



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE INMUNOSUPRESIÓN,
INFLAMACIÓN Y CATABOLISMO PERSISTENTE
EN PACIENTES CRÓNICOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DRA. ROCÍO MENDOZA CHÁVEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO 2019 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE INMUNOSUPRESIÓN,
INFLAMACIÓN Y CATABOLISMO PERSISTENTE
EN PACIENTES CRÓNICOS CRITICAMENTE ENFERMOS”**

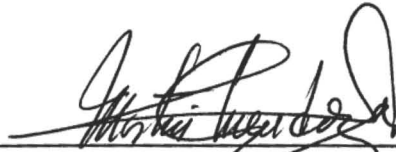
DRA. ROCÍO MENDOZA CHÁVEZ



Residente de Medicina Crítica.

Vo.Bo.

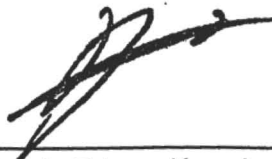
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ



Profesor titular del curso de Especialización
en Medicina Crítica

Vo.Bo.

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ



Director de Educación e Investigación



**SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**

**“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE INMUNOSUPRESIÓN,
INFLAMACIÓN Y CATABOLISMO PERSISTENTE
EN PACIENTES CRÓNICOS CRITICAMENTE ENFERMOS”**

DRA. ROCÍO MENDOZA CHÁVEZ



Residente de Medicina Crítica

Vo.Bo.

DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ



Director de Tesis.

Vo.Bo.

DR. ALFONSO LÓPEZ GONZÁLEZ



Asesor de Tesis.

A mi Madre

Por su apoyo incondicional a lo largo de esta camino y su infinita paciencia

A Nadia y Ricardo

Por ser la luz de cada día.

A mis maestros

Por las grandes enseñanzas

ÍNDICE

1.-Resumen

2.- Introducción.....1

3.- Material y Métodos.....12

4.- Resultados.....16

5.- Discusión.....23

6.- Conclusiones.....27

7.- Recomendaciones.....28

8.- Referencias Bibliográficas.....29

RESUMEN

Los pacientes crónicos críticamente enfermos mantienen un ambiente inflamatorio persistente, inmunidad reducida y consumo progresivo de reservas fisiológicas. Se caracterizan por ingresos hospitalarios con estadías más prolongadas, mayor mortalidad y costos.

Objetivo General: Describir las características del síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente en pacientes críticos crónicamente enfermos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del “Hospital General La Villa”. Con el fin de conocer los aspectos epidemiológicos.

Metodología: Estudio clínico prospectivo, descriptivo y observacional, analítico Se ingresaron 25 pacientes con criterios de PICS acorde a la escala NUTRIC y cuadro clínico de enero- abril 2018. Se realizaron pruebas de estadística descriptiva para variables cualitativas y para cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central. Pruebas inferenciales para contrastar variables cualitativas y para cuantitativas tablas de 2x2 para el cálculo de la Odds Ratio.

Resultados: 25 pacientes cumplieron criterios de PICS, incidencia de 37.9%, la distribución por sexos fue 60% hombres y 40% mujeres. Edad promedio fue 48.8. Los diagnósticos más comunes choque hipovolémico (28%), choque séptico (16%), 68% de los pacientes tenían un riesgo nutricional bajo y el 32% riesgo alto, 84% de los pacientes requirieron algún tipo de soporte el mas común fue ventilación mecánica, Las complicaciones más comunes fueron las infecciosas (80%) principalmente NAVM. La mortalidad fue del 20%.

Conclusiones: los resultados en este estudio no difieren de los reportados en la bibliografía a nivel internacional , el síndrome de PICS se presenta en pacientes con mayor edad, mayor estancia hospitalaria y carencias nutricionales superiores en los que las reservas biológicas no son suficientes para evitar la inmunosupresión

que conlleva y genera el círculo vicioso que finalmente conduce a la muerte no solo dentro de la UCI.

Palabras clave: PICS (Síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente), CCI (Pacientes crónicos críticamente enfermos), UCI (Unidad Cuidados Intensivos)

SUMMARY

Critically ill chronic patients maintain a persistent inflammatory environment, reduced immunity and progressive consumption of physiological reserves. They are characterized by hospital admissions with longer stays, higher mortality and costs.

General Objective: To describe the characteristics of the syndrome of inflammation, immunosuppression and persistent catabolism in critically ill patients hospitalized in the Intensive Care Unit of the "La Villa General Hospital". In order to know the epidemiological aspects.

