome no está bien comprendida y es compleja, ocurren múltiples alteraciones de distintos sistemas que, independientemente de la causa, contribuyen a la incapacidad funcional y dependencia de cuidados intensivos de los

que padecen estos pacientes.[2] Algunos de estos trastornos incluyen, además de la necesidad de ventilación mecánica, la aparición de miopatías, neuropatías, pérdida de masa corporal, desnutrición, anasarca, trastornos neuroendocrinos, vulnerabilidad aumentada a infecciones multirresistentes, disfunción cerebral como coma o delirio, e inmovilidad permanente.[1] Los síntomas que el paciente refiere también influyen en la evolución. En un estudio realizado por Nelson y su grupo[8] en 50 pacientes con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, la principal molestia fue la incapacidad para comunicarse debido a la intubación, seguida por la sed y la falta de energía y otros trastornos de relevancia, como pérdida de peso, dolor y somnolencia.

Se sugiere que en la génesis del trastorno están implicadas las comorbilidades crónicas que padece el enfermo, que causan descompensación durante una enfermedad aguda severa, a lo que se suman las comorbilidades agudas relacionadas con el cuadro del momento, lo que favorece la necesidad del paciente de internamiento en una unidad de terapia intensiva y su dependencia prolongada de ventilación mecánica.[1] Se ha observado que la mayoría de los pacientes con enfermedad crítica crónica son posquirúrgicos y de éstos, los que se sometieron a operación cardiaca o abdominal constituyen el grupo más prevalente, junto con los politraumatizados y quemados.[5]

Para la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad crítica crónica debe conocerse el concepto de alostasia, definida como la capacidad del cuerpo de recuperar y mantener su estabilidad por medio de respuestas fisiológicas interconectadas, mediante ajustes en los principales sistemas orgánicos para responder a cambios ambientales o estrés. Los principales mediadores de la alostasia son el hipotálamo, la adenohipófisis, las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso simpático y el sistema inmunitario, cuyos productos permiten a la persona sobrevivir y recuperar la estabilidad fisiológica luego de una agresión. Esta respuesta varía dependiendo de cada ser humano. Una respuesta inefectiva y prolongada puede causar un estado alostático, donde hay exceso de unos mediadores y deficiencia de otros, y estos estados sostenidos pueden causar lesiones a órganos blanco causando enfermedad, lo que se conoce como carga alostática. Durante la fase aguda de una enfermedad crítica se da una respuesta alostática normal y el desenlace del paciente puede ser uno de tres: respuesta adecuada y curación, muerte o evolución a enfermedad crítica crónica. Si la enfermedad persiste, la respuesta al estrés se vuelve ineficaz y prolongada, con concentraciones anormales de los mediadores alostáticos, mismas que favorecen el catabolismo y alteran la respuesta inmunitaria. Los cambios fisiológicos que se dan en la enfermedad aguda y que conforman la respuesta alostática, así como las disregulaciones que aparecen durante la enfermedad crónica, se discuten más adelante.[6]

Ventilación mecánica prolongada y traqueostomía

La principal característica de este trastorno es la incapacidad para retirar la ventilación mecánica y la necesidad de perpetuarla por periodos prolongados. El tiempo de soporte ventilatorio varía en cada paciente, existen casos en que es posible retirarlo en poco tiempo y, sin embargo, persisten otras alteraciones sistémicas propias del enfermo crítico crónico, y otros casos donde no se puede retirar este apoyo y existen altas probabilidades de que el paciente fallezca en la unidad de terapia intensiva.[2] Se define como ventilación mecánica prolongada a la necesaria para mantener la vida del paciente durante más de 21 días y más de 6 horas al día.[1,2] Algunos pacientes son intubados durante la enfermedad crítica aguda y otros requieren el soporte ventilatorio más adelante, durante la evolución, y se

ha observado que la incapacidad para retirar la ventilación mecánica al paciente en las 48 a 72 horas siguientes a su inicio se asocia con mayor probabilidad de terminar en ventilación mecánica prolongada y enfermedad crítica crónica.[2] La persistencia del apoyo ventilatorio durante más de 21 días tiene un efecto negativo en el pronóstico del paciente, se ha visto que de los sujetos que cumplieron esta característica, un alto porcentaje requirió soporte respiratorio después de su egreso, además de que la ventilación mecánica prolongada aumenta la posibilidad de padecer la enfermedad crítica crónica en su totalidad, y la mortalidad a un año se incrementa.[2] Hill y su grupo[9] comunicaron, en 2013, un estudio de 181 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva con ventilación mecánica prolongada y buscaron establecer la relación entre mortalidad, morbilidad e incapacidad funcional. La media de duración de la ventilación mecánica fue de 12 días y la media de estancia en la unidad de terapia intensiva fue de 14 días. El 12% de los pacientes falleció en un periodo posterior al año de su egreso, 82% tuvo por lo menos un reingreso a la unidad hospitalaria (9% regresó a la unidad de terapia intensiva y recibió ventilación mecánica nuevamente) y 53% dependía de la asistencia de otras personas para sus funciones cotidianas. Este estudio no reportó la presencia o ausencia de enfermead crítica crónica en sus pacientes; sin embargo, refleja claramente el efecto que tiene la necesidad de ventilación mecánica prolongada en el pronóstico vital y funcional.

De los enfermos críticos crónicos, entre 30 y 50% son a la larga liberados de la ventilación mecánica, con capacidad para respirar independientemente, y el tiempo para que esto ocurra es variable, con promedio de 16 a 37 días. Los pacientes a los que luego de 60 días de ventilación mecánica no ha sido posible retirarlos de ella tienen muy poca probabilidad de que pueda lograrse posteriormente. Asimismo, no se recomienda retirar la ventilación mecánica a pacientes con procesos pulmonares irreversibles, los que requieren hemodiálisis o que tienen lesiones neurológicas graves.[1] La polineuropatía, miopatía, o ambas en pacientes con enfermedad crítica crónica pueden prolongar de manera importante la duración de la ventilación mecánica, por causar debilidad en los músculos respiratorios. Además, es causa de imposibilidad de retirar el soporte ventilatorio que debe sospecharse si se observa esta condición.[10] Las características de este trastorno neurológico asociado con la enfermedad crítica se comentan en otro apartado.

