

Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. República Argentina

PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO: ¿CAQUEXIA, SARCOPENIA Y/O ATROFIA? IMPACTO EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LA SUPERVIVENCIA

Sebastián Chapela¹, Andrés Martinuzzi².

RESUMEN

La pérdida de la masa muscular esquelética (PMM) en el paciente críticamente enfermo es la expresión final de eventos fisiopatológicos desencadenados por el trauma y la injuria, la inflamación y la hipercatabolia. La PMM pudiera responder también al aporte insuficiente de energía y nutrientes, lo que acentuaría la depleción de los tejidos magros. De no ser intervenida oportunamente, la PMM puede colocar al enfermo en riesgo de falla ventilatoria, y con ello, intubación y ventilación mecánica, prolongación de la estadía hospitalaria, y el encarecimiento de las prestaciones asistenciales. La PMM puede ser reconocida mediante la exploración funcional, la evaluación antropométrica, y la medición de la fuerza de contracción muscular mediante la dinamometría. Asimismo, el tamaño de las masas musculares se puede reconstruir mediante técnicas imagenológicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) y el ultrasonido (US). La determinación del nitrógeno ureico urinario (NUU) permite examinar la intensidad de la hipercatabolia a la vez que trazar los cambios en la repleción tisular tras el inicio de la intervención nutricional. La paliación de la PMM y la repleción tisular suelen conseguirse mediante terapias multimodales que combinan el apoyo nutricional, el uso de nutrientes y fármacos orientados específicamente a la acreción muscular, y la promoción de la rehabilitación y el ejercicio físico. Se han concluido ensayos clínicos prometedores con agonistas de receptores a andrógenos y la grelina, e inhibidores de los factores de transcripción FOX. A medida que un número cada vez mayor de pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos muestran ya PMM asociada al envejecimiento, se hace imperativo el establecimiento de pautas para el examen del tamaño de la masa muscular esquelética y la calidad de la fuerza de contracción, la cuantificación del estrés metabólico y la hipercatabolia, y la adopción de un programa multimodal efectivo que limite la PMM, haga posible la rehabilitación del enfermo, y asegure el éxito de la actuación médico-quirúrgica. *Chapela S, Martinuzzi A. Pérdida de masa muscular en el paciente críticamente enfermo: ¿Caquexia, sarcopenia y/o atrofia? Impacto en la respuesta terapéutica y la supervivencia. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2018;28(2):393-416. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Pérdida de masa muscular / Unidad de Cuidados Intensivos / Paciente críticamente enfermo / Caquexia / Sarcopenia.*

¹ Médico intensivista. ² Médico intensivista. Experto AANEP en Terapia nutricional.

INTRODUCCIÓN

Numerosos reportes han llamado la atención sobre tanto la pérdida del tamaño y funcionalidad de la masa muscular esquelética (PMM) que es encontrada en los pacientes críticamente enfermos.¹⁻² Osler (1892) fue el primero en comentar la aparición aguda de la PMM en el contexto de la sepsis grave,³ pero la PMM como concepto no fue debidamente estudiada en el paciente críticamente enfermo hasta mucho tiempo después.⁴⁻⁵

Más allá de los métodos empleados en su reconocimiento, se estima que la quinta parte de los pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI) ya muestra PMM en grado variable.⁶⁻⁸ La frecuencia de la PMM suele incrementarse hasta un 40% a medida que se prolonga la estadía en la UCI. La PMM suele asociarse con debilidad muscular, postración y encamamiento, y aparición de escaras de decúbito.⁹⁻¹⁰ Asimismo, la PMM suele evolucionar hacia la insuficiencia ventilatoria, que obligaría a intubación y ventilación mecánica. Los episodios de destete fallido del ventilador son más numerosos en los pacientes que acusan PMM.⁹⁻¹⁰ La PMM suele convertirse en un predictor independiente de fracasos terapéuticos, prolongación de la estadía hospitalaria, encarecimiento de las prestaciones asistenciales, y la aparición de complicaciones (muerte incluida) y discapacidades ulteriores.⁹⁻¹⁰

¿Qué tan frecuente es la PMM en la UCI?

Existen pocos datos fidedignos sobre la extensión y la magnitud de la PMM en las

UCI.⁶⁻⁸ Cerri *et al.* (2014), mediante un estudio prospectivo descriptivo, concluyeron que la frecuencia de la PMM podría superar el 20%,¹¹ y alcanzaría incluso el 40%.[†] Cerri *et al.* (2014) también encontraron que la PMM condicionaba una mayor mortalidad dentro de la UCI.¹¹ Por su parte, Weijs *et al.* (2014) estimaron mediante técnicas de tomografía computarizada abdominal (TACA) el área y volumen de los grupos musculares presentes en un corte hecho a nivel de la vértebra L3 en 240 pacientes ventilados.¹² La PMM estuvo presente en el 63.0% de los pacientes examinados.¹²

El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es una grave complicación del paciente críticamente enfermo que comporta tasas elevadas de inflamación, hipermetabolismo e hipercatabolia. En tales condiciones, el músculo esquelético se reconoce ampliamente como uno de los sistemas-diana del SDRA. Aunque la PMM observada en los pacientes con SDRA no ha sido comparada explícitamente con la experimentada por otros enfermos libres de SDRA (pero aquejados de otros dramas del intensivismo como la sepsis), la incidencia de PMM en el SDRA pudiera ser del 60% (o más).¹³⁻¹⁴

Las discusiones sobre la PMM se han limitado hasta este punto al paciente críticamente enfermo admitido para cuidados y tratamiento en una UCI. Pero la PMM suele ser también frecuente en los sujetos que aguardan cirugía hepática para la resección de metástasis.[‡]¹⁵ No solo eso: la

* En la literatura anglosajona la pérdida de masa muscular aparece bajo términos tan dispares como “acute muscle wasting” (traducido como “emaciación muscular aguda”) y “acute weakness in the ICU” (o “debilidad aguda adquirida en la UCI”).

† En el título del trabajo, Cerri *et al.* (2014) referencian la pérdida de masa muscular como “sarcopenia”. La sarcopenia denota los cambios que ocurren en la composición química del músculo esquelético, el tamaño y volumen de los grupos musculares, y la calidad de la fuerza de contracción muscular atribuibles todos al envejecimiento. Para más detalles: Consulte el texto de la presente revisión temática.

‡ Peng *et al.* (2011) asumieron que la PMM en los pacientes estudiados era atribuible enteramente a la sarcopenia, y por ende, al envejecimiento. Se ha de

magnitud de la PMM pudiera predecir la mortalidad postquirúrgica.¹⁵

¿La PMM condiciona una peor evolución del paciente críticamente enfermo?

La PMM presente en un paciente críticamente enfermo siempre es un signo de mal pronóstico. La reducción del tamaño de la masa muscular esquelética y/o la afectación de la fuerza de contracción implica siempre pérdida de funcionalidades y capacidades. La PMM de las extremidades inferiores conlleva dificultades para que el sujeto sostenga la posición bípeda, lo que afecta significativamente su validismo y autonomía, y lo obliga al encamamiento y la postración, y eventualmente a las úlceras por decúbito y la bronconeumonía hipostática. Si afecta al diafragma, la PMM compromete la mecánica ventilatoria y el intercambio de gases, y coloca al sujeto en situación de insuficiencia ventilatoria, y de esta manera, de necesidad de ventilación mecánica.¹⁶⁻¹⁷ La ventilación mecánica en un sujeto desnutrido puede resultar en neumonía, lo que agrava el cuadro clínico, y ensombrece el pronóstico. No es de extrañar entonces que la PMM condicione una mayor mortalidad en el paciente críticamente enfermo.

Por otro lado, la PMM puede significar un peor pronóstico en un sujeto que aguarda por una cirugía electiva (trasplante de órganos incluido). Las complicaciones y las muertes son más frecuentes entre los pacientes que se presentan al acto quirúrgico con valores disminuidos de las circunferencias de los segmentos corporales

y/o disminución de la fuerza de la contracción muscular.¹⁸⁻¹⁹

La PMM pudiera tenerse como un indicador del costo metabólico de la supervivencia del paciente críticamente enfermo. Es sabido que los sobrevivientes de una enfermedad crítica sufren de discapacidad funcional significativa después que egresan del hospital. La PMM es un importante componente de esta discapacidad (que suele aparecer temprana y rápidamente durante las enfermedades graves).²⁰⁻²¹ La mortalidad suele ser elevada en los pacientes críticamente enfermos que han egresado vivos, y que convalecen en el hogar.²² La rehabilitación neurofisiomotora puede verse afectada si antes no se corrige la PMM. Llegado este punto en la exposición, se hace notar que la repleción muscular podría demorar hasta 3 meses por cada mes acumulado de PMM, y consumir cantidades nada despreciables de energía, proteínas y aminoácidos.

