



Papel del músculo en el paciente crítico

Muscle in critically ill patients

Juan Carlos Montejo González, María Sánchez-Bayton Griffith y Lydia Orejón García

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Resumen

La "polineuropatía del paciente crítico", un cuadro que cursa con debilidad generalizada durante la estancia de los pacientes en la UCI, fue inicialmente atribuida a una afectación de los nervios periféricos. No obstante, a medida que ha progresado la investigación en este campo ha podido describirse el papel fundamental de la alteración muscular en este cuadro de "debilidad muscular adquirida en la UCI" (DMA-UCI).

La afectación muscular es frecuente en pacientes críticos. Puede ser cualitativa (debilidad muscular), cuantitativa (disminución de la masa muscular) o, con frecuencia, de ambos tipos. Los efectos de la afectación muscular comprometen la recuperación de los pacientes tanto en la UCI como en el hospital y se extienden hasta después del alta hospitalaria durante un periodo que puede ser prolongado.

El origen de la alteración muscular suele ser multifactorial, estando implicados factores como el reposo prolongado, la inadecuada ingesta de nutrientes o la exposición a fármacos que pueden afectar a la estructura muscular y a la función contráctil.

La valoración de la masa muscular mediante técnicas de imagen como la ecografía o la tomografía computarizada puede servir de ayuda para el seguimiento de los pacientes. La prevención y el tratamiento de la DMA-UCI requiere un abordaje multimodal recurriendo al empleo de movilización y ejercicio precoces, tratamiento nutricional adecuado y, ocasionalmente, fármacos con efecto estimulante sobre la síntesis proteica muscular.

Estudios en marcha permitirán una mejor definición de las alteraciones musculares durante la enfermedad crítica y la mejor forma de abordar su prevención y tratamiento.

Palabras clave:

Paciente crítico.
Debilidad muscular.
Rehabilitación.
Nutrición enteral.
Nutrición parenteral.

Abstract

Polyneuropathy in the critically ill patient was defined as a generalized weakness, acquired during Intensive Care Unit (ICU) admittance and attributed to lesion of the peripheral nerve. Research in this field progressed over time, revealing the crucial role of muscle injury in this disease, to the point of re-naming the disorder as ICU acquired weakness (ICUAW).

Muscle damage is common in severe illness, and may be classified in qualitative (weakness) or quantitative (decrease in mass) muscle loss. The most frequent scenario in these patients, is simultaneous change in quality and quantity of muscle; resulting in a challenging and delayed recovery during hospital admittance and after discharge.

Multiple causes have been identified in the pathogenesis of this disorder, such as: prolonged bed rest, inadequate intake of nutrients and exposure to drugs that affect muscle structure and contraction.

The assessment of muscle mass using images provided by ultrasound or computerized tomography may guide follow up. The prevention and treatment of ICUAW requires a multimodal approach: early mobilization and exercise, appropriate nutritional prescription and, occasionally, muscle protein synthesis stimulants.

Further studies will clarify more aspects regarding critically ill patients suffering from muscle injury, in order to better address prevention and treatment of ICUAW.

Key words:

Critical patient.
Muscular weakness.
Rehabilitation. Enteral nutrition. Parenteral nutrition.

Montejo González JC, Sánchez-Bayton Griffith M, Orejón García L. Papel del músculo en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2019;36(N.º Extra 2):12-17

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02676>

Correspondencia:

Juan Carlos Montejo González. Servicio de Medicina Intensiva. Unidad Polivalente 2.ª. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid
e-mail: juancarlos.montejo@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos presentan con frecuencia alteraciones neuromusculares de origen multifactorial durante su evolución. Estas alteraciones tienen importantes implicaciones en su supervivencia, tanto dentro como fuera de la UCI, y en el desarrollo de complicaciones derivadas de la enfermedad crítica.

El conocimiento, la prevención y el tratamiento de la patología muscular adquirida en la UCI es de gran importancia para los pacientes, dado que tiene implicaciones pronósticas, no solo en cuanto a supervivencia y estancia hospitalaria, sino también en la calidad de vida a largo plazo (1).

EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y DEFINICIONES

Hace más de 40 años, McFarlane y cols. (2) publicaron una comunicación sobre el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de "tetraplejía espinal con sensibilidad y nivel de conciencia conservados" después de haber sido tratada con ventilación mecánica debido a una crisis asmática. Es, probablemente, el primer caso descrito de "neuromiopatía adquirida en la UCI" por pacientes que previamente al ingreso no presentaban alteraciones en este sentido.