La necesidad de realizar traqueostomía electiva por fracaso en la capacidad de retirar la ventilación mecánica se ha utilizado en ocasiones como otra definición de la enfermedad crítica crónica y la incidencia de realización de este procedimiento está en aumento en las unidades de terapia intensiva. A pesar de que la traqueostomía es indicativa de la transición entre fases aguda y crónica de la enfermedad crítica, no hay evidencia que respalde su uso temprano para reducir la probabilidad de complicaciones que originen enfermedad crítica crónica; sin embargo, el tiempo esperado para su colocación está disminuyendo en la práctica clínica. Aún se están realizando varios estudios que evalúan la relación entre uso temprano de traqueostomía y disminución de la aparición de este trastorno.[1,2]

La prioridad para los médicos intensivistas que se enfrentan a esta situación es retirar la ventilación mecánica lo más pronto posible. Una liberación eficiente requiere prácticas organizadas y eficientes en la terapia intensiva, que incluyan pruebas diarias de respiración espontánea y disminución progresiva de los sedantes evitando administrar los de acción prolongada.

El tiempo hasta la liberación de la ventilación mecánica ha disminuido en los últimos años, de acuerdo con lo demostrado por estudios controlados. Si se realizó traqueostomía, primero debe disponerse gradualmente de la ventilación mecánica y posteriormente usar criterios clínicos para decidir efectuar el retiro definitivo de la cánula.[1]

Nutrición y metabolismo

En el contexto de la nutrición y metabolismo, la enfermedad crítica crónica consiste en ciertos aspectos clave: desnutrición complicada con una alteración de la composición corporal, aumento de la resorción ósea con deficiencia de vitamina D e hiperglucemia.[11]

Las estrategias generales para proveer nutrición adecuada a los pacientes con CCIS se basan en varios principios: *1)* el aporte de nitrógeno es decisivo en quienes padecen hipoalbuminemia o desnutrición tipo kwashiorkor.[12] Este tipo de desnutrición marca un verdadero "autocanibalismo" que suele volverse resistente a terapias nutricionales solas.[11] *2)* Debe proveerse de manera constante, minimizando las interrupciones. *3)* Deben mantenerse concentraciones adecuadas de glucosa. Es necesario que se realice una valoración nutricional completa y adecuada a los pacientes en cuanto son admitidos a una unidad de terapia intensiva y, siempre que sea posible, por un especialista en esa área.[12]

Es importante evitar la sobrealimentación calórica, en particular cuando las calorías no provienen de proteínas. Esto debido a que puede inducir hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento de producción de CO_2 y daño respiratorio. De igual manera, el exceso de aporte proteico no es conveniente por el aumento de los productos de su metabolismo, en particular el amonio.[12]

Existe otra entidad conocida como síndrome de realimentación que ocurre cuando se vuelven a introducir carbohidratos en la dieta de estos pacientes. La características principales de este síndrome son hipofosfatemia aguda, impedimento del aporte de oxígeno, expansión aguda de volumen, agotamiento de magnesio, potasio y tiamina y daño miocárdico. Por esta razón se recomienda mantener la cantidad de calorías en 1,000 al día inicialmente.[12] En pacientes con un sistema gastrointestinal funcional se recomienda iniciar cuanto antes el soporte nutricional enteral. Se ha observado que la pronta implementación de este tipo de nutrición reduce la duración de la necesidad de ventilación mecánica y disminuye la morbilidad.[12]

La excesiva resorción ósea está muy bien documentada. El artículo publicado por Hollander y colaboradores[11] indica que este fenómeno es independiente de la hormona paratiroidea (PTH), lo que se evidencia por el hecho que no se logra su supresión con la administración de calcitriol y de esa manera no se logra disminuir la resorción. Las consecuencias de este fenómeno no se reducen únicamente al aumento en el riesgo de fracturas, sino a la posibilidad de complicaciones como hipercalciuria, pérdida renal de agua libre y, en último término, deshidratación hipertónica. Debe ser estudiada más a fondo la utilidad del tratamiento con vitamina D o bisfosfonatos y los beneficios que pueden aportar.[11,13]

Inflamación sistémica sostenida

Se sabe que la respuesta inflamatoria sistémica es la mediadora del curso clínico de la enfermedad crítica y se ha postulado que puede participar en la aparición de la enfermedad crítica crónica. La respuesta inflamatoria durante un cuadro agudo, sumada a ciertos factores de riesgo, puede causar que se prolongue la reacción al estrés indefinidamente y entrar así en un cuadro crónico. Se sabe que la respuesta del sistema inmunitario en casos de sepsis y lesión pulmonar aguda, ambas causas potenciales de enfermedad crítica crónica, está

dada por mediadores proinflamatorios como el TNF-α, interleucinas 1 y 6, prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas y óxido nítrico, entre otros; que pueden causar reacciones mortales de no ser contrarrestados por mecanismos antiinflamatorios, como la interleucinas 4 y 10. Inicialmente se sugirió un desequilibrio entre estos factores pro y antiinflamatorios; sin embargo, ahora se sabe que en casos de enfermedad crítica crónica, no se trata de una respuesta inmunitaria normal. Puede existir inicialmente un estado hiperinflamatorio que posteriormente regresa a concentraciones normales de citocinas e, incluso, tiene la posibilidad de mostrar un periodo hipoinflamatorio.[2,4]