Consideraciones etio- y fisiopatológicas en torno a la pérdida de masa muscular

“La proteína es función”

En un sujeto de referencia, el músculo esquelético representa entre el 25 – 35% del peso corporal, y aproximadamente la mitad de la masa magra corporal.²³⁻²⁵ El 75% del músculo esquelético se concentra en las extremidades, lo que explicaría la importancia de este componente en la estación bípeda y la locomoción.

Junto con el cerebro, el corazón y el riñón, el músculo esquelético constituye uno de los determinantes importantes del metabolismo basal del sujeto. El músculo esquelético expresa un número elevado de transportadores GLUT4 asociados a la internalización de la glucosa. No es de extrañar entonces que el músculo esquelético sea uno de los responsables de la sensibilidad periférica a la acción de la

recordar que el cáncer colorrectal emite poderosas señales proinflamatorias que eventualmente pueden causar depleción de los tejidos magros, músculo esquelético incluido [Aggarwal BB, Shishodia S, Ashikawa K, Bharti AC. The role of TNF and its family members in inflammation and cancer: Lessons from gene deletion. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:327-41].

insulina.²⁶ De hecho, el músculo esquelético es un ávido consumidor de glucosa, pero emplea ésta en la síntesis y deposición del glucógeno muscular, y sólo la pone en movimiento en ocasión de la contracción muscular intempestiva, intensiva, y de corta duración.²⁷ En su lugar, el músculo esquelético emplea cuerpos cetónicos, ácidos grasos de cadena larga, y aminoácidos de cadena ramificada para satisfacer las demandas de la contracción muscular.²⁷

El músculo esquelético y el hígado sostienen un intenso tráfico de nitrógeno gracias al ciclo de la alanina-glutamina.²⁸⁻²⁹ Se ha de decir que el músculo esquelético es un importante reservorio de alanina: uno de los aminoácidos glucogénicos por excelencia.

Durante la respuesta metabólica posterior a la injuria se produce una movilización masiva del *pool* corporal de nitrógeno como consecuencia del marcado incremento del catabolismo proteico.³⁰⁻³¹ Lo interesante de la movilización que ocurre del nitrógeno corporal es que este elemento no es aprovechado por el organismo. Todo lo contrario: dos moléculas de amonio (la forma en que el nitrógeno se presenta en los tejidos y líquidos corporales) se condensan en una de urea, y ésta se filtra libremente por el riñón. Luego, todo el sustrato nitrogenado que se moviliza durante la injuria se dirige entonces hacia el hígado para la producción *de novo* de glucosa utilizando el esqueleto carbonado de los aminoácidos glucogénicos, glucosa que después es colocada a disposición del resto de los sitios de la periferia con una actividad metabólica elevada para ser consumida en la síntesis de proteínas de fase reactiva y la articulación de la respuesta a la injuria.

La intensidad de la respuesta metabólica ante la injuria se puede evidenciar convenientemente por la elevada excreción de nitrógeno ureico urinario (NUU), que es proporcional al grado de estrés, y que puede sobrepasar los 20 – 30

gramos diarios en algunos casos.³²⁻³⁴ De forma interesante, las fuentes de nitrógeno como sustrato de la gluconeogénesis hepática son el intestino delgado, el tejido conectivo y el músculo esquelético. Los grupos musculares de las extremidades inferiores y el diafragma son los más afectados por este hipermetabolismo (léase también hipercatabolismo). Las consecuencias son inmediatas: una pérdida importante de la masa muscular apendicular inferior conllevaría a imposibilidad de sostener la posición bípeda y deambular libremente, lo que resultaría en el abandono de funciones, postración y encamamiento, y con ello, la aparición de úlceras de presión y el desarrollo de bronconeumonía bacteriana. Un debilitamiento agudo del diafragma afectaría la mecánica ventilatoria e incrementaría el riesgo de insuficiencia ventilatoria, resultando en intubación endotraqueal (llegado el caso, traqueostomía también) y ventilación mecánica. En un paciente además inmunosuprimido, no pasaría mucho tiempo sin que apareciera una neumonía asociada al ventilador (NAV).

Durante el estrés metabólico ocurre la reorientación de la síntesis proteica hepática, influida por señales regulatorias de tipo paracrina que vinculan las células de Küpffer y el hepatocito.³⁵⁻³⁶ Así, el hígado deja de producir proteínas viscerales (como la albúmina y la transferrina), y empieza a producir reactantes de fase aguda. Por su parte, el macrófago hepático, una vez activado, produce citoquinas (entre ellas la IL-1, la IL-6, y el siempre temido TNF) y prostaglandinas como la PGE2.³⁷ Estas señales inicialmente estimularían la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, y posteriormente actuarían disminuyendo la síntesis de proteínas viscerales. Las modificaciones del metabolismo proteico hepático pueden mantenerse durante varios días, incluso después de lograrse la normalización de los agentes pro-inflamatorios inductores.³⁸

Los cambios metabólicos descritos son inducidos y mantenidos por mediadores de la inflamación, que a su vez pueden ser influidos por las intervenciones nutricionales. La administración exógena de glucosa (en forma de polímeros de dextrosa) no tendrá efecto inhibitorio sobre la proteólisis, la neoglucogénesis hepática, y la lipólisis.³⁹⁻⁴⁰ A su vez, la energía nutricional que se aporte en exceso de las necesidades estimadas para el paciente, sea ésta en forma de glucosa u otro sustrato, solo hará promover la lipogénesis, aumentar la producción de CO₂, e incrementar la deposición de triglicéridos en el hepatocito, con el riesgo de subsiguiente de esteatosis hepática.^{§ 40-41}

§ En un pasado se estimaban cantidades “masivas” de energía nutricional para el paciente críticamente enfermo, según las pautas de Long et al. (1979) Para más detalles: Consulte: **Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS.** Metabolic response to injury and illness: Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1979;3:452-6. La constatación de hipercapnia y esteatosis hepática como consecuencia del aporte de las cantidades calculadas de glucosa para saldar esta brecha energética conllevó al establecimiento del paradigma de la “subnutrición permisiva” Para más detalles: Consulte: **Patiño JF, de Pimiento SE, Vergara A, Savino P, Rodríguez M, Escallón J.** Hypocaloric support in the critically ill. *World J Surg* 1999;23:553-9; **Jeejeebhoy KN.** Permissive underfeeding of the critically ill patient. *Nutr Clin Pract* 2004;19:477-80. Hoy se asiste a una revitalización de estos temas mediante al aporte de cantidades de proteínas a razón de 2.0 – 2.5 g/Kg/24 horas para paliar la hipercatabolia presente en el paciente. Para más detalles: Consulte: **Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C.** Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: A multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:45-51; **Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K.** Protein requirements in the critically ill: A randomized controlled trial using parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:795-805.

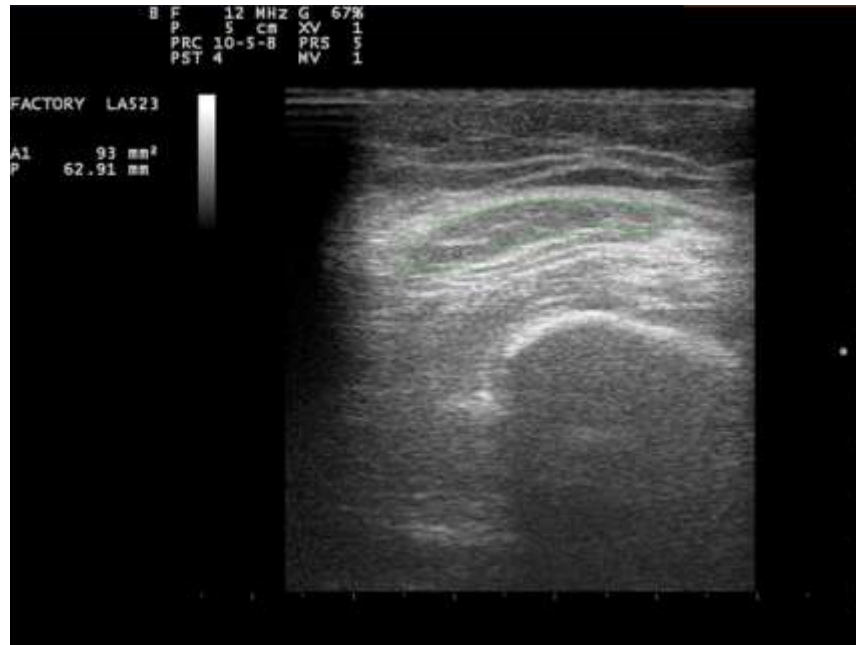
Sobre el diagnóstico de la pérdida de masa muscular en el paciente críticamente enfermo

El examen clínico del paciente críticamente enfermo puede brindar datos valiosos sobre la ocurrencia de la PAM, y el tiempo en que la misma ha transcurrido. Una pérdida de peso > 10% en los 15 días previos al ingreso en la UCI puede apuntar en el sentido de que el músculo esquelético puede haber sido el que haya pagado el costo metabólico de la enfermedad desatada. El examen clínico se puede completar con la inspección y palpación de las masas musculares de las extremidades, la auscultación de los campos pulmonares, la constatación del reflejo de la tos, y la apreciación de la fuerza del apretón de manos. La reducción de la turgencia de los grupos musculares, la disminución del murmullo vesicular, y la depresión del reflejo de la tos pueden indicar pérdida importante de la masa muscular, a expensas fundamentalmente del diafragma.