Methodology: Prospective, descriptive and observational clinical, analytical study. Patients were admitted with PICS criteria according to the NUTRIC score and clinical features from January-April 2018. Descriptive statistics tests were performed for qualitative variables, quantitative measures were used for quantitative central. Inferential tests to compare qualitative variables and for quantitative 2x2 tables for calculating the Odds Ratio.

Results: 25 patients met criteria of PICS, incidence of 37.9%, the distribution by sex was 60% men and 40% women. Average age was 48.8. The most common diagnoses hypovolemic shock (28%), septic shock (16%), 68% of patients had a low nutritional risk and 32% high risk, 84% of patients required some kind of support the most common was ventilation Mechanical, The most common complications were infectious (80%) mainly VAP. The mortality was 20%.

Conclusions: the results in this study do not differ from those reported in the literature at the international level, the syndrome of PICS is presented in patients with older age, longer hospital stay and higher nutritional deficiencies in which biological reserves are not sufficient to avoid immunosuppression that leads to and generates the vicious circle that ultimately leads to death not only within the ICU.

Key words: PICS (Syndrome of inflammation, immunosuppression and persistent catabolism), CCI (Critically ill chronically ill patients), ICU (Intensive Care Unit

LISTA DE ABREVIATURAS

CCI	Pacientes crónicos críticamente enfermos.
AMV	Apoyo mecánico ventilatorio.
PICS	Síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente.
NUTRIC SCORE	Puntuación de Riesgo de Nutrición Canadiense en Enfermos Críticos.
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ICUAW	Inflamación, Hiperglucemia, Inmovilidad, disfunción multiorgánica
IL-6	Interleucina 6
UCI	Unidad Cuidados Intensivos
EVC	Enfermedad Vascul ar Cerebral
IH	Insuficiencia Hepática
GI	Gastrointestinal
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
HD	Hemodiálisis
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
TCE	Traumatismo craneoencefálico
SEDESA	Secretaría de Salud
EIH	Estancia intrahospitalaria

2. INTRODUCCIÓN.

MARCO TEÓRICO

En 1930, David Paton Cuthbertson describió 3 fases sucesivas en la respuesta metabólica del paciente crítico. La fase EBB es la inicial y se reduce el metabolismo basal. La segunda es la de hipercatabolismo caracterizado por catabolismo proteico que reduce la reserva muscular de glutamina y aminoácidos. La tercera fase es la anabólica donde se produce reconstrucción de masa muscular y progresión a la homeostasis ¹.

El componente neuroendocrino comienza en segundos o minutos del estrés, activando el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis. Los componentes inflamatorios / inmunes se activan en cuestión de días y conducen a la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 y la interleucina-6 ².

Las adipocinas como la leptina, la resistina y la adiponectina contribuyen potencialmente a la respuesta metabólica a los estresores, además, los niveles de la hormona grelina del tracto GI se reducen y los niveles de colecistoquinina y péptido Y aumentan. La activación de estas vías finalmente conduce a un catabolismo descontrolado, resistencia a la insulina, un mayor gasto de energía y el uso de sustratos de energía.

El catabolismo descontrolado conduce a un déficit de calorías acumulativo. Un balance energético acumulativo negativo se ha asociado con la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal, necesidad de cirugía y úlceras por presión ³.

La administración de nutrientes exógenos a través de las rutas enteral o parenteral puede proporcionar calorías suficientes, micronutrientes y antioxidantes para la reposición de energía del sustrato y el mantenimiento del equilibrio calórico diario. Además, la suplementación proteica puede restaurar las reservas de proteínas y preservar la masa corporal magra ².

EPIDEMIOLOGÍA

Gracias a los avances médicos en los últimos tiempos ha aumentado el número de pacientes que sobreviven en la UCI. A principios de la década de 1980, su incidencia había aumentado dramáticamente y se convirtió en la causa principal de muertes por UCI tardías y estancias de UCI prolongadas ⁴.

Estos pacientes tienen una transición de la enfermedad crítica a un estado crónico. Los pacientes con enfermedades críticas crónicas generalmente tienen una dependencia prolongada de algún tipo de soporte vital. La prevalencia de este síndrome oscila entre 5 y 20% de pacientes ingresados en la UCI. Esta amplia variación se puede explicar por la falta de consenso en el criterio diagnóstico. Los pacientes con CCI dependen con frecuencia de un soporte de ventilación prolongado y un período de tres semanas o más en VM o la necesidad de traqueostomía. La duración del soporte ventilatorio ha sido el marcador más importante del síndrome sin embargo se han propuesto diferentes períodos de ventilación mecánica. Un marco de tiempo de dos semanas es tan eficiente como el de un período de tres semanas para identificar esta población, aunque los plazos más cortos (cuatro y siete días) también se han propuesto ⁵.