Algunas manifestaciones de este síndrome pueden estar asociadas con una respuesta inmunitaria anormal. La debilidad y fatiga reportadas por los pacientes luego de su egreso de una unidad de terapia intensiva tras una intubación prolongada, así como la miopatía de la enfermedad crítica, podrían tener su base fisiopatológica en esta disregulación de la función inmunitaria. Se sabe que la proteólisis muscular observada durante la enfermedad crítica está relacionada con ubiquitinas y proteínas lisosomales cuya liberación está mediada parcialmente por factores proinflamatorios que se liberan de manera exagerada durante la respuesta inmunitaria. Del mismo modo, la lesión nerviosa observada durante la enfermedad crítica aguda y crónica está mediada por TNF-α e IL-1. Las citocinas proinflamatorias pueden, además, causar alteraciones del endotelio, aumentar la permeabilidad vascular, incrementando el daño a órganos blanco.[4]

La medición de la intensidad de la respuesta inflamatoria es de utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica dada su asociación con factores predisponentes a enfermedad crítica crónica. Los marcadores clínicos de inflamación incluyen signos vitales, como temperatura, frecuencia respiratoria y presión arterial y valores de laboratorio, como el conteo de leucocitos y plaquetas, pero son poco específicos. Los marcadores serológicos más conocidos y frecuentemente disponibles son la proteína C reactiva y la procalcitonina, la primera es útil para determinar la severidad de la enfermedad en casos de sepsis y neumonía adquirida en la comunidad y para vigilar la respuesta al tratamiento y supervivencia posquirúrgica. La procalcitonina, por su parte, tiene cierta utilidad para el diagnóstico de sepsis y su vigilancia puede asociarse con supervivencia en choque séptico y enfermedades críticas en general. El seguimiento de estos reactantes de fase aguda permite medir la capacidad de respuesta del organismo ante la lesión y determinar la duración de esta respuesta, ayudando a detectar fases en las que esta respuesta se está sosteniendo de manera patológica e innecesaria; sin embargo, muchas veces no logra predecir de manera fiel la evolución, por lo que el manejo adecuado en la unidad de terapia intensiva y los criterios certeros para el uso de ventilación mecánica siguen siendo los estándares que condicionan una evolución favorable del paciente.[4]

Complicaciones neurológicas

Los trastornos neurológicos son una manifestación frecuente en la enfermedad crítica crónica y cursan con alteraciones del sistema nervioso central, trastornos neurocognitivos, disfunción de nervios periféricos y miopatías. Se ha observado disfunción neurológica, principalmente alteraciones de la conciencia, incluso en 41% de los pacientes con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva.[14] Estas complicaciones influyen negativamente en el pronóstico del paciente, aumentando el tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva y empeorando la capacidad para soportar el retiro de la ventilación mecánica.[6] Además, 5% de los ingresos a las unidades de terapia intensiva se deben a una causa neurológica primaria.[14]

Disfunción cerebral y cognitiva en el paciente crítico crónico

En los últimos años, debido al aumento en la expectativa de vida, se ha incrementado el número de pacientes de edad avanzada que son ingresados en las unidades de terapia intensiva. La mayoría de estos pacientes son totalmente independientes antes de su ingreso y tienen una buena calidad de vida a pesar de las comorbilidades con las que viven. Una vez que sufren una enfermedad crítica aguda que se cronifica, están expuestos a factores como la ventilación mecánica prolongada, desnutrición, debilidad muscular e insuficiencia multiorgánica, además de pasar un largo periodo en el hospital, por lo que el riesgo de disfunción cerebral aumenta.[15]

Existe mayor índice de delirio en pacientes intubados que sufren una enfermedad crítica aguda. En 2006 los efectos neurocognitivos de una enfermedad crítica prolongada fueron estudiados por primera vez por Nelson y su grupo[15] en 203 pacientes; los autores encontraron coma en 50.2% al momento del ingreso a la unidad de terapia intensiva y delirio en 14.8%. Al egreso de la unidad de terapia intensiva casi 60% de los pacientes que no fallecieron quedaron en un estado dependiente funcionalmente de otras personas. De los sobrevivientes, reevaluados seis meses después de su egreso, 70% tenía deterioro cognitivo significativo hasta el punto de no tener la capacidad de contestar una encuesta por teléfono.

El deterioro cognitivo puede persistir incluso seis años luego de un cuadro crítico con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, con cierta recuperación en los primeros seis a doce meses. Este déficit cognitivo no parece estar relacionado con la edad o la severidad de la enfermedad crítica. La recomendación actual es estratificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir déficit cognitivo e insistir en las medidas de prevención de delirio y coma en pacientes con internación en una unidad de terapia intensiva.[16]

Polineuropatía y miopatía del paciente crítico

La neuromiopatía del paciente crítico es una entidad bien conocida en el ambiente de la unidad de terapia intensiva. Se distingue por la incapacidad de retirar al paciente de la ventilación mecánica, tetraparesia y pérdida de masa muscular en las extremidades. A diferencia de las enfermedades neuropáticas o neuromusculares que pueden llevar al paciente a la unidad de terapia intensiva, como el síndrome de Guillain-Barré o la miastenia grave, este trastorno aparece una vez que el paciente se encuentra dentro de la unidad, frecuentemente durante la ventilación mecánica prolongada. Entre los factores de riesgo reconocidos de padecer esta afección está la puntuación de APACHE III (entre más alta, el riesgo es mayor), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la administración de aminoglucósidos; mientras que la administración de agentes como el midazolam, vecuronio o esteroides no ha demostrado asociación.[17] La hiperglucemia y la insuficiencia multiorgánica también son factores de riesgo durante la fase aguda.[18] La Figura 2 muestra los factores de riesgo ordenados según lo demostrado en la evidencia con respecto a su papel en la fisiopatología. En un estudio realizado por Routsi y su grupo[19] se observó que la estimulación muscular eléctrica una vez al día en los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva puede prevenir la neuropatía o miopatía en la enfermedad crítica; sin embargo, aún falta definir cuáles pacientes se benefician más de esta intervención.