La exploración clínica y la auscultación respiratoria podrían ser complementadas con otras pruebas de la calidad de la contracción muscular, como la dinamometría, e incluso la espirometría.⁴²⁻⁴⁴ Una fuerza disminuida de la contracción de la mano medida con un dinamómetro puede trasladarse a una mala mecánica ventilatoria, y señalar a aquellos en riesgo de infecciones respiratorias. Una espirometría reducida también identificaría a los que han sufrido una grave depleción de la masa muscular del diafragma, y podrían necesitar apoyo ventilatorio.⁴⁵

El tamaño de las masas musculares apendiculares se puede establecer en primera instancia mediante la medición de las circunferencias de los segmentos corporales como el brazo, el muslo y la pantorrilla.⁴⁶⁻⁴⁸

Figura 1. Medición del área del músculo cuádriceps mediante ecografía en un paciente aquejado de EPOC. El músculo se muestra delimitado por un reborde de color verde. El área medida del recto anterior fue de 93.0 mm², mientras que el perímetro fue de 61.9 mm.



Fuente: Imagen real aportada por los autores.

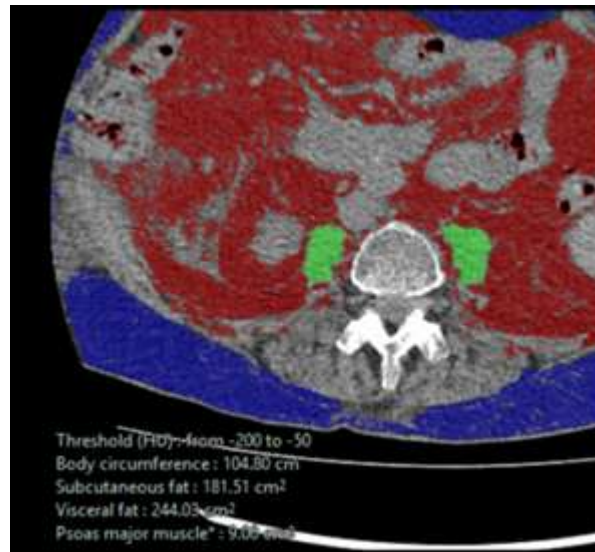
Por extensión, el tamaño de la masa muscular esquelética se puede estimar de la integración de las circunferencias de los tres segmentos después de corregir para el grosor de la capa piel-panículo adiposo subcutáneo. Un tamaño de la masa muscular esquelética menor que el esperado para el sujeto de referencia confirmaría que la pérdida de peso experimentada por el sujeto en tan poco tiempo se corresponde con la depleción del tejido muscular.

La antropometría es un método indirecto de estimación del tamaño de la masa muscular esquelética. Por el contrario, la ecografía (léase también ultrasonografía) de los grupos musculares apendiculares permitiría una visualización directa de la calidad del tejido muscular. Se pueden obtener cortes transversales del segmento apendicular para emplearlos después en la

estimación del tamaño de la masa muscular total.⁴⁹

Paris *et al.* (2017) validaron el área del recto anterior estimado después de ecografía del cuádriceps teniendo como predictor el área muscular abdominal reconstruida mediante TAC.⁵⁰ Se comprobó una correlación significativa entre ambas mediciones ($r = 0.45$; $p < 0.01$). El área del recto anterior se asoció con el sexo y la edad del sujeto, el peso corporal y el IMC, y la causa de la admisión ($r = 0.77$; $p < 0.01$). Asimismo, se aseguró la reproducibilidad de *operador-a-operador*.⁵⁰ Aun así, la ecografía de los grupos musculares demanda una correcta posición del transductor, y la constante cooperación del enfermo.

Figura 2. Medición del área del psoas mediante tomografía computarizada. El *software* incorporado en la máquina de TAC permite la medición de la circunferencia de la cintura a nivel de L4-L5, la grasa subcutánea (en azul) y la grasa visceral (en rojo). El músculo psoas mayor se muestra coloreado en verde.



Fuente: Imagen real aportada por los autores.

Además, las mediciones ecográficas pueden estar afectadas por la distribución hídrica y la calidad del flujo sanguíneo a la región examinada.

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son herramientas imagenológicas que se han descrito para la estimación del tamaño de la masa muscular esquelética mediante la integración de cortes axiales hechos con el paciente extendido sobre un plano rígido.⁵¹⁻⁵³ Como quiera que en un paciente críticamente enfermo se realizan cortes TAC/RMN a nivel del abdomen con propósitos de diagnóstico de masas tumorales (entre otros), el área muscular abdominal a nivel de L4 – L5 podría tenerse como un estimado de la masa muscular esquelética total. No obstante, la disponibilidad de estas técnicas puede ser limitada debido al costo de adquisición de los cortes. Por otro lado, la conducción de

exámenes TAC coloca al paciente en riesgo de sobreexposición a los rayos X, con lo que ello comporta para la salud del mismo.

Desarrollada primariamente para la medición de la masa trabecular ósea como ayuda en el diagnóstico de la osteoporosis, la absorciometría de rayos X de doble energía (reconocida en todas partes como DXA, del inglés “*Dual X ray absorptiometry*”) puede emplearse en la reconstrucción de la masa muscular esquelética total a partir de las relaciones que ésta sostiene con la masa magra corporal.⁵⁴ De forma similar a lo anotado para la antropometría, la DXA es un método indirecto que se apoya en la densidad de los tejidos diferentes del adiposo primero, y ecuaciones que tal vez no sean aplicables al sujeto que es examinado.

La bioimpedancia eléctrica (BIE) ha emergido como una técnica de reconstrucción de la composición corporal del sujeto alternativa a la imagenología y la

antropometría.⁵⁵⁻⁵⁶ El tamaño de la masa magra corporal primero, y el músculo esquelético después, se obtienen de la resistencia de los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica de resistencia conocida. Es inmediato que los tejidos magros (que se destacan por su elevado contenido de electrolitos) ofrecerán la menor resistencia respecto de aquellos con un menor contenido de electrolitos (como lo es el tejido adiposo). Los equipos actuales de BIE vienen en formatos diversos tales como el *pie-a-pie*, *mano-a-mano*, y de 4 contactos (léase también tetrapolar). Sin embargo, las mediciones BIE pueden afectarse por los trastornos de la distribución hídrica que se puedan presentar en el paciente como los edemas y la ascitis. No obstante, las mediciones BIE se han tenido como predictores de mortalidad del paciente críticamente enfermo.⁵⁷

El tamaño de la masa muscular esquelética también se puede estimar de la excreción urinaria de sustancias como la creatinina y la 3-metil-histidina. La creatinina es un subproducto de la contracción muscular que se filtra en su (casi) totalidad por el riñón en la orina.⁵⁸⁻⁵⁹ La creatinina excretada se corrige para la esperada en un sujeto de referencia. Una reducción < 80% de la excreción urinaria de creatinina puede apuntar hacia una real disminución de la masa muscular esquelética, y con ello, riesgo de complicaciones (muerte incluida). El destete del ventilador no será posible hasta que la excreción urinaria de creatinina del paciente sea igual/mayor del 80% anticipado para un sujeto de referencia. No obstante, la excreción urinaria de creatinina es estrictamente dependiente del completamiento de la colección de 24 horas

Tabla 1. Comportamiento de distintos métodos de medición del tamaño del músculo esquelético mediante cortes TAC de la circunferencia abdominal a nivel de L3 – L4. Leyenda: PMM: Pérdida de masa muscular. MMT: Masa muscular total. VM: Ventilación mecánica. TAC: Tomografía axial computarizada.