Bolton y cols. (3) describieron las características electrofisiológicas del cuadro en un grupo de 15 pacientes críticos sépticos tratados con ventilación mecánica. Lo denominaron "polineuropatía del paciente crítico", como una entidad diferente a otras polineuropatías.

Con posterioridad, este síndrome de debilidad generalizada ha sido descrito en repetidas ocasiones y ha recibido diferentes denominaciones, como "polineuropatía del paciente crítico", "miopatía del paciente crítico" o "debilidad adquirida en la UCI".

No obstante, actualmente se considera que la debilidad de los pacientes críticos no se debe exclusivamente a la afectación muscular, sino que en la mayoría de las ocasiones existe de forma conjunta una afectación nerviosa periférica. Ello ha dado lugar a definiciones más amplias de este cuadro, aunque se considera más apropiado definirlo como "neuromiopatía del paciente crítico". A pesar de ello, los términos acuñados para definir este cuadro se intercambian en la práctica clínica, y el problema se centra en la consecuencia clínica (debilidad muscular) y no en la fisiopatología (afectación muscular y/o neurológica). La denominación más habitual es la de "debilidad muscular adquirida en la UCI", DMA-UCI (*ICU acquired weakness: ICUAW*). Puede definirse como "un cuadro de debilidad muscular detectada clínicamente en pacientes críticos que no puede ser atribuida a otros factores diferentes a la enfermedad crítica" (4).

La debilidad muscular y la caquexia persistente son, de modo separado o en conjunto, problemas fundamentales en el "paciente crítico crónico" y en el síndrome PICS (*persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome*). Ambas son entidades de frecuencia creciente (5).

FACTORES IMPLICADOS EN LA ALTERACIÓN NEUROMUSCULAR DEL PACIENTE CRÍTICO

Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos que conducen a la alteración de los nervios periféricos que dan lugar a la degeneración axonal (principal hallazgo patológico) son desconocidos. Se sugiere el papel de cambios en la microcirculación inducidos por la sepsis que conducirían a un aumento en la permeabilidad vascular con edema y a la presencia de metabolitos tóxicos en las terminales nerviosas (6). Respecto a la miopatía, la pérdida de masa muscular relacionada con la inmovilidad y con la proteólisis secundaria a la respuesta metabólica al estrés parece ser el factor principal, si bien intervienen otros aspectos, como la respuesta inflamatoria, la alteración de la microcirculación, la denervación resultante de la neuropatía o la afectación de los procesos bioenergéticos en el miocito (7).

Son varios los factores que conducen a la debilidad muscular del paciente crítico (Tabla I). Como más importantes, cabe destacar la disfunción multiorgánica, el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo de estancia en la UCI, la patología séptica, la hiperglucemia o el tratamiento con diferentes fármacos (8).

Los datos que implican a la hiperglucemia en el desarrollo del síndrome de debilidad adquirida en UCI proceden de estudios electrofisiológicos (9) que la relacionan con un deterioro de la función de los nervios periféricos en pacientes sépticos con disfunción multiorgánica. En el terreno clínico, la utilización de un protocolo de "control estricto" de la glucemia se ha relacionado con un descenso de 44% en la incidencia de la debilidad muscular adquirida (10).

Con independencia de la hiperglucemia, el papel de factores de origen metabólico-nutricional en el desarrollo del síndrome no ha sido estudiado en profundidad. Algunos autores han encontrado relación estadística entre el empleo de nutrición parenteral en pacientes críticos sépticos y el desarrollo de debilidad muscular adquirida (11), si bien la relación causa-efecto es especulativa (se sugiere el papel de la hipofosfatemia inducida por hiperglucemia o la situación proinflamatoria desencadenada por infusiones lipídicas con alto contenido en ácido linoleico).

DIAGNÓSTICO DE LA DEBILIDAD MUSCULAR ADQUIRIDA EN LA UCI

La dificultad en la retirada de la ventilación mecánica es, en muchos casos, el signo de alarma para la consideración del diagnóstico de DMA-UCI. A ello se unen otros signos, como la hiporeflexia generalizada y la debilidad muscular, que afecta preferentemente a la musculatura proximal de extremidades, en los movimientos espontáneos o reflejos. Es en ese momento cuando se pone en marcha la batería de pruebas disponibles para confirmar la sospecha clínica. No obstante, existen abundantes datos para pensar que se infravalora la frecuencia del síndrome. Se considera que entre el 30% y el 70% de los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva pueden presentar debilidad adquirida.