La fisiopatología de este trastorno no es bien conocida, la miopatía es el aspecto más estudiado. En pacientes con sepsis severa la atrofia muscular temprana se atribuye al estrés oxidativo y al aumento de las ubiquitinas y calpaínas que ocasionan proteólisis muscular con liberación

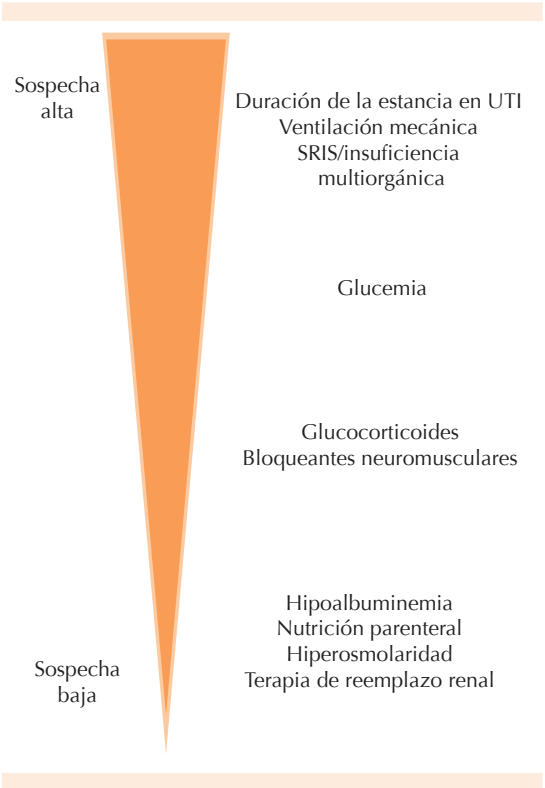

Figura 2. Factores de riesgo de polineuropatía en el paciente crítico.
SRIS: síndrome de respuesta inflamatora sistémica.

de glutamina desde los músculos afectados. Esta atrofia se manifiesta con pérdida de las proteínas contráctiles e inexcitabilidad de la membrana. Se ha observado, además, disfunción mitocondrial intramuscular y descenso de las concentraciones de ATP, cambios que se deben a la acumulación de óxido nítrico, TNF-α e IL-6, moléculas liberadas por el organismo con el fin de lograr la alostasia. Se ha sugerido que estas mismas citocinas producen las lesiones axonales que causan el componente neuropático de esta enfermedad.[18] La hipercalemia, la hipoxemia y la acidosis también alteran la trasmisión axonal y pueden contribuir a la aparición de la enfermedad.[20] Otros mecanismos asociados son la eliminación de compuestos fosforilados energéticos, mediada por glucosa, en pacientes que reciben nutrición parenteral, daño neural microvascular secundario a los lípidos administrados en la nutrición parenteral y alteraciones del transporte axonal de proteínas.[21] Esto guarda estrecha relación con lo expuesto en el apartado de nutrición.

En un estudio relizado por Coakley y colaboradores[22] en 1998 se clasificó a los pacientes en grupos según el tipo de afectación neuromuscular y se evidenciaron tres patrones de afectación: una neuropatía axonal predominantemente sensitiva, un síndrome motor caracterizado por disminución de los potenciales de acción musculares con sensibilidad normal y, finalmente, un patrón mixto sensitivo y motor. En la unidad de terapia intensiva puede ser difícil diagnosticar estas neuromiopatías porque las enfermedades preexistentes y las complicaciones que aparecen durante el internamiento en estas unidades pueden causar debilidad muscular, además de que la condición del paciente puede no ser la idónea para realizar un examen físico dirigido.[20]

La polineuropatía del paciente crítico es de tipo axonal y de distribución distal, predominantemente motora, aunque puede cursar con manifestaciones sensitivas y mixtas.[14,20] Se reporta una incidencia de 15 a 75% según la población estudiada[14] y puede aparecer una semana después del inicio del cuadro crítico. Su incidencia se correlaciona con la duración de la enfermedad.[21] Afecta a las extremidades de manera simétrica, principalmente a los miembros inferiores, y no suele observarse daño de la musculatura facial.[23] Los reflejos osteotendinosos están generalmente conservados y la exploración sensitiva suele ser normal.[20,24] Con frecuencia está precedida por un cuadro de encefalopatía por sepsis e incluye deterioro del nivel de conciencia.[23] Se sospecha ante un cuadro en el que el paciente está recuperándose clínicamente, a excepción de la incapacidad de ser retirado de la ventilación mecánica.[14] Esta polineuropatía es un factor de riesgo

independiente de incapacidad para retirar el apoyo ventilatorio y sólo una vez que se retira la sedación se hace evidente la dificultad del paciente para mover las extremidades.[14,20] Se estudió la duración total de la ventilación mecánica en pacientes con neuropatía y sin ella, y se ha observado que en los primeros se incrementó este tiempo entre 5 y 40 días.[18] En términos histológicos, se observa degeneración axonal con pérdida de mielina en los nervios periféricos y atrofia de fibras musculares secundaria a denervación.[10] Los estudios electrofisiológicos revelan reducción en la amplitud de los potenciales de acción muscular y de nervios sensitivos, además de una velocidad de conducción nerviosa normal o levemente reducida.[20] El tratamiento incluye medidas de soporte y tratamiento de la causa subyacente dando tiempo a los nervios para recuperarse.[14] Se ha observado que la fisioterapia temprana, una vez detectado el cuadro, acorta el tiempo de mejoría en estos pacientes.[25] La recuperación generalmente es rápida y completa una vez superada la enfermedad crítica.[24] La evidencia que sugiere que la polineuropatía aumenta la mortalidad en los pacientes con enfermedad crítica crónica aún es múy limitada.[26]