| Pacientes | Medición | Punto de Corte | Resultado | Referencia |
|-----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| Isquemia crítica de miembros inferiores | Área muscular L3 | Hombres: < 114.2 cm ² Mujeres: < 89.8 cm ² | Mayor mortalidad a 5 años en aquellos con PMM | [28] |
| Insuficiencia respiratoria | Masa muscular total | Hombres: < 52.4 cm ² /m ² de la Talla Mujeres: < 38.5 cm ² /m ² de la Talla | PMM medida por TC no congruente con el puntaje de la VSG | [29] |
| Pacientes sujetos a VM | Área muscular L3 | Hombres: < 170 cm ² Mujeres: < 110 cm ² | Mayor mortalidad en aquellos con PMM | [25] |
| Edades > 65 años atendidos en UCI | Área del psoas a nivel de L3 | Hombres: < 55.4 cm ² /m ² de la Talla Mujeres: < 38.9 cm ² /m ² de la Talla | Mayor mortalidad en aquellos con PMM | [24] |

Fuente: Elaboración propia de los autores.

de orina, algo que muchas veces (desafortunadamente) no puede asegurarse. Asimismo, la excreción urinaria de creatinina puede estar afectada por la dieta, el embarazo, el daño hepático y renal, y la sobrecarga hídrica. No se debe pasar por alto que ocurre una secreción tubular importante de creatinina, lo que puede afectar la exactitud de la estimación de la excreción urinaria de este analito.

La 3-metil-histidina es el resultado de la metilación de la histidina después de la síntesis de las proteínas musculares actina y miosina. Cuando ocurre la degradación muscular, la 3-metilhistidina no se reutiliza en la síntesis de masa proteínica muscular, y entonces se excreta inalterada en la orina. Por consiguiente, la excreción urinaria de 3-metilhistidina ha sido propuesta como un correlato de la masa muscular esquelética. La excreción urinaria de 3-metilhistidina puede servir también como un indicador del catabolismo proteínico.⁶⁰⁻⁶³ Sin embargo, la determinación de este metabolito puede ser engorrosa, y no disponible para todos los grupos básicos de trabajo.

Sobre el diagnóstico diferencial de la pérdida de masa muscular esquelética

La PMM en el paciente críticamente puede reconocer varias causas.⁶⁴ Estas causas pueden incluso solaparse en su presencia e influencia, y oscurecer el objetivo de las intervenciones que se conduzcan en el enfermo. Por consiguiente, una vez establecida la PMM, se impone el diagnóstico diferencial de la misma.

Desde este momento se ha de decir que toda pérdida importante y aguda de masa magra responde (casi) siempre a un evento caquectizante.⁶⁵⁻⁶⁹ La PMM puede ser tan aguda que inevitablemente afecta la integridad del diafragma, provocando en el proceso una insuficiencia ventilatoria aguda que obliga a ventilación mecánica. Las

pérdidas de NUU suelen trazar la magnitud de la PMM que ocurre en el paciente.

La caquexia se asocia inexorablemente a inflamación, que se demuestra de la presencia en la circulación general de citoquinas proinflamatorias como la IL1, la IL6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Si no se tiene cómo determinar estos indicadores de inflamación, todavía están disponibles otros como la eritrosedimentación y la proteína C reactiva (PCR).

La caquexia no responde a la terapia nutricional, al menos no primariamente, si bien es necesaria para aminorar la cuantía de la PMM. Se ha de identificar primero, y corregir inmediatamente después, la causa detrás del evento caquectizante para lograr la mejoría clínica y la supervivencia del enfermo: el drenaje de un absceso en un paciente séptico, el inicio de terapia antirretroviral en un adulto infectado con el virus del VIH/sida, la implementación de una antibioticoterapia efectiva en un anciano con lesiones bronconeumónicas, o el inicio de terapia dialítica en un nefrópata crónico con azotemia, inflamación, anemia y mala distribución hídrica; para citar algunos ejemplos.

La PMM podría deberse también a la emaciación que sigue al aporte insuficiente de energía en un paciente no estresado metabólicamente.⁷⁰⁻⁷¹ Varios estudios apuntan hacia la provisión inadecuada de energía y otros nutrientes en los pacientes atendidos en las UCI debido a la pervivencia de numerosas barreras,⁷²⁻⁷³ entre ellas, el conocimiento del personal médico y paramédico en cuestiones trascendentes de Alimentación y Nutrición, y la ausencia de una organización hospitalaria que gestione y supervise los cuidados alimentarios y nutricionales. La identificación de aquellas situaciones de aportes energéticos insuficientes, y la corrección de las mismas, suele conducir en poco tiempo a la mejoría de la funcionalidad muscular (como la

ventilación pulmonar, el intercambio de gases y la perfusión hística), y la repleción muscular en el mediano y el largo plazo.

En un paciente críticamente enfermo puede presentarse atrofia muscular consecutiva a la denervación y/o el desuso.⁷⁴⁻⁷⁵ La atrofia muscular suele seguir a las lesiones del sistema nervioso central (de causa degenerativa o vascular) y periférico (como la mielitis transversa y el daño radicular).

pérdida de la masa muscular esquelética como la reducción de la fuerza de la contracción muscular que se observa en relación con el envejecimiento.⁷⁶⁻⁷⁷ La sarcopenia puede presentarse entre el 10 – 30% de los sujetos con edades entre 60 – 75 años, pero suele alcanzar el 40% (y más) en los que sobrepasan los 75 años de edad.⁷⁸ Luego, la sarcopenia pudiera ser un hallazgo prevalente en las salas de ingreso y las UCI. Pero equiparar la PMM automáticamente

Figura 1. Diagnóstico diferencial de la pérdida de masa muscular esquelética en el paciente críticamente enfermo a lo largo de su tránsito por una unidad de cuidados intensivos.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

La creciente geriatrización de los hospitales obliga a colocar la sarcopenia en el diagnóstico diferencial de la PMM. Como concepto, la sarcopenia fue propuesta por Rosenberg (1989) para referirse tanto a la

con sarcopenia implica obviar los complejos ciclos fisiopatológicos que ocurren simultáneamente en un paciente como el que

está críticamente enfermo^{**}, y enrarecer los objetivos terapéuticos.

Junto con el envejecimiento y la sarcopenia, sobreviene el estado de fragilidad. La fragilidad es entonces un estado fisiopatológico de reservas funcionales tisular y orgánica disminuidas del sujeto, y con ello, de la capacidad de respuesta adaptativa efectiva frente a eventos de diverso naturaleza que generan estrés.⁷⁹ Como consecuencia de todo ello, el individuo enfrenta cada vez más dificultades para adaptarse a su entorno y sostener por sí mismo y sin ayuda el autocuidado, incluida la alimentación. Es muy probable entonces que las UCI estén ocupadas en una proporción significativa por pacientes ancianos, sarcopénicos, con distintos estadios de fragilidad, y que sufren eventos cataclísmicos que imponen agresión e injuria, y acto seguido, inflamación, hipercatabolia, hipermetabolismo y caquexia.⁸⁰⁻⁸¹ Todo lo anterior conduce a un mayor riesgo de morbimortalidad, estadías prolongadas, y costos aumentados de salud.

Sobre la intervención nutricional en la pérdida de masa muscular esquelética

El mejor tratamiento de la PMM se logra con la identificación temprana de esta condición, el correcto diagnóstico diferencial, y la implementación temprana de las intervenciones farmacológicas, nutricionales y rehabilitatorias.⁸²⁻⁸³ La estimación exacta de las necesidades metabólicas y nutricionales del paciente críticamente enfermo es el punto de partida para una correcta y efectiva intervención nutricional.⁸⁴⁻⁸⁵ Aportes inferiores de energía colocarían al paciente en riesgo de una

^{**} Se puede decir que la sarcopenia, tal y como se presenta en el paciente atendido en una UCI, es poco probable que afecte la estructura y funcionalidad del diafragma. Sin embargo, la caquexia siempre afecta la contractilidad de este músculo tan importante para la ventilación pulmonar.

emaciación perpetuada, y con ello, el consumo de aminoácidos glucogénicos que son emitidos por el músculo esquelético para saldar la deuda impuesta por el hipermetabolismo y la hipercatabolia.