Los pacientes Crónicos Críticamente enfermos son aquellos que mantienen un ambiente inflamatorio persistente; humoral, hormonal y trastornos neuromusculares con inmunidad reducida y consumo progresivo de reservas fisiológicas.

PICS: un acrónimo que significa inflamación persistente, inmunosupresión y síndrome de catabolismo, se ha utilizado recientemente para definir este escenario. En este contexto, CCI puede ser definido como una sobrecarga alostática en pacientes más severos. La alostasis (carga alostática) comprende las modificaciones orgánicas que aseguran la estabilidad en situaciones adversas (privación de alimento, inflamación, etc.) para apoyar la nueva homeostasis.

La sobrecarga alostatica es el resultado de agresiones persistentes y se puede subdividir en tipo 1 (deprivación) y tipo 2 (exceso). La sobrecarga alostática tipo 1 puede ocurrir durante períodos prolongados de gasto de energía, excediendo el consumo de energía real ⁶.

No existe una asociación clara entre la edad y/o la enfermedad crónica previa y la inflamación crónica persistente aunque una vez que se caracteriza la transición de un estado crítico a un estado crónico, los ancianos tienden a tener mayores tasas de mortalidad. Es difícil caracterizar la transición a este período diferente de enfermedad grave. Sin embargo, la asociación simultánea de algunas variables, como la sepsis en el momento del ingreso a la UCI, la necesidad de soporte ventilatorio invasivo, los cambios mentales, el sobrepeso y la nutrición insuficiente en la fase aguda, se asociaron con la cronicidad ⁸.

FISIOPATOLOGÍA:

A diferencia de las enfermedades críticas con evolución aguda, la persistencia del ambiente inflamatorio en pacientes con PICS induce cambios en el eje hipotalámico-pituitario y suprarrenal en forma de cambios en los niveles séricos de cortisol, renina, angiotensina y aldosterona. Este ambiente induce alteraciones en las proteínas y metabolismo óseo, composición corporal y tono vascular. Como resultado de estos cambios, hay retención de líquidos, vasoconstricción de la piel y ulceraciones, la pérdida muscular, el edema causa debilidad y dependencia del apoyo ventilatorio. Los pacientes críticos crónicos absorben más del 60% de los costos en UCI ³.

En un estudio realizado en 68 pacientes admitidos del 2008-2013, 20 pacientes en el grupo de PICS y 48 pacientes en el grupo de No PICS: se detectaron que los niveles bajos de albumina al ingreso hospitalario se identificaron como un factor de riesgo en pacientes con trauma severo. La estancia en UCI de los pacientes con PICS fue más prolongada que en los pacientes sin PICS pero no hubo diferencia

significativa en la mortalidad entre los 2 grupos ².

Los pacientes con enfermedad crítica persistente corren el riesgo de nuevas infecciones durante la hospitalización debido a la barrera cutánea rota (úlceras por presión, drenajes y/o catéteres), inmunodeficiencia debido al consumo progresivo de reservas biológicas y al compartir un ambiente habitado por microorganismos virulentos resistentes a la mayoría de los antibióticos.

Los pacientes con PICS tienen alteraciones en los pulsos hormonales (hormona del crecimiento y/o hormonas adrenal y tiroidea) e incluso pueden desarrollar hipogonadismo y atrofia muscular, resistencia a la insulina y esteatosis hepática, afecciones que resultan de este ambiente infamatorio.

Son particularmente vulnerables a la hiperglucemia inducida por la nutrición parenteral y la hipoglucemia inducida por insulina intravenosa. La mayoría de estos pacientes tiene úlceras por presión y recibe múltiples transfusiones de sangre. Los trastornos neuropsiquiátricos son comunes, especialmente la depresión, la pérdida de memoria y los cambios en la cognición. Entre los sobrevivientes, la depresión y la capacidad cognitiva reducida tienden a persistir después del alta³.

Un componente importante en este proceso es la autofagia, descrita por primera vez en la década de 1970, es un proceso lisosomal capaz de eliminar organelos dañados, proteínas desplegadas, microorganismos y reservas excesivas de grasa o carbohidratos. El proceso se ha descrito como un sistema de control de calidad y puede desempeñar un papel en la inmunidad, la inflamación y la infección.

La autofagia está regulada por factores estimulantes como la inanición, el estrés oxidativo, el glucagón y la glutamina, y por afecciones inhibitorias como la alimentación, la secreción de insulina, la hiperglucemia y el suministro de un exceso de nutrientes. Tanto la autofagia reducida como la excesiva se asocian con la muerte celular y los resultados adversos, por lo que es importante identificar su

interacción con otros procesos fisiológicos lo cual determinará el resultado del paciente durante su evolución clínica ².