La disfunción muscular es común en los pacientes críticos, con incidencia de 47%. Hay tres tipos de miopatías: la miopatía de la enfermedad crítica (la más frecuente) y asociada con un cuadro crónico, seguida por la miopatía de filamento grueso y la miopatía aguda necrotizante.[14] La miopatía de la enfermedad crítica no es secundaria a denervación, por lo que no tiene relación causa-efecto con la polineuropatía, que también puede estar presente, pero la miopatía tiene sus propios patrones electrofisiológicos. Se distingue también por dificultad para retirar la ventilación mecánica y flacidez de las extremidades, además, puede cursar con reducción de la intensidad de los reflejos osteotendinosos. Una vez más, la exploración sensitiva es normal. En la electromiografía con aguja se observa patrón miopático, existe excitabilidad disminuida a la estimulación directa y, en los estudios de conducción nerviosa, hay reducción en la amplitud de los potenciales de acción motores. En términos histológicos, se observa pérdida selectiva de filamentos de miosina y necrosis de diferentes grados.[20] La recuperación completa de la fuerza muscular luego de la enfermedad crítica se da en aproximadamente seis meses y el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes.[14,20]

En cuanto a las secuelas a largo plazo, las evidencias señalan que la neuromiopatía del paciente crítico aumenta la morbilidad durante la enfermedad y en el periodo posterior al egreso. La principal molestia referida por los pacientes en este aspecto es la debilidad muscular marcada, que se ha visto que disminuye con el paso del tiempo y es más rápida y completa para los miembros superiores y la porción proximal de los miembros inferiores, seguidos por los músculos respiratorios y, finalmente, la parte distal de las extremidades inferiores. Esto se debe a que el tiempo para la regeneración axonal completa depende de la longitud del axón. Existen reportes que describen que la discapacidad permanente se asocia con casos de polineuropatía, mientras que la miopatía se distingue por recuperación completa. Sin embargo, este hecho no se ha demostrado verdaderamente y pueden observarse de igual modo casos de miopatía con mal pronóstico funcional.[26] Un estudio realizado en el Reino Unido por Fletcher y colaboradores[27] investigó a 22 pacientes luego de su egreso de la unidad de terapia intensiva con una estancia mínima de 28 días, con seguimiento durante una media de 43 meses; encontró que todos referían debilidad severa e incapacidad funcional y que la recuperación clínica fue lenta. Se encontró déficit motor o sensitivo en 59% de ellos y 95% tenía evidencia neurofisiológica de denervación crónica parcial.

Alteraciones del sistema neuroendocrino

La fisiopatología de la enfermedad crítica crónica abarca un gran número de aspectos. De acuerdo con la revisión realizada por Wiencek y su grupo,[2] los principales contribuyentes sistémicos de esta enfermedad son las alteraciones del sistema inmunitario y el neuroendocrino. Es incierto si la enfermedad genera el desequilibrio o viceversa; sin embargo, la mejoría no se alcanza mientras estos sistemas se encuentren alterados. Estos sistemas interactúan con las vías moleculares que, a su vez, repercuten en la correcta función de los sistemas muscular y neuropsiquiátrico.

En condiciones normales, de acuerdo con lo expuesto por Vanhorebeek y colaboradores,[28] la hipófisis tiene una respuesta bifásica al estrés severo. En la fase aguda secreta hormonas de manera activa, pero los órganos diana se vuelven resistentes a su acción, por lo que las concentraciones de las hormonas finales se encuentran bajas (Figura 3). En contraste, en enfermos críticos crónicos se da una supresión uniforme (predominantemente hipotálamica) de los ejes neuroendocrinos. Estas alteraciones crónicas no tienen beneficio alguno y contribuyen al desgaste que sufre el paciente.[29]

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Wiencek y su grupo[2] indican que los principales protagonistas del sistema neuroendocrino en la enfermedad crítica crónica son el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo. Estos trasmisores neuroendocrinos interactúan con productos oxidantes, citocinas y otros mediadores inflamatorios que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica. Esta última se asocia con síntomas depresivos y deterioro del sistema músculo-esquelético, ambas afecciones muy comunes en la enfermedad crítica crónica.[2]

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal responde ante situaciones de estrés mediante la producción de varias hormonas, entre ellas el cortisol, la corticotropina y la hormona liberadora de corticotropina. Además, ante el estrés agudo se libera vasopresina y adrenalina. Esto genera la supresión del anabolismo, lo que lleva al deterioro del tejido muscular, polineuropatía y al deterioro generalizado de tejidos común en la enfermedad crítica crónica. Estos efectos se deben a papeles particulares que juega cada hormona.[2] La adecuada respuesta del eje es básica para la superviviencia porque las concen-

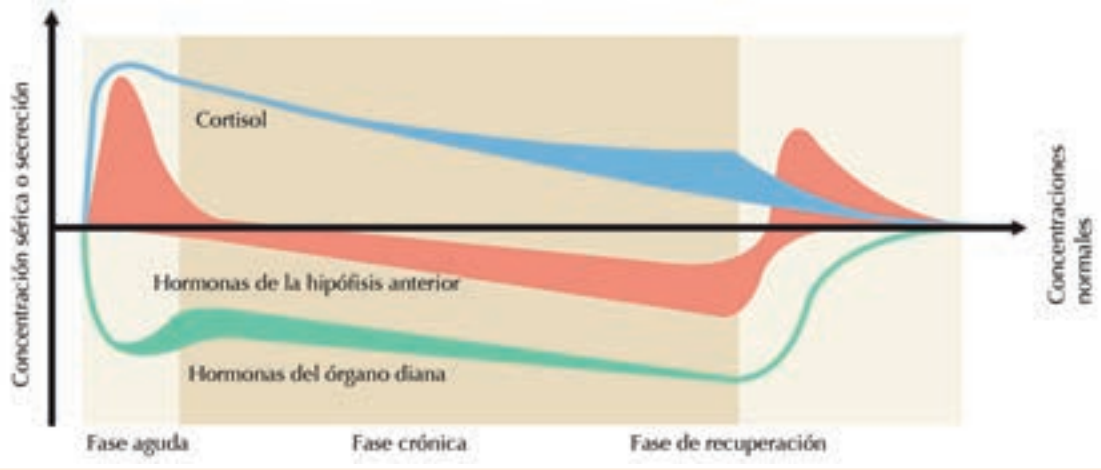

Figura 3. Respuesta normal de la hipófisis durante la enfermedad crítica.