Tabla I. Factores relacionados con el desarrollo de la debilidad adquirida en UCI

En función de las características del paciente
Edad avanzada
Sexo femenino
Gravedad (puntuación alta en escalas)
Disfunción/fracaso multiorgánico
<i>Shock</i>
Sepsis
Hipoalbuminemia
Insuficiencia renal
En función de los tratamientos aplicados durante la estancia en la UCI
Técnicas de depuración renal
Tiempo de inmovilización/reposo en cama
Duración de la ventilación mecánica
Duración de la estancia en la UCI
Tratamiento nutricional hipercalórico/hipoproteico
Fármacos
– Glucocorticoides
– Relajantes musculares
– Inotropos/vasopresores
– Aminoglucósidos
– Midazolam
– Metronidazol
– Furosemida
En función de las complicaciones durante la estancia en la UCI
Hiperglucemia

Es de gran importancia hacer un diagnóstico precoz con el fin de poner en marcha las medidas dirigidas a evitar el progresivo deterioro de la masa muscular o a recuperar, si es posible, su cantidad y funcionalidad.

La valoración de la fuerza muscular “a pie de cama” es la primera aproximación diagnóstica. El empleo de la escala del Medical Research Council ha sido recomendado para este fin (12). Valora la función de 12 grupos musculares en una escala de 0 (no contracción) a 5 (contracción normal) para cada uno: la puntuación inferior a 48 define DMA-UCI. No obstante, su aplicación necesita la colaboración del paciente (no siempre posible en UCI) y presenta problemas metodológicos que dificultan su aplicabilidad e interpretación en pacientes críticos.

La dinamometría de la mano también ha sido utilizada para valorar la fuerza muscular en pacientes críticos con sospecha de DMA-UCI. Algunos autores han descrito una relación de este parámetro con la mala evolución de los pacientes (13).

El estudio electrofisiológico neuromuscular se indica cuando la valoración clínica no es concluyente. Muestra el patrón descrito por Bolton, cuyas principales características son: disminución de la conducción nerviosa en nervios periféricos y en el nervio fré-

nico, cambios compatibles con denervación muscular, miotonía y descargas repetitivas en la electromiografía. Los cambios sugieren una degeneración axonal primaria de los nervios periféricos sensoriales y motores en las extremidades y en el diafragma. No obstante, el estudio electrofisiológico neuromuscular es difícil de aplicar en la práctica clínica en la UCI debido a que se necesita la colaboración del paciente y a la frecuencia de edema tisular en pacientes críticos.

Los pacientes con DMA-UCI presentan habitualmente una disminución de la masa muscular. Se han utilizado varios procedimientos diagnósticos para detectar esta pérdida, que está relacionada con el reposo, la proteólisis secundaria a la respuesta metabólica y otros factores que influyen en que la relación catabolismo/síntesis proteica se mantenga elevada durante la enfermedad crítica.

La ecografía muscular de miembros inferiores, valorando especialmente el músculo recto femoral, es una técnica aplicable “a pie de cama” que aporta resultados válidos una vez alcanzada la experiencia necesaria en su realización e interpretación (14).

La valoración de grupos musculares paravertebrales y de la pared abdominal mediante tomografía computarizada en cortes obtenidos a nivel de L3-L4 permite también una valoración muy adecuada de la masa muscular de los pacientes (15). No obstante, las determinaciones deben hacerse en un TAC realizado al paciente por otra indicación (no está justificado el riesgo de traslado al TAC y la exposición a radiación del paciente solo para valorar la masa muscular).

La bioimpedancia (BIA) puede realizarse “a pie de cama” y también permite valorar el componente muscular, con la limitación de la interferencia que supone el edema de los pacientes. Nuevas técnicas de impedancia multifrecuencia pueden mejorar la información y la aplicación clínica de la BIA en pacientes críticos.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DMA-UCI

Se han propuesto diversas aproximaciones con el fin de disminuir la presencia de debilidad adquirida en los pacientes o de limitar, o revertir, su progresión. El control de los factores relacionados con la DMA-UCI (Tabla I), como el manejo precoz y completo de la sepsis, la movilización precoz o la retirada lo antes posible de fármacos que limitan la actividad muscular, constituyen la primera medida para prevenir la debilidad adquirida. No obstante, a pesar de la justificación fisiopatológica de esta recomendación, no existen estudios controlados que permitan contrastar su eficacia.