DIAGNÓSTICO

La enfermedad crítica crónica no tiene manifestaciones patognomónicas. Definiciones similares para diferentes contextos contribuyen a la confusión. Los intensivistas no están entrenados para considerar la CCI como un posible resultado para los pacientes ingresados en la UCI ³.

Las herramientas tradicionales de evaluación de la nutrición, como las pruebas de albúmina y prealbúmina, no están validadas en la atención crítica para la predicción del riesgo nutricional. Un paciente desnutrido identificado por estas variables clásicas debería recibir apoyo nutricional. Sin embargo, el objetivo de los pacientes de UCI bien alimentados es prevenir la desnutrición. Por lo tanto, para los pacientes bien alimentados, es el estrés metabólico lo que impulsa la indicación de apoyo nutricional ².

Actualmente se ha utilizado la escala Riesgo de Nutrición Canadiense en la puntuación de Enfermos Críticos (NUTRIC) la cual se utilizará en este protocolo para identificar pacientes en riesgo nutricional ⁸.

Esta escala fue desarrollada por Heyland y cols. Los cuales identificaron 6 variables asociadas con el riesgo nutricional: edad, puntaje de (APACHE II) y (SOFA), número de comorbilidades, estancia hospitalaria antes de la UCI y nivel de interleucina-6 (IL-6), NUTRIC solo tiene en cuenta variables asociadas con un alto grado de severidad de las enfermedades. Una debilidad del puntaje NUTRIC es su falta de un criterio de tiempo de exposición. El soporte nutricional sería más beneficioso para aquellos pacientes que están expuestos a un alto grado de metabolismo de estrés durante un período prolongado de tiempo ².

TRATAMIENTO

No existe un protocolo para el manejo de estos pacientes, quizá el mejor enfoque a nuestra disposición es organizar una terapia multidisciplinaria temprana adecuada para pacientes graves críticamente enfermos después del ingreso con el objetivo de reducir el tiempo de administración de antibióticos y nutrición, reanimación hemodinámica y ventilación con parámetros bajos y considerar la traqueostomía temprana (diez días de VM) como parte del protocolo de destete ventilatorio³.

La nutrición es el manejo clave para los pacientes con PICS. Los pacientes deben ser alimentados, preferentemente a través de la vía enteral, para evitar una ingesta calórica inapropiada: alta o baja.

Las fórmulas poliméricas deben probarse primero, con el uso de fórmulas semi-elementales consideradas en casos de disfunción intestinal. La calorimetría indirecta es el estándar de oro para guiar la ingesta de calorías pero esta tecnología no está disponible en la mayoría de las UCI¹⁰.

Las ecuaciones predictivas se pueden usar para calcular el gasto de energía, pero hay que tener en cuenta que estos métodos no se han validado y que los resultados a menudo son inconsistentes.

Ha sido ampliamente utilizado ajustar la ingesta de calorías al peso del paciente, la cantidad recomendada a menudo varía de 20 a 25 kcal/kg/día, con altos niveles de proteína (>1,2g/kg/día) rica en vitaminas y oligoelementos.

Un tercio de todos los pacientes sufren de diarrea, la cual se debe tratar con la adición de fibra soluble (15 a 20 g/día) y probióticos. La disfunción muscular es una de las disfunciones más fácilmente perceptibles en pacientes con PICS, más precisamente, la condición se llama debilidad adquirida en la UCI (ICUAW), y es

un marcador importante de PICS. ICUAW resulta de inflamación, hiperglucemia, inmovilidad, disfunción multiorgánica y posiblemente algunos medicamentos (esteroides, sedantes, bloqueadores neuromusculares).

Los pacientes sufren una pérdida proximal y simétrica de la fuerza muscular asociada a cambios en la electromiografía (fibrilación generalizada y ondas agudas positivas, amplitud disminuida de los potenciales evocados del músculo con estudios de conducción relativamente normales)³.

No hay recomendaciones específicas para transfusiones de células sanguíneas en pacientes con CCI. Esta terapia generalmente está indicada por el inicio clínico del síndrome anémico o niveles muy bajos de hemoglobina (<7-9 g/dl).

Los pacientes transfundidos repetidamente tienen un mayor riesgo de complicaciones de la terapia sanguínea (infección y lesión pulmonar aguda). Finalmente, se recomienda el apoyo psicológico y la administración de antidepresivos/antipsicóticos para el tratamiento de la depresión u otros cambios mentales ¹¹.