traciones altas y bajas de cortisol se han asociado con alta tasa de mortalidad. En condiciones de la fase crónica de una enfermedad crítica las concentraciones altas de cortisol suelen manterse así gracias a vías independientes de la hormona adrenocorticotropa, porque esta última suele estar disminuida.[28]

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza adrenal. Más de 90% está unido a globulinas fijadoras de corticoesteroides, con menos de 10% en su forma libre biológicamente activa. El cortisol actúa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulando la retención de agua y la contractilidad vascular que lleva a fragilidad cutánea y un potencial aumentado para la formación de úlceras de presión. La vasopresina contribuye a la vasoconstricción y la disminución de perfusión tisular. La epinefrina promueve la inflamación y la disregulación de la respuesta inflamatoria.[2] En situaciones agudas de estrés, particularmente la sepsis, las concentraciones de globulinas fijadoras de corticoesteroides se reducen a 50%, aumentando así la forma libre del cortisol.[30] La variación diurna del cortisol se pierde ante cualquier tipo de enfermedad aguda o trauma.[28]

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal activa respuestas sistémicas adicionales. El cortisol contribuye a la formación hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva, albúmina y procalcitonina. Éstas suelen reflejar la existencia e intensidad de una enfermedad en la unidad de terapia intensiva. Estas proteínas tienen funciones que van desde la estabilización de la membrana celular para evitar la salida de ácido araquidónico de la célula hasta la capacidad de unirse a toxinas y microbios para facilitar su fagocitosis. Además, constituyen un sustrato energético para las células en situaciones de estrés y necesidad de regeneración. Con el tiempo el hígado puede perder la capacidad de producir estas proteínas. Con el paso de las semanas las altas concentraciones de proteínas de fase aguda pueden llevar a anemia, retraso de crecimiento celular y alteraciones metabólicas.[2]

Al poco tiempo la enfermedad crítica crónica altera la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Reduce la actividad de las hormonas y se pierde el ritmo circadiano. En teoría, podría haber insuficiencia adrenal funcional, de manera que el paciente se vuelve incapaz de responder a un daño agudo, un nuevo patógeno o una complicación tardía de su enfermedad de base.[2] La incidencia de insuficiencia adrenal en pacientes críticamente enfermos es de 20%, puede llegar a 60% en casos de sepsis severa o choque séptico.[30]

Existe gran interés respecto a la evaluación de la función adrenal y la necesidad de terapia con corticoesteroides. La administración de éstas en altas dosis en pacientes con sepsis severa no mostró mejoría en diversos estudios e, icluso, se asoció con complicaciones. En cambio, la administración de dosis de estrés (200 a 350 mg de un equivalente de hidrocortisona durante, incluso, 21 días) disminuyó la necesidad de ventilación mecánica y mejoró la supervivencia de los pacientes. Se ha observado que este mecanismo fisiopatológico no se reduce a una disfunción del eje únicamente, sino que además ocurre cierto nivel de resistencia en los tejidos a los corticoesteroides.[30]

El conocimiento de la fisiopatología es importante porque establece la pauta para el tratamiento. Por ejemplo, hay evidencia de que los opioides contribuyen a la inmunosupresión en estudios animales y en estudios con humanos fuera de una unidad de terapia intensiva. La morfina se une directamente con algunos glóbulos blancos y activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal permitiendo la liberación de cortisol y epinefrina.[2] En los pacientes con enfermedad crítica crónica puede observarse hipotensión resistente a la administración de líquidos y necesidad de

vasopresores. Suelen tener circulación hiperdinámica consistente con el estado inflamatorio sistémico. Sin embargo, la resistencia vascular, el gasto cardiaco y la presión pulmonar en cuña son variables. El diagnóstico es difícil porque no se dispone de pruebas que puedan evaluar la acción del cortisol a nivel tisular. Ante este escenario se observó que una medición al azar de cortisol < 10 mg/dL o un delta cortisol < 9 mg/dL son las mejores pruebas disponibles (con alta especificidad y baja sensibilidad).[30]

Eje somatotrópico

La hormona de crecimiento ejerce efectos directos e indirectos. Los segundos son mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que, a su vez, se regula por proteína fijadoras de IGF (IGFBPs). El IGF-1 es un factor de crecimiento anabólico que mejora el ritmo metabólico, la función de la mucosa digestiva y la pérdida proteica luego de daños traumáticos. Además, estimula la captación de aminoácidos, disminuye la degradación muscular y mejora la recuperación celular.[31] La naturaleza pulsátil de la secreción de esta hormona es una de sus características más importantes. En condiciones normales al haber daño agudo, las concentraciones de hormona de crecimiento se elevan mediante el aumento en la frecuencia de los pulsos e incremento en la cantidad de hormona producida. Se genera cierto nivel de resistencia periférica a la hormona debido a la respuesta inflamatoria mediada por las citocinas que, además, disminuye las concentraciones de IGF-1 y de IGFBPs. Por ende, los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento se acentúan provocando aumento de los ácidos grasos circulantes y glucosa por el efecto antiinsulínico.[28]

Una de las teorías para explicar la disminución de IGF-1 durante los periodos agudos de enfermedad crítica es la ausencia de alimentación enteral durante estos periodos. Esto es apoyado por el hecho de que incluso la alimentación parenteral no contribuye a la normalización de los valores, lo que descarta que el ayuno total sea la causa. Incluso, llega a ocurrir un círculo vicioso porque la disminución de este factor contribuye a la aparición de atrofia de la mucosa intestinal, que precede a la traslocación bacteriana.[31] El estudio de Elijah y su grupo[31] indicó que la administración de IGF-1 en paciente críticos disminuyó la complicación mencionada. En los pacientes crónicamente enfermos se pierde la secreción pulsátil de la hormona de crecimiento. Se ha observado que la deficiencia de hormona de crecimiento en los pacientes crónicos se debe a alteraciones hipotalámicas porque responden ante la administración de secretagogos de la hormona de crecimiento.[28] Desafortunadamente la administración sistemática de hormona de crecimiento a los pacientes es un punto álgido en los debates internacionales debido a los distintos estudios realizados a través de los años respecto al posible aumento de la mortalidad que se genera mediante su administración, como indican Elijah y colaboradores en su artículo.