El aporte correcto de proteínas es también otro puntal dentro del programa de intervención y rehabilitación nutricional. El aporte de proteínas serviría varios propósitos, entre ellos, reponer las pérdidas ocurridas y contribuir a la repleción muscular, a la vez que paliar la hipercatabolia y “ahorrar” así las proteínas corporales propias. Hoy se propone el aporte de proteínas exógenas durante los episodios caquetizantes en el orden de los 2.0 – 2.5 gramos/Kg peso corporal/día para lograr tales propósitos.⁸⁶ Cada aumento del 10% de las cantidades de proteínas requeridas por el paciente se traduce en una disminución del 6.6% de la mortalidad en la UCI.⁸⁶

Es poco probable que un paciente críticamente enfermo pueda sostener el estado nutricional mediante la ingestión oral de alimentos. Luego, se deben hacer las consideraciones del caso para el inicio temprano de esquemas de repleción nutricional que combinen técnicas enterales y parenterales con el aporte de nutrientes genéricos o especializados.⁸⁷

La inmunonutrición enteral podría ser una indicación en la paliación de la PMM observada en el paciente críticamente enfermo.⁸⁸⁻⁹⁰ Las dietas de inmunoestimulación contienen nutrientes con propiedades antioxidantes, ácidos nucleicos, glutamina, y aminoácidos de cadena ramificada que podrían contribuir a aminorar la inflamación y la aparición de especies reactivas de oxígeno, por un lado; y promover la resíntesis proteica muscular, por el otro.^{†† 91}

^{††} Los resultados de los últimos ensayos clínicos dedicados a la evaluación de la efectividad de la inmunonutrición en la atención del paciente críticamente enfermo no han sido halagüeños. Hoy se

Recientemente se han promovido productos enterales contentivos de ácido hidroximetilbutírico (HMB) para el tratamiento de la PMM observada en el paciente críticamente enfermo.⁹²⁻⁹³ El HMB es el producto de la desaminación oxidativa de la leucina: un aminoácido de cadena ramificada que es consumido en cantidades significativas por el músculo esquelético durante la fase de recuperación del ejercicio físico. En sujetos involucrados en programas de resistencia para el incremento de la masa muscular, la suplementación con HMB ha incrementado tanto la acreción muscular como la fuerza de contracción.⁹⁴⁻⁹⁵ El efecto del HMB sobre el músculo esquelético podría explicarse por una disminución del daño muscular inducido por el ejercicio físico.⁹⁴⁻⁹⁵

La suplementación con HMB del paciente críticamente enfermo puede conducir a una mejoría de la actividad del sistema inmune.⁹⁴⁻⁹⁵ Igualmente, la suplementación con HMB puede reducir la proteólisis muscular inducida por el cáncer y otros estresores, y mejorar así el balance nitrogenado.⁹⁶ En situaciones de estimulación del crecimiento y/o diferenciación celulares y tisulares, el HMB puede convertirse en una fuente de HMG-CoA para la síntesis de colesterol.⁹⁴⁻⁹⁵

La nutrición parenteral es un estándar del tratamiento nutricional del paciente críticamente enfermo.⁹⁷ La implementación de esta técnica podría servir para el aporte de lípidos de segunda generación que integran ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ reconocidos por sus propiedades antiinflamatorias.⁹⁸ La nutrición parenteral también serviría para el aporte de dipéptidos

de glutamina que harían posible la síntesis de proteínas musculares y una mejor actividad de los sistemas antioxidante e inmune.⁹⁹⁻¹⁰²

Todo programa de intervención nutricional y metabólica debe proveer un esquema de seguimiento y evaluación de los resultados. La medición regular y periódica de las circunferencias de los segmentos corporales y la realización de pruebas dinamométricas y espirométricas pueden servir para evaluar la respuesta de la masa muscular esquelética a las terapias nutricionales adoptadas. La determinación de la excreción urinaria de creatinina (asegurada la correcta colección de 24 horas de orina) también serviría para verificar la acreción muscular. La BIE puede emplearse igualmente en la estimación del tamaño de la masa muscular esquelética. El esquema de seguimiento se completaría con la determinación del NUU. A tal efecto, hoy se han descrito protocolos de estimación del NUU mediante el ensayo de muestras matutinas de orina, y la construcción del índice urea-creatinina.¹⁰³

La intervención nutricional y metabólica debe ir acompañada de un programa de rehabilitación muscular.¹⁰⁴ La rehabilitación muscular (sobre todo si es precoz) sinergiza con el apoyo nutricional en la repleción muscular al mejorar la resistencia a la insulina y favorecer la utilización de los nutrientes aportados, sobre todo la glutamina y los aminoácidos de cadena ramificada.

La rehabilitación muscular puede ser administrada al paciente críticamente enfermo en cualquier circunstancia y escenario.¹⁰⁵ El paciente puede ser un beneficiario pasivo de la rehabilitación, o ser, por el contrario, un sujeto activo. El enfermo puede completar varias tareas, como pedalear, inflar un globo, e incluso (si su condición lo permite) caminar dentro del cuarto, o dentro de la propia unidad.

recomienda cautela en la administración de la inmunonutrición en el paciente críticamente enfermo. Para más detalles: Consulte: **Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, Antonelli M.** Immunonutrients in critically ill patients: An analysis of the most recent literature. *Minerva Anesthesiol.* 2016 Mar;82(3):320-31.

La rehabilitación física puede tener efectos beneficiosos en la calidad de vida del paciente, la fuerza de contracción muscular, y la fuerza de espiración pulmonar. Estos beneficios se trasladan a una menor estadía hospitalaria, y una menor tasa de uso de la ventilación mecánica.¹⁰⁶ Burtin *et al.* (2009) propusieron un esquema de fisioterapia ordinaria combinada con 20 minutos diarios de pedaleo en una bicicleta estacionaria para la rehabilitación de los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCI.¹⁰⁷ El esquema combinada mejoró significativamente la fuerza del cuádriceps y el test de 6 minutos de caminata al alta.¹⁰⁷ Sin embargo, la rehabilitación física no tiene impacto sobre la mortalidad dentro de la UCI.¹⁰⁶

La movilización temprana fuera del lecho sería igualmente tan efectiva como la fisioterapia.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ La reducción del tiempo de inmovilización puede disminuir la PMM adquirida en la UCI, ya que el decúbito forzado induce catabolia, atrofia muscular, y reducción de la fuerza de contracción.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Los mayores beneficios de la movilización temprana se han evidenciado mediante trabajos que tienen como medidas de impacto los días de ventilación mecánica, la incidencia de delirio, y el uso de sedación;¹¹⁰ pero también se han publicado trabajos que demuestran mejoría de la fuerza de contracción muscular tras completamiento de protocolos de rehabilitación.¹¹¹

La neuroestimulación eléctrica es otra de las intervenciones propuestas para la preservación de la masa muscular esquelética en el paciente críticamente enfermo. La estimulación eléctrica provoca la contracción pasiva de grupos musculares mediante la administración de impulsos eléctricos de bajo voltaje a través de electrodos cutáneos.¹¹²⁻¹¹³ Se ha comprobado que la estimulación eléctrica puede paliar la PMM, mejorar la acreción muscular, e incrementar la fuerza de contracción muscular.¹¹⁴ No obstante, se ha de advertir

que la PMM puede haber progresado en el paciente críticamente enfermo hasta el punto en que el músculo no responde a la estimulación eléctrica.¹¹⁵

Sobre el tratamiento farmacológico de la pérdida de masa muscular

La constatación de PMM en el paciente críticamente enfermo pudiera brindar la oportunidad para el tratamiento farmacológico. En consecuencia, se han descrito varias terapias farmacológicas dirigidas a la repleción muscular en la intención de que ésta se traduzca en una mejor funcionalidad. Desafortunadamente, las terapias farmacológicas propuestas para la PMM en el paciente críticamente enfermo no han sido recogidas en las guías corrientes de actuación, ni tampoco son de uso rutinario por lo que los juicios sobre la efectividad de las mismas estarán sesgados por reportes escasos y dispersos, y limitados a experiencias anecdóticas, muchas veces completadas como “pruebas de concepto”.

Siendo reconocidos como importantes promotores de la acreción muscular, sería solo natural administrar andrógenos sexuales como la testosterona a los pacientes con PMM. En los ancianos los niveles séricos de testosterona declinan anualmente a razón del 1% después de los 30 años de edad, y esta disminución se asocia con pérdida de la masa muscular y disminución de la fuerza de contracción muscular. Se disponen de varios estudios que muestran que la testosterona exógena aumenta la masa muscular en ancianos. En adultos frágiles la administración exógena de testosterona acortó el tiempo de hospitalización.¹¹⁶ En los pacientes quemados la administración exógena de testosterona durante 2 semanas disminuyó el catabolismo proteico y mejoró la síntesis proteica.¹¹⁷ El efecto terapéutico de la testosterona fue replicado después del uso de

andrógenos sintéticos como la nandrolona y la oxandrolona.¹¹⁷

El acetato de megestrol es un esteroide sintético que ha sido empleado para mejorar la PMM observada en enfermedades debilitantes como la ERC, la infección por VIH/sida y el cáncer.¹¹⁸ El acetato de megestrol puede mejorar el apetito del paciente, y con ello, incrementar los ingresos alimenticios y promover la ganancia de peso.¹¹⁸ Sin embargo, las evidencias son insuficientes para justificar el uso de este esteroide anabólico en el paciente críticamente enfermo.