Algunas de las medidas propuestas para la prevención y el tratamiento de la DMA-UCI se engloban dentro del manejo metabólico y nutricional de los pacientes (control glucémico, tratamiento nutricional y aporte proteico elevado), mientras que otras pertenecen al campo de la medicina física y la rehabilitación. Respecto al tratamiento farmacológico, ninguno de los que han sido estudiados hasta el momento (oxandrolona, propranolol, hormona del crecimiento e inmunoglobulinas) ha mostrado resultados significativos en la prevención o el tratamiento de la DMA-UCI (16).

CONTROL DE LA GLUCEMIA EN LA PREVENCIÓN DE LA DMA-UCI

Como se ha indicado, algunos datos sugieren que un adecuado control glucémico en pacientes críticos puede reducir la incidencia de DMA-UCI. Van den Berghe y cols. (17) analizaron los resultados en un grupo de 405 pacientes tratados con el protocolo de “control estricto de glucemia” y constataron un descenso del 49% en la incidencia de DMA-UCI, que se acompañaba de menor dependencia del respirador. Biolo y cols. (18), en pacientes posquirúrgicos, apreciaron que una situación de normoglucemia se acompañaba de mejores parámetros de síntesis proteica muscular.

La explicación del efecto “protector” de la normoglucemia sobre la síntesis proteica muscular y la DMA-UCI es especulativa y se centra en el efecto del tratamiento con insulina: modulación de la inflamación y del catabolismo proteico, efecto anabólico, protección endotelial y protección de lesión en nervios periféricos, entre otros efectos (19). Los datos obtenidos con el protocolo de “control estricto de glucemia” no se han confirmado con otros protocolos “no estrictos” de control de glucemia, que son los utilizados actualmente en la mayoría de las UCI.

PAPEL DEL APORTE DE NUTRIENTES EN LA DMA-UCI

Considerando que el déficit nutricional puede contribuir al desarrollo o al mantenimiento de la patología muscular en el paciente crítico, es lógico pensar que una adecuación tanto en la cantidad como en la calidad de los nutrientes puede ser un mecanismo eficaz en el abordaje de esta patología.

Actualmente se considera que un aporte elevado de proteínas se acompaña de efectos positivos sobre la evolución de los pacientes (menor incidencia de complicaciones, menor tiempo de ventilación mecánica, menor estancia en UCI o menor mortalidad). El aporte óptimo de proteínas mejora la respuesta anabólica y contribuye a una menor pérdida de masa muscular en el paciente crítico. Por este motivo, grupos de expertos (20) y diferentes sociedades científicas (21,22) recomiendan que los pacientes críticos reciban un aporte proteico superior a 1,3 g de proteína/kg de peso/día, llegando incluso en algunos casos a 2,5 g/kg al día (obesidad, técnicas de depuración renal).

Algunos autores han estudiado el efecto de un aporte elevado de proteínas sobre la masa y la función muscular. Doig y cols. (23), en un estudio multicéntrico aleatorizado en 1372 pacientes con intolerancia a la NE, pudieron apreciar que los pacientes que recibieron NP complementaria presentaron menor debilidad muscular que los del grupo control (que no fue tratado con NP). Ferrie y cols. (24), en un estudio controlado en 119 pacientes críticos con nutrición parenteral, apreciaron que los pacientes que recibieron 1,2 g AA/kg al día, en comparación con otro grupo que recibió 0,8 g AA/kg al día, presentaron mejor fuerza muscular (dinamometría de la mano), menos fatiga y mayor masa muscular en la valoración ecográfica. Del mismo modo, otros autores

han notificado recientemente una menor pérdida de masa muscular en pacientes críticos que recibieron mayor aporte proteico con NE (25). No obstante, los efectos beneficiosos del aporte elevado de proteínas en pacientes críticos son controvertidos (26). Diversos factores, como la gravedad de los pacientes, la vía de aporte de las proteínas (enteral/parenteral) o la presencia de disfunción renal, podrían estar en el foco de esta controversia.

Además de la cantidad de proteínas, es importante también considerar el efecto de diferentes sustratos proteicos o de la fuente proteica. Estudios en voluntarios sanos o en pacientes crónicos han mostrado su intervención en el incremento de la síntesis proteica muscular y, como consecuencia, en la masa y función del músculo esquelético (27) (Tabla II).