Eje tiroideo

En la fase aguda de la enfermedad crítica se da una caída repentina de T3 y elevación de las concentraciones de rT3, ya que se da una alteración de la conversión periférica de T4. Las concentraciones de T4 y TSH se elevan brevemente, pero pronto regresan a valores normales. Las concentraciones de T3 bajas persisten a pesar de la aparente normalidad de la TSH, lo que se denomina síndrome de T3 baja. Las citocinas son las principales responsables de este fenómeno. Existe una correlación negativa entre las concentraciones de T3 y la mortalidad.[28] En general, se requieren valores normales de T3 para síntesis proteica, lipólisis, consumo energético muscular y secreción y respuesta a la hormona de crecimiento.[32]

En el contexto crónico se pierde la secreción pulsátil de la TSH. De igual manera disminuyen las concentraciones de T4 y T3. En definitiva, se alteran los mecanismos de retroalimentación para la producción y regulación de estas hormonas. La respuesta ante la administración de TRH exógena apunta a un origen hipotalámico del problema. De igual manera persisten los inconvenientes para la conversión periférica de T4 a T3 por la actividad reducida de la desyodasa tipo 1. La obtención de las concentraciones de estas hormonas tiene valor pronóstico porque se han observado disminuidas de manera consistente en los pacientes que tuvieron desenlaces fatales. Sin embargo, no debemos guiarnos por una única medición de estas hormonas y debemos tener en cuenta el cuadro clínico del paciente.[28,33]

En cuanto al tratamiento sustitutivo no está claro si aporta beneficios. En el caso de la liotironina se ha observado una ligera mejoría en la función hemodinámica y cambios neurohumorales, que apunta a un efecto farmacológico de la T3 más que a un efecto de la sustitución hormonal *per se*.[33]

Infecciones en el paciente crítico crónico

Los pacientes que progresan a un estado de enfermedad crítica crónica están expuestos a mayor tasa de infecciones nosocomiales, que son responsables de la mayor parte de los fallecimientos y complican aún más el retiro de la ventilación mecánica.[6] Esta población es tres veces más susceptible a los procesos infecciosos, debido a factores como el franqueamiento de las barreras naturales, la exposición a patógenos más resistentes y el agotamiento del sistema inmunitario causado por la enfermedad crítica. Como ejemplo de pérdida de las barreras se encuentra, en primer lugar, la traqueostomía, seguida por la pérdida de integridad cutánea y aparición de úlceras de decúbito, además del uso de sondas nasogástricas, vesicales y catéteres intravenosos. Con la traqueostomía se obvian físicamente las protecciones cutáneas, mucosas y glóticas para la inhalación de patógenos y se altera la función mucociliar.[34]

Los factores de riesgo de infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos incluyen ventilación mecánica prolongada, uso de catéter venoso central, administración previa de antibióticos, deterioro cognitivo, nutrición parenteral o uso de gastrostomía y sondaje vesical y administración de glucocorticoides. Se ha observado que ocurre reemplazo de la flora intestinal normal y colonización de los tubos de ventilación, sondas y catéteres. El agotamiento del sistema inmunitario durante la fase aguda de la enfermedad crítica parece ser el factor más importante del huésped que favorece la colonización e infección. Situaciones previas como la edad avanzada, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedades cardiopulmonares crónicas contribuyen a la inmunosupresión de estos pacientes. Los agentes encontrados con más frecuencia son enteropatógenos gramnegativos resistentes, *S. aureus* resistente a meticilina, enterococo resistente a vancomicina, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* spp y *Candida*. La colonización cruzada entre pacientes parece ser un factor importante para la proliferación de *Pseudomonas aeruginosa* en la unidad de terapia intensiva.[34]

La traqueostomía es un factor de riesgo conocido de neumonía asociada con ventilador, que afecta, incluso, a 10% de los pacientes. Por lo general, se trata de neumonías de inicio tardío que aparecen luego de cinco días de realizada la traqueostomía. En ocasiones no se puede aislar el agente causal, lo que hace necesario el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro contra patógenos nosocomiales, además de medidas como el lavado de manos y evitar la sobredistensión gástrica. La prevalencia de bacteremia relacionada con catéter intravenoso

aumenta linealmente con el tiempo que éste se encuentre colocado, lo que abre una senda subcutánea para que las bacterias de la piel invadan el torrente sanguíneo. La supuración o eritema en el sitio de la punción es el precursor más común de este tipo de infecciones, por lo que la puerta de entrada debe examinarse a diario y, de sospecharse invasión de la misma, debe obtenerse un cultivo de la punta del catéter. La administración de antibióticos de amplio espectro favorece la aparición de colitis por *Clostridium difficile*, que se manifiesta con diarrea y causa respuesta inflamatoria sistémica hasta en un tercera parte de los pacientes. La urosepsis en el paciente crónico crítico está favorecida por el uso de sondas vesicales, es difícil de determinar en un paciente inconsciente y debe sospecharse ante un cuadro de fiebre y respuesta inflamatoria sistémica sin evidencia de foco pulmonar o transcutáneo, además de pus en la orina o signos de obstrucción vesical.[34]

La incapacidad del paciente para movilizarse o cambiar de posición favorece la aparición de úlceras de decúbito por presión, condición que se ve con más frecuencia en pacientes con comorbilidades asociadas. La revisión diaria de las áreas corporales de apoyo durante el decúbito, como los tobillos y la pelvis, junto con el tratamiento inmediato una vez detectada su aparición, pueden reducir los costos y la mortalidad y morbilidad asociadas con las úlceras de decúbito. El cambio de posición del paciente a intervalos es una estrategia válida para prevenirlas.[35]