La insulina es otro agente anabólico que promueve acreción tisular. La insulina regula el ingreso de la glucosa a los tejidos que son ávidos consumidores de este sustrato como el adiposo y el muscular. La insulina estimula la replicación del ADN y la síntesis proteica mediante la modulación del ingreso de aminoácidos a la célula, mientras disminuye la proteólisis.¹¹⁹ Asimismo, la insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos. De forma interesante, se ha descrito que el tratamiento intensivo con insulina no afecta el tamaño de las fibras musculares, la capacidad de síntesis proteica del músculo esquelético, o la proteólisis muscular. A pesar de ello, son escasas las referencias sobre el uso de la insulina para la paliación de la PMM, más allá del control de los estados alterados de utilización periférica de glucosa.¹²⁰

En la misma cuerda ha sido empleada la hormona del crecimiento (GH). La GH puede reducir la tasa de catabolismo proteico, a la vez que promueve el balance nitrogenado positivo, después de cirugía electiva y quemaduras.¹²⁰⁻¹²² Sin embargo, el tratamiento con GH no mejora la fuerza de contracción muscular, ni acorta la duración de la ventilación mecánica.¹²³ Además, se ha descrito una mayor tasa de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos después del uso de GH.¹²⁴⁻¹²⁵

La vitamina D es de naturaleza liposoluble, y se ha involucrado tradicionalmente en la regulación del recambio óseo y el equilibrio calcio-fosfatos.¹²⁶⁻¹²⁷ No obstante, se tienen evidencias recientes que la vitamina D juega un rol importante en el desarrollo del músculo esquelético. El efecto anabólico de la vitamina D se ejercería a través de receptores específicos presentes en el tejido muscular que regularían la proliferación y división del mioblasto.¹²⁸⁻¹²⁹ La vitamina D actuaría además en la modulación de la actividad del sistema inmune, estabilizaría el eje renina-angiotensina, preservaría la integridad de las membranas biológicas, e inhibiría la apoptosis.¹³⁰ Por todo lo anterior, la suplementación con vitamina D estaría indicada en todo paciente en el que concurren PMM y concentraciones séricas < 100 nmol.L⁻¹ de la especie 25-hidroxilada de la vitamina.¹²⁹ La dosis recomendada sería de 800 UI.día⁻¹. La suplementación exógena con vitamina D es segura. No obstante, estas recomendaciones fueron elaboradas para pacientes que no estaban internados en una UCI.

La suplementación con vitamina D parecía un concepto prometedor, pero un reciente meta-análisis publicado en 2017 concluyó que esta práctica no redujo la mortalidad en los pacientes ingresados en una UCI.¹³¹ La suplementación con vitamina D tampoco modificó el tiempo de estadía hospitalaria y en una UCI, la tasa de infecciones, y la duración de la ventilación mecánica.¹³¹ Se hace la salvedad de que este meta-análisis no estuvo dirigido a evaluar el efecto de la vitamina D sobre la PMM, por lo que aún no se disponen de evidencias firmes sobre las acciones de la vitamina sobre el músculo esquelético en el paciente críticamente enfermo.

La vitamina E es otra de naturaleza liposoluble que actúa como una barredora de especies reactivas de oxígeno (EROS), previniendo así la propagación de éstas en

las membranas celulares y las lipoproteínas plasmáticas. Las EROS podrían estar involucradas en la génesis de la PMM observada en el paciente críticamente enfermo.¹³²

En un trabajo realizado con sujetos mayores de 65 años de edad los niveles plasmáticos de tocoferol se asociaron con la fuerza de extensión de la rodilla y el rendimiento físico.¹³³ Asimismo, la fuerza de extensión de la rodilla se asoció con los ingresos dietéticos de vitamina C y carotenos.¹³³ Luego, la suplementación con vitamina E podría resultar en la protección del miocito del daño pro-oxidante causado por el ejercicio físico.¹³⁴ No obstante, habrá que aguardar por los resultados de estudios prospectivos para evaluar la efectividad de la suplementación con vitamina E sobre la tasa de catabolismo proteico en el paciente críticamente enfermo.

Otras terapias experimentales en el tratamiento farmacológico de la pérdida de masa muscular

Un mejor conocimiento de la acreción muscular ha resultado en la aparición de varias terapias farmacológicas experimentales de la PMM.¹³⁵ La SRT1 es una proteína deacetilasa que inhibe los factores de transcripción FOX, los que a su vez se encargan de la activación de genes que promueven la atrofia muscular. La sobre-expresión de la SRT1 en ratones desnervados o sometidos a ayuno previene la atrofia muscular, mientras que en los ratones que se alimentan *ad lib* el efecto neto sería la hipertrofia muscular.¹³⁶

Es conocido el efecto anabólico de los andrógenos sexuales. Sin embargo, la administración exógena de andrógenos sexuales no deja de tener riesgos colaterales, como la aparición de tumores germinales. En tal sentido, se ha desarrollado el *Enobosarm*® (también conocido como

Ostarine®), GTX Inc., Estados Unidos): un modulador no esteroideo del receptor de andrógenos que ha resultado útil en la prevención de la PMM. El *Enobosarm*® se encuentra actualmente en estudios de fase II y III en varios subgrupos poblacionales como el cáncer, la insuficiencia renal crónica, la EPOC, y la insuficiencia cardíaca.¹³⁷

La grelina es una hormona producida por las células parietales del estómago que tiene propiedades anti-inflamatorias y pro-anabólicas.¹³⁸⁻¹³⁹ Explotando estas propiedades, se ha desarrollado el *Anamorelin*® (Helsinn Healthcare SA, Estados Unidos): un agonista altamente selectivo del receptor de la grelina.¹⁴⁰ En estudios preclínicos, este agonista ha aumentado el apetito de los pacientes con cáncer, y de esta manera, ha generado ganancia de peso, y un aumento de la secreción de la hormona de crecimiento.¹⁴⁰

CONCLUSIONES

La PMM es un hallazgo frecuente entre los pacientes críticamente enfermos que son atendidos en una UCI. La PMM pudiera ser causada primariamente por eventos caquetizantes desencadenados por el trauma, la sepsis, la agresión y la injuria. Sobre la caquexia pudieran superponerse la atrofia muscular y la emaciación. La pérdida subyacente de la resiliencia sistémica contribuirá a la fragilidad, y con ella, a la desregulación del fisiologismo propio del estado de salud, lo que resultará en capacidad disminuida de compensar los insultos fisiológicos de cualquier naturaleza (sean éstos intrínsecos vs. extrínsecos), agravamiento de la enfermedad, y la muerte. Un mayor número de ancianos sarcopénicos entre los ingresados en una UCI hará considerar el papel de la sarcopenia (y el envejecimiento con ella) en la respuesta a la agresión del paciente críticamente enfermo,

por un lado; y la efectividad terapéutica, por el otro.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por las discusiones durante la preparación de este ensayo, y la ayuda prestada en la redacción del mismo.

SUMMARY

Loss of skeletal muscle mass (LOSMM) in the critically ill patient is the final expression of pathophysiological events unleashed by trauma and injury, inflammation and hypercatabolism. LOSMM might also follow after insufficient intake of energy and nutrients, accentuating the depletion of lean tissues. If not timely intervened, LOSMM might place the patient at risk of ventilatory failure, and hence, intubation and mechanical ventilation, prolongation of hospital stay, and increased costs of hospital and medical care. LOSMM can be recognized by means of functional exploration, anthropometric assessment, and measurement of muscle contraction force through dynamometry. In addition, size of muscle masses can be reconstructed with imagenological techniques such as nuclear magnetic resonance (NMR), and ultrasound (US). Measurement of urinary urea nitrogen (NUU) allows to assess the intensity of hypercatabolism as well as to trace changes in tissue repletion after initiating nutritional intervention. Attenuation of LOSMM along with tissue repletion can be achieved with multimodal therapies combining nutritional support, use of nutrients and drugs specifically aimed to muscle accretion, and promotion of rehabilitation and physical exercise. Promising clinical trials have been completed with agonists of androgens and ghrelin receptors, and inhibitors of FOX transcription factors. As an increasingly higher number of patients admitted to the critical care units already show aging-associated-LOSMM, fostering of guidelines for assessing the size of skeletal muscle mass and quality of muscle contraction force, quantification of metabolic

stress and hypercatabolism, and adoption of an effective multimodal program limiting LOSMM, allows for rehabilitation of the patient, and ensures the success of medical surgical actions is becoming imperative. Chapela S, Martinuzzi A. Loss of skeletal muscle mass in the critically ill patient: Cachexia, sarcopenia and/or atrophy? Impact upon therapeutic response and survival. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2018;28(2):393-416. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Loss of skeletal muscle mass / Intensive Care Unit / Critically ill patient / Cachexia / Sarcopenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000;23:1785-8.
2. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM; *et al.* The sick and the weak: Neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 2015;95:1025-109.
3. Osler SW. The principles and practice of medicine: Designed for the use of practitioners and students of medicine. Appleton and Company. New York: 1910.
4. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P; *et al.* Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600.
5. Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: Muscle failure in critically ill patients. *J Physiol* 2010;588:4641-8.
6. Latronico N, Recupero D, Candiani A, Guarneri B, De Maria G, Antonini L; *et al.* Critical illness myopathy and neuropathy. *The Lancet* 1996;347(9015): 1579-82.
7. Latronico, Nicola, Elena Peli, and Marco Botteri. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Op Crit Care* 2005;11: 126-32.

8. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F; *et al.* Critical illness myopathy is frequent: Accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011;82:287-93.
9. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: A major cause of muscle weakness and paralysis. *The Lancet Neurology* 2011;10:931-41.
10. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE Study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2008;79:838-41.
11. Cerri AP, Bellelli G, Mazzone A, Pittella F, Landi F, Zambon A, Annoni G. Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: Prevalence and outcomes. *Clin Nutr* 2015;34:745-51.
12. Weijs PJM, Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemansvan Straaten HM, Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:R12-R12. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13189>. Fecha de última visita: 6 de Diciembre del 2017.
13. Ali NA, O'Brien Jr JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC; *et al.* Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
14. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A; *et al.* Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:410-20.
15. Peng PD, Van Vledder MG, Tsai S, De Jong MC, Makary M, Ng J; *et al.* Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hpb [Oxford]* 2011;13:439-46.
16. Hooijman PE, Beishuizen A, Witt CC, de Waard MC, Girbes AR, Spoelstra-de Man AM; *et al.* Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin-proteasome activation in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191:1126-38.
17. Berger D, Bloechlinger S, von Haehling S, Doehner W, Takala J, Z'graggen WJ, Schefold JC. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:403-12.
18. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG; *et al.* Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-16.
19. van Venrooij LM, Verberne HJ, de Vos R, Borgmeijer-Hoelen MM, van Leeuwen PA, de Mol BA. Postoperative loss of skeletal muscle mass, complications and quality of life in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition* 2012;28:40-5.
20. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Op Crit Care* 2005;11:381-90.
21. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1626-35.
22. Hodgson CL, Udy AA, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Bucknall T; *et al.* The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive Care Med* 2017;43:992-1001.
23. Lieber RL, Fridén J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve* 2000;23:1647-66.
24. Huxley AF. Muscular contraction. *J Physiol* 1974;243:1-43.

25. Garrett WE, Best TM. Anatomy, physiology, and mechanics of skeletal muscle. En: Orthopaedic basic science. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Rosemont [Illinois]: 1994. pp 89-125.
26. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 1990;86:1423-7.
27. Santana Porbén S. Metabolismo tisular de los sustratos. En: Manual de Nutrición enteral y parenteral [Editores: Arenas Moya D, Anaya Prado R]. Segunda Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Ciudad México: 2012. Pp 34-45.
28. Ruderman NB, Berger M. The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1974;249:5500-6.
29. Chang T, Goldberg AL. The origin of alanine produced in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1978;253:3677-84.
30. Hasselgren PO, Jagenburg R, Karlström L, Pedersen P, Seeman T. Changes of protein metabolism in liver and skeletal muscle following trauma complicated by sepsis. *J Trauma* 1984;24:224-8.
31. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg* 1996;223:395-405.
32. Martinuzzi ALN, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A; *et al.* Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:224-35.
33. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: Free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996;24:575-83.
34. Chan DL. Nutritional requirements of the critically ill patient. *Clin Techn Small Animal Pract* 2004;19:1-5.
35. Price LA, Thombs B, Chen CL, Milner SM. Liver disease in burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. *J Burns Wounds* 2007;7:e1-e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892842/>. Fecha de última visita: 7 de Diciembre del 2017.
36. Jeschke MG. The hepatic acute phase response to thermal injury. En: Acute Phase Proteins- Regulation and Functions of Acute Phase Proteins. InTech Open. Zagreb [Croacia]: 2011.
37. Warren GL, Hulderman T, Jensen N, McKinstry M, Mishra M, Luster MI, Simeonova PP. Physiological role of tumor necrosis factor α in traumatic muscle injury. *FASEB J* 2002;16:1630-2.
38. Maynard ND, Mason RC, Bihari DJ, Smithies MN, Beale R, Dalton RN. Liver function and splanchnic ischemia in critically III patients. *Chest* 1997;111:180-7.
39. Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: Causes and possible consequences. *J Human Nutr Diet* 2006;19:13-22.
40. Klein CJ, Stanek GS, Wiles III CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: Metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795-806.
41. Schwarz JM, Chioléro R, Revelly JP, Cayeux C, Schneiter P, Jéquier E; *et al.* Effects of enteral carbohydrates on *de novo* lipogenesis in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2000;72:940-5.
42. Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of

- functional status in hospitalized patients. *Nutrition* 2002;18:616-20.
43. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011;30:135-42.
 44. De Jonghe BMB-G, Sylvie MD, Durand M-C, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T; for the Groupe de Reflexion et d'Etude des Neuromyopathies. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007;39:2007-15.
 45. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:20-7.
 46. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM. Assessing skeletal muscle mass: Historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:9-18.
 47. Savalle M, Gillaizeau F, Maruani G, Puymirat E, Bellenfant F, Houillier P; *et al.* Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E389-E396.
 48. Powell-Tuck J, Hennessy EM. A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clin Nutr* 2003;22:307-12.
 49. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V; *et al.* Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the *M. quadriceps femoris* muscle layer. *J Rehab Med* 2008;40:185-9.
 50. Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R; *et al.* Validation of bedside ultrasound of muscle layer thickness of the quadriceps in the critically ill patient (VALIDUM Study): A prospective multicenter study. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2017;41:171-80.
 51. Bulcke JA, Termote JL, Palmers Y, Crolla D. Computed tomography of the human skeletal muscular system. *Neuroradiology*. 1979;17:127-36.
 52. Haggmark T, Jansson E, Svane B. Cross-sectional area of the thigh muscle in man measured by computed tomography. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:355-60.
 53. Selberg O, Burchert W, Graubner G, Wenner C, Ehrenheim C, Muller MJ. Determination of anatomical skeletal muscle mass by whole body nuclear magnetic resonance. *Basic Life Sci* 1993;60:95-7.
 54. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: Estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;76:378-83.
 55. Nuñez C, Gallagher D, Grammes J, Baumgartner RN, Ross R, Wang Z; *et al.* Bioimpedance analysis: potential for measuring lower limb skeletal muscle mass. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1999;23:96-103.
 56. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, Laaban JP. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2000;26:518-25.
 57. Lee YH, Lee J-D, Kang DR, Hong J, Lee J. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients. *J Crit Care* 2017;40:103-7.
 58. Wang ZM, Gallagher D, Nelson ME, Matthews DE, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Evaluation of 24-h urinary creatinine excretion by

- computerized axial tomography. *Am J Clin Nutr* 1996;63:863-9.
59. Bacallao Méndez R, Santana Porbén S. La excreción urinaria de creatinina en los ejercicios de reconstrucción corporal y evaluación nutricional. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25(1 Supl 1): S1-S141.
60. Wang Z, Deurenberg P, Matthews DE, Heymsfield SB. Urinary 3-methylhistidine excretion: Association with total body skeletal muscle mass by computerized axial tomography. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:82-6.
61. Virgili F, Maiani G, Zahoor ZH, Ciarapica D, Raguzzini A, Ferro-Luzzi A. Relationship between fat-free mass and urinary excretion of creatinine and 3-methylhistidine in adult humans. *J Appl Physiol* 1994;76:1946-50.
62. Lundholm K, Bennegård K, Eden E, Svaninger G, Emery PW, Rennie MJ. Efflux of 3-methylhistidine from the leg in cancer patients who experience weight loss. *Cancer Res* 1982;42:4807-11.
63. Neuhauser M, Bergstrom J, Chao L, Holmstrom J, Nordlund L, Vinnars E; *et al.* Urinary excretion of 3-methylhistidine as an index of muscle protein catabolism in postoperative trauma: The effect of parenteral nutrition. *Metabolism* 1980;29:1206-13.
64. Puthuchery Z, Harridge S, Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care: Wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med* 2010;38(10 Suppl):S676-S682.
65. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL; *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology* 2011;12:489-95.
66. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: Prevalence and impact in medicine. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2008;11: 400-7.
67. Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovesdy CP. Why cachexia kills: Examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:89-94.
68. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G; *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "Cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "Nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
69. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-34.
70. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:147-57.
71. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004;23: 273-280.
72. Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, Pagliarello G, Wischmeyer P, Wang M; *et al.* Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: We need to do better! *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2010;34: 644-52.
73. Cahill NE, Murch L, Cook D, Heyland DK; for the Canadian Critical Care Trials Group. Barriers to feeding critically ill patients: A multicenter survey of critical care nurses. *J Crit Care* 2012;27:727-34.
74. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ; *et al.* Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:79-89.
75. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill. *Crit Care Med* 2009; 37(10 Suppl):S337-S346.

76. Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
77. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):S990-S991.
78. Somoza EMZ, Alvarez VF, Porbén SS. Sobre las interrelaciones entre la sarcopenia, envejecimiento y nutrición. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018; 28:152-76.
79. Zayas Somoza E, Fundora Alvarez V. Sobre las interrelaciones entre la nutrición y el envejecimiento. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27: 394-429.
80. Griffiths RD. Muscle mass, survival, and the elderly ICU patient. *Nutrition* 1996; 12:456-8.
81. Hanna JS. Sarcopenia and critical illness: A deadly combination in the elderly. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2015;39: 273-81.
82. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: New innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care* 2015; 19(3 Suppl):S6-S6. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc14724>. Fecha de última visita: 7 de Diciembre del 2017.
83. Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2007;66: 16-24.
84. Oshima T, Deutz NE, Doig G, Wischmeyer PE, Pichard C. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. *Clin Nutr* 2016;35:968-74.
85. Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreyman G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18(6):591-591. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0591-0>. Fecha de última visita: 8 de Diciembre del 2017.
86. Hoffer JL, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: A systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr* 2012;96:591-600.
87. Grupo de Trabajo de Abordaje Nutricional en el Paciente Crítico. Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. Comité de Soporte Nutricional y Metabolismo. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Soporte nutricional en el paciente adulto críticamente enfermo. Un consenso de práctica clínica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(1 Supl 1):S1-S82.
88. Hadley JS, Hinds CJ. Anabolic strategies in critical illness. *Curr Op Pharmacol* 2002;2:700-7.
89. Jeschke MG, Herndon DN, Ebener C, Barrow RE, Jauch KW. Nutritional intervention high in vitamins, protein, amino acids, and ω 3 fatty acids improves protein metabolism during the hypermetabolic state after thermal injury. *Arch Surg* 2001;136:1301-6.
90. Martinuzzi ALN, Ferraresi E. Inmunonutrición y trauma. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:129-46.
91. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90.
92. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J Nutr Biochem* 1997;8:300-11.
93. Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller Jr JC. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr* 2000;130:1937-45.
94. Hsieh L, Chien S, Huang M, Tseng H, Chang C. Anti-inflammatory and

- anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15:544-50.
95. Rahman A, Wilund K, Fitschen PJ, Jeejeebhoy K, Agarwala R, Drover JW, Mourtzakis M. Elderly persons with ICU-acquired weakness: The potential role for β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2014;38:567-75.
96. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, Frisch DA, Nielson J, Barber A; *et al.* β -Hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2007;62:125-32.
97. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361:1088-97.
98. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: Current thinking and future directions. *Intensive Care Med* 2010; 36:735-49.
99. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A; *et al.* The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1263-8.
100. Palmer TA, Griffiths RD, Jones C. Effect of parenteral L-glutamine on muscle in the very severely ill. *Nutrition* 1996;12:316-20.
101. Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN. Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: Comparison of different types of nutritional support. *Clin Nutr* 2000; 19:101-7.
102. Andrade Hernández MB, Chaug Solórzano MA, Andino Rodríguez FX, Rodríguez Veintimilla D. Sobre las propiedades y los usos de la glutamina en la citorreducción tumoral. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27:430-64.
103. García Arévalo L, Santana Porbén S. Nitrógeno ureico urinario estimado del índice de excreción urea-creatinina construido para una muestra única de orina. *RCAN Rev Cubana Aliment* 2015;25:314-26.
104. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL; *et al.* Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;373(9678):1874-82.
105. Morris PE. Moving our critically ill patients: Mobility barriers and benefits. *Crit Care Clin* 2007;23:1-20.
106. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41: 1543-54.
107. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T; *et al.* Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37:2499-505.
108. Denehy L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017;43:86-90.
109. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, Kundt FS, Huang M, Fischill M, Needham DM. Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit. Systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:766-77.
110. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, King LM, Niessen T, Neufeld KJ; *et al.* The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Critical Care* 2016;20:261-

261. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1433-z>. Fecha de última visita: 18 de Diciembre del 2017.
111. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Muscle strength assessment in critically ill patients with handheld dynamometry: an investigation of reliability, minimal detectable change, and time to peak force generation. *J Crit Care* 2013;28:77-86.
112. Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl): S436-S441.
113. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110:223-34.
114. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, Nanas S. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: A systematic review. *BMC Med* 2013;11:137-137. Disponible en: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-137>. Fecha de última visita: 16 de Diciembre del 2017.
115. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46:731-6.
116. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calc Tissue Int* 2016;98:319-33.
117. Stanojic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:325-31.
118. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. CD004310-CD004310: 2005. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004310.pub2/abstract>. Fecha de última visita: 15 de Diciembre del 2017.
119. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, Chinkes DL, Pierre E, Nguyen TT; *et al.* Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995;222: 283-94.
120. Diaz EC, Herndon DN, Porter C, Sidossis LS, Suman OE, Børsheim E. Effects of pharmacological interventions on muscle protein synthesis and breakdown in recovery from burns. *Burns* 2015;41:649-57.
121. Hammarqvist F, Strömberg C, Vinnars E, Wernerman J. Biosynthetic human growth hormone preserves both muscle protein synthesis and the decrease in muscle-free glutamine, and improves whole-body nitrogen economy after operation. *Ann Surg* 1992;216: 184-91.
122. Gamrin L, Essén P, Hultman E, McNurlan MA, Garlick PJ, Wernerman J. Protein-sparing effect in skeletal muscle of growth hormone treatment in critically ill patients. *Ann Surg* 2000; 231:577-86.
123. Pichard C, Kyle U, Chevolet JC, Jolliet P, Slosman D, Mensi N; *et al.* Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1996;24: 403-13.
124. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
125. Barnoud D. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *Nutr*

- Clin Métab [Paris: France] 2000;14: 169-70.
126. DeLuca HF. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. *Nutr Rev* 1979;37:161-93.
127. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL; *et al.* The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67: 644-50.
128. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D signaling in myogenesis: Potential for treatment of sarcopenia. *Bio Med Res Int* 2014. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/121254/abs/>. Fecha de última visita: 15 de Diciembre del 2017.
129. Rolland Y, Dupuy C, van Kan GA Van, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. *Med Clin N Am* 2011;95:427-38.
130. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21:319-29.
131. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2018;37:1238-46.
132. Reid MB, Li YP. Cytokines and oxidative signalling in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2001;171:225-32.
133. Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx BWJH, Williams GR; *et al.* Antioxidants and physical performance in elderly persons: The Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) Study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:289-94.
134. Meydani M, Evans WJ, Handelman G, Biddle L, Fielding RA, Meydani SN; *et al.* Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol* 1993;264:R992-R998.
135. Molfino A, Amabile MI, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. Novel therapeutic options for cachexia and sarcopenia. *Expert Op Biol Ther* 2016; 16:1239-44.
136. Lee D, Goldberg AL. SIRT1 protein, by blocking the activities of transcription factors FoxO1 and FoxO3, inhibits muscle atrophy and promotes muscle growth. *J Biol Chem* 2013;288:30515-26.
137. Dalton JT, Taylor RP, Mohler ML, Steiner MS. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. *Curr Op Support Palliat Care* 2013;7:345-51.
138. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656.
139. Gualillo O, Lago F, Gómez-Reino J, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: Insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Lett* 2003;552:105-9.
140. Anker MS, Von Haehling S, Springer J, Banach M, Anker SD. Highlights of the mechanistic and therapeutic cachexia and sarcopenia research 2010 to 2012 and their relevance for cardiology. *Int J Cardiol* 2013;162:73-6.