En este sentido, la glutamina, la leucina o el b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB) han sido investigados.

La glutamina interviene de manera importante en la regulación del recambio proteico en el músculo esquelético. Ello se pone de manifiesto en la enfermedad crítica, en la que los pacientes presentan un descenso en la concentración plasmática e intramuscular de glutamina, con implicaciones en el pronóstico: los pacientes con mayor depleción de glutamina intramuscular son los que presentan menor posibilidad de supervivencia. No obstante, la investigación dirigida a valorar los efectos del aporte de glutamina sobre la función muscular o sobre la prevención o el tratamiento de la DMA-UCI en pacientes críticos son muy limitados, si bien indican que dicho aporte se asocia con la normalización de los niveles intramusculares de glutamina y el incremento en la síntesis proteica muscular (28).

La leucina es un aminoácido que también se ha relacionado con el estímulo de la síntesis proteica (29). Un incremento de leucina en la dieta, como sería el caso de una dieta basada en proteínas del suero lácteo, puede asociarse con un incremento en la síntesis proteica muscular (30).

El b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB), un metabolito de la leucina, ejerce también un efecto positivo sobre la síntesis proteica muscular, incrementando la masa y la función en pacientes ancianos (31). En un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, realizado con suplementos nutricionales en 662 pacientes ancianos al alta hospitalaria, el grupo que recibió HMB presentó mejores parámetros nutricionales, mejor fuerza muscular a largo plazo y menor mortalidad que el grupo control (32). En pacientes críticos, el aporte de 3 g/día de HMB se asocia con mejores resultados en el balance nitrogenado (33). No obstante, a pesar del efecto “musculotrófico” del HMB sobre voluntarios y pacientes ancianos, se plantea la necesidad de una mayor investigación

Tabla II. Sustratos asociados con incremento de la masa muscular

Leucina
B-hidroxi-b metilbutirato (HMB)
Carnitina
Creatina
Ácidos grasos omega-3
Vitamina D

en relación a los efectos del HMB sobre la masa muscular en pacientes críticos (34).

PAPEL DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA DMA-UCI

La pérdida de masa muscular en pacientes críticos se desarrolla en un breve periodo de tiempo. No obstante, su recuperación requiere un periodo mucho más prolongado. En este sentido, el papel del ejercicio muscular en la prevención y el tratamiento de la DMA-UCI recibe cada vez mayor atención.

Griffiths y cols. (35), en un estudio preliminar, apreciaron que la movilización pasiva podía disminuir la pérdida de masa muscular en comparación con la ausencia de movilización en el mismo paciente. Más recientemente, Hickmann y cols. (36) han publicado resultados similares en pacientes en situación de *shock* séptico.

Varios estudios indican que la movilización activa, pasiva o combinada de los pacientes críticos es beneficiosa. Los pacientes tratados con movilización u otras modalidades de ejercicio durante su estancia en UCI presentan mejores parámetros funcionales y evolutivos (Tabla III), lo que puede resultar, en definitiva, en mejor calidad de vida tras el alta hospitalaria y menor utilización de recursos sanitarios a medio/largo plazo (37).

La movilización precoz puede incorporarse a la práctica clínica diaria de los pacientes críticos de manera segura. Existen, no obstante, situaciones en las que no se recomienda el ejercicio o la movilización de los pacientes debido a los riesgos potenciales (38).

La intervención multimodal sobre la DMA-UCI es la aproximación más actual a este problema (39). La combinación de tratamiento nutricional, ejercicio y terapias anticatabólicas y antiinflamatorias parece tener un efecto sumatorio para conseguir un mayor impacto en la recuperación física de los pacientes que son dados de alta de UCI. Diversas investigaciones que están siendo realizadas (estudio ExPrEs), y otras en fase de preparación (estudio STROMA-ICU y estudio NEXIS), permitirán aportar nuevos datos sobre esta patología en los próximos años.

Tabla III. Efectos de la movilización y el ejercicio precoces en pacientes críticos

Efectos en parámetros funcionales
Disminución en la debilidad muscular de extremidades
Aumento en la fuerza muscular
Aumento de la capacidad funcional
Aumento en test de "distancia recorrida" al alta hospitalaria
Mejoría subjetiva en capacidad funcional
Efectos sobre la evolución de los pacientes
Disminución en días de ventilación mecánica
Disminución en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica
Disminución de estancia en la UCI
Disminución de estancia en el hospital
Mayor número de pacientes con alta a domicilio

CONCLUSIÓN

La DMA-UCI es una entidad frecuente que no solo limita la recuperación de los pacientes durante su estancia en la UCI y en el hospital, sino que se acompaña de efectos deletéreos a largo plazo.