Continuidad del tratamiento y comunicación con familiares

Existen puntos decisivos que deben ser discutidos con los familares de pacientes que sufren enfermedad crítica crónica. Deben realizarse reuniones estructuradas entre el equipo médico y los familiares del paciente. Debe coordinarse una comunicación eficaz respecto a la condición real del paciente y su pronóstico. La explicación que se dará debe ser en términos que puedan ser comprendidos por el que la recibe. Nunca debe darse información que pudiera crear falsas expectativas a los familiares; éstos deben saber que ante esta entidad, en ocasiones, es poco lo que se puede hacer y deben comprender la paradoja de que el paciente mejore del padecimiento por el que ingresó a la unidad de terapia intensiva, pero esté empeorando en otros aspectos.[36,37]

CONCLUSIONES

La enfermedad crítica crónica tiene consecuencias severas para el paciente y sus familiares. A esto podemos agregar la carga económica que supone el trastorno y el uso de recursos humanos que conlleva. La correcta identificación de los factores de riesgo en un paciente que ingresa a la unidad de terapia intensiva permitirá al equipo de atención en salud actuar oportunamente para tratar de prevenir la progresión a un cuadro crónico. El paciente que se encuentra bajo ventilación mecánica debe ser evaluado constantemente para determinar cambios en la necesidad de la misma con el fin de evitar que se prolongue excesivamente. Los cuidados integrales del paciente por parte del servicio médico, terapia respiratoria y enfermería permitirán prevenir las complicaciones asociadas con una larga estancia en la unidad de terapia intensiva.

Consideramos importante que el equipo médico esté familiarizado con este trastorno, que se observa cada vez con más frecuencia en la terapia intensiva. La constante actualización con respecto a las características clínicas y las medidas de prevención y tratamiento de la enfermedad crítica crónica permitirán disminuir la incidencia de esta afección y mejorar el tratamiento que se ofrece a los pacientes que la padecen. Del mismo modo, facilitará proporcionar el apoyo adecuado para quienes superan el cuadro y

egresan del hospital con secuelas importantes y disminución de la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Nelson J, Cox C, Hope A, Carson S. Chronic critical illness. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:446-454.
2. Wiencek C, Winkelman C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. AACN Adv Crit Care 2010;21:44-61.
3. Girard K, Raffin T. The chronically critically ill: to save or let die? Respir Care 1985;30:339-347.
4. Cox C. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. Respir Care 2012;57:859-864.
5. Carson S, Bach P. The epidemiology and costs of chronic critical illness. Crit Care Clin 2002;18:461-476.
6. Bellar A, Kunkler K, Burkett M. Understanding, recognizing, and managing chronic critical illness syndrome. J Am Acad Nurse Pract 2009;21:571-578.
7. Nierman D. A structure of care for the chronically critically ill. Crit Care Clin 2002;18:477-491.
8. Nelson J, Meier D, Litke A, Natale D, et al. The symptom burden of chronic critical illness. Crit Care Med 2004; 32:1527-1534.
9. Hill K, Dennis D, Patman S. Relationships between mortality, morbidity, and physical function in adults who survived a period of prolonged mechanical ventilation. J Crit Care 2013;28:427-432.
10. Marinelli W, Leatherman J. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. Crit Care Clin 2002;18:915-929.
11. Hollander J, Mechanick J. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. Nutr Clin Pract 2006;21:587-604.
12. Mechanick J, Brett E. Nutrition and the chronically critically ill patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:33-39.
13. Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:769-781.
14. Lorin S, Nierman D. Critical illness neuromuscular abnormalities. Crit Care Clin 2002;18:553-568.
15. Nelson J, Tandon N, Mercado A, Camhi S, et al. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. Arch Intern Med 2006;166:1993-1999.
16. Hopkins R, Brett S. Chronic neurocognitive effects of critical illness. Curr Opin Crit Care 2005;11:369-375.
17. De Letter M, Schmitz P, Visser L, Verheul F, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. Crit Care Med 2001;29:2281-2286.
18. De Jonghe B, Lacherade J, Durand M, Sharshar T. Critical Illness Neuromuscular Syndromes Crit Care Clin 2007;23:55-69.
19. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. Crit Care 2010;14:R74.
20. Z'Graggen W, Lin C, Howard R, Beale R, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. Brain 2006;129:2461-2470.
21. Vijayan J, Alexander M. Critical illness neuropathy. Indian J Crit Care Med 2005;9:32-34.
22. Coakley J, Nagendran K, Yarwood G, Honavar M, Hinds C. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. Intensive Care Med 1998;24:801-807.
23. Latronico N, Bolton C. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol 2011;10:931-941.
24. Hund E, Fogel W, Krieger D, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. Crit Care Med 1996;24:1328-1333.
25. Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. Respir Care 2012;57:933-944.
26. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. Curr Opin Crit Care 2005;11:381-390.
27. Fletcher S, Kennedy D, Ghosh I, Misra V, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. Crit Care Med 2003;31:1012-1016.
28. Vanhorebeek I, Langouche L, van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:20-31.
29. Mechanick J, Brett E. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. Crit Care Clin 2002;18:619-641.
30. Marik P. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. Chest 2009;135:181-193.
31. Elijah I, Branski L, Finnerty C. The GH/IGF-1 system in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25:759-767.
32. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1827-1834.
33. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanido A. Thyroid function during critical illness. Hormones (Athens) 2011;10:117-124.
34. Kalb T, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. Crit Care Clin 2002;18:529-552.
35. Brem H, Nierman D, Nelson J. Pressure ulcers in the chronically critically ill patient. Crit Care Clin 2002;18:683-694.
36. Camhi S, Mercado A, Morrison R, Du Q, et al. Deciding in the dark: Advance directives and continuation of treatment in chronic critical illness. Crit Care Med 2009;37:919-925.
37. Nelson J, Kinjo K, Meier D, Ahmad K, Morrison R. When critical illness becomes chronic: informational needs of patients and families. J Crit Care 2005;20:79-89.