La prevención y el tratamiento del síndrome no han sido adecuadamente definidos hasta el momento. Las medidas de naturaleza metabólica y nutricional y las diferentes modalidades del ejercicio físico deberían ser puestas en marcha con mayor frecuencia con este fin.

El efecto del aporte elevado de proteínas debería ir acompañado de otras medidas tanto preventivas (disminución de fármacos "musculotóxicos" y movilización precoz) como dirigidas a recuperar la masa muscular (ejercicio). La investigación sobre el tratamiento multimodal de la debilidad muscular adquirida en UCI actualmente se considera una prioridad entre las necesidades de investigación del paciente crítico (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75
2. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus [letter]. *Lancet* 1977;2(8038):615.
3. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-73.
4. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37:S299-S308. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67
5. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol* 2018;9:1511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01511
6. Batt J, Dos Santos CC, Cameron JI, et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:238-46. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO
7. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481
8. Stevens R, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critically illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33:1876-91. DOI: 10.1007/s00134-007-0772-2
9. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67. DOI: 10.1056/NEJMoa011300
11. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
12. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1626-35. DOI: 10.1056/NEJMc1406274
13. Ali NA, O'Brien Jr JM, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
14. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:886-90. DOI: 10.1177/0148607113501327
15. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008 ;33:997-1006. DOI: 10.1139/H08-075
16. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, et al; Enhancing Rehabilitation After Critical Illness Programme Study Investigators. Pharmacological The-

- rapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *Crit Care Med* 2016;44:1198-205. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001652
17. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53. DOI: 10.1212/01.WNL.0000158442.08857.FC
 18. Biolo G, de Cicco M, Lorenzon S, et al. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008;36:1768-75. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318174de32
 19. Hermans G, de Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008;12:238. DOI: 10.1186/cc7100
 20. Ochoa Gautier JB, Martindale RG, Rugeles SJ, et al. How Much and What Type of Protein Should a Critically Ill Patient Receive? *Nutr Clin Pract* 2017;32(Suppl. 1):6S-14S. DOI: 10.1177/0884533617693609
 21. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
 22. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
 23. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8. DOI: 10.1001/jama.2013.5124
 24. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:795-805. DOI: 10.1177/0148607115618449
 25. Fetterplace K, Deane AM, Tierney A, et al. Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:1252-62. DOI: 10.1002/jpen.1166
 26. Preiser JC. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no? *Crit Care* 2018;22:261. DOI: 10.1186/s13054-018-2196-5
 27. Di Girolamo FG, Guadagni M, Fiotti N, et al. Contraction and nutrition interaction promotes anabolism in cachectic muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:60-7. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000527
 28. Hammarqvist F, Jacks J, Wernerman J. Effects on skeletal muscle amino acids and whole-body nitrogen metabolism of total parenteral nutrition following laparoscopic cholecystectomy and given to healthy volunteers. *Clin Nutr* 1998;17:205-10.
 29. Tang JE, Moore DR, Kujbida GW, et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:987-92. DOI: 10.1152/jappphysiol.00076.2009
 30. Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care* 2015;5:11. DOI: 10.1186/s13613-015-0051-2
 31. Landi F, Calvani R, Picca A, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:37-43. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000524
 32. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. NOURISH Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010
 33. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;62:125-31. DOI: 10.1097/TA.0b013e31802dca93
 34. Wandrag L, Brett SJ, Frost G, et al. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2015;28:313-30. DOI: 10.1111/jhn.12238
 35. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, et al. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995;11:428-32.
 36. Hickmann CE, Castañares-Zapatero D, Deldicque L, et al. Impact of Very Early Physical Therapy During Septic Shock on Skeletal Muscle: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2018;46:1436-43. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003263
 37. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017;43:171-83. DOI: 10.1007/s00134-016-4612-0
 38. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care* 2014;18:658. DOI: 10.1186/s13054-014-0658-y
 39. Prado CM, Purcell SA, Alish C, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med* 2018;50:675-93. DOI: 10.1080/07853890.2018.1511918
 40. Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med* 2017;43:1239-56. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6