PRONÓSTICO.

Los pacientes con PICS se caracterizan por ingresos hospitalarios con estadías más prolongadas, mayores tasas de mortalidad y mayores costos. En el estudio observacional de cohortes de 2013 mostró una tasa de mortalidad del 32% en la UCI, mientras que en el hospital en general alcanzó el 56% ³.

La mortalidad hospitalaria fue incluso mayor (65%) entre los sobrevivientes dados de alta del hospital, los resultados no cambian significativamente. La mortalidad de seis a doce meses después del alta varió de 40 a 67% y fue incluso mayor (74%) para los pacientes que fueron dados de alta del hospital pero que necesitaron algún tipo de soporte ventilatorio en el hogar¹¹.

Los pacientes mayores de 65 años que también tenían capacidad funcional deteriorada, tenían una tasa de mortalidad del 95% después de un año.

En un estudio de Carson et al, siguieron a los pacientes con PICS que fueron dados de alta del hospital durante cinco años y encontraron una tasa de mortalidad del 80% durante este período ³.

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE PICS.

Actualmente los médicos intensivistas están familiarizados con las tecnologías y retos de la medicina crítica contemporánea, sin embargo deben detectar los resultados inesperados en respuesta a estas terapéuticas. Los pacientes que desarrollan este síndrome presentan mal pronóstico por lo que creamos “víctimas de la terapia intensiva” ¹⁷.

Para disminuir la incidencia de PICS se deberán crear protocolos de manejo.

Una recomendación es: “menos es más” (estrategias ventilatorias menos agresivas, menor tiempo y dosis de sedación, menor aporte hídrico). Dado que no se cuenta con terapias específicas ¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Gracias a los avances tecnológicos que permiten dar soporte en la disfunción orgánica múltiple se incrementan los rangos de supervivencia en los pacientes críticos; sin embargo, persisten con disfunción orgánica y permanecen con inflamación por largos periodos de tiempo requiriendo hospitalización prolongada.

Estos pacientes críticamente enfermos tienen estancias mínimas de ocho días en una o más de las siguientes condiciones: ventilación mecánica, traqueostomía, trauma de cráneo, sepsis y eventos vasculares cerebrales y absorben hasta el 60% de los costos dentro de la UCI.

El costo total se estima en \$19,990,420 en países desarrollados y se presume que es el doble del costo promedio de estancia en pacientes no crónicos.

Es importante mencionar que de los pacientes que sobreviven a este síndrome al egreso hospitalario tienen capacidad residual funcional disminuida e importantes secuelas a nivel psicomotriz y aun después del egreso hospitalario presentan una tasa de mortalidad mayor al 60% en el primer año.

En nuestro país no se han realizado estudios que determinen la incidencia de pacientes críticamente enfermos y que posteriormente desarrollan PICS.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación

¿Cuáles serán los aspectos epidemiológicos del Síndrome de Inmunosupresión, Inflamación y Catabolismo persistente en el paciente críticamente enfermo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General La Villa de la CDMX durante el periodo comprendido del 1 de enero del 2018 al 30 de abril del 2018?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes que presentan PICS se caracterizan por estancias prolongadas, incremento en la mortalidad y costo/paciente por lo que es de vital relevancia conocer la incidencia, la mortalidad y patologías asociadas que se presentan más frecuente.

La realización de este estudio fue factible ya que una gran parte de la población de pacientes que ingresaron presentan traumatismos severos lo cual condiciona estancias prolongadas, en promedio quince días y múltiples comorbilidades desencadenadas por ello.

Fue viable ya que es observacional y no requirió la realización de estudios especiales mas allá de los recursos con los que cuenta esta unidad hospitalaria para la identificación de pacientes con PICS.

No se han realizado estudios previos para identificar a esta población de pacientes en la unidad hospitalaria.

No presentó vulnerabilidad debido a que fue de tipo observacional y no requiere estudios especiales con los que no se cuente dentro de la unidad para determinar la población con PICS.

Por lo que es importante conocer la frecuencia de presentación de estos pacientes en la UCI y conocer la magnitud de esta patología dentro de la misma puesto que de esta forma se podrían realizar propuestas para preservar la salud del paciente, prestar una atención médica segura y de calidad, así como disminuir costos en tratamiento y estancia hospitalaria.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir los aspectos epidemiológicos del Síndrome de inmunosupresión, inflamación y catabolismo persistente en pacientes crónicos críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos.

ESPECÍFICOS

- Identificar a los pacientes crónicos críticamente enfermos que cumplan criterios de PICS

- Medir el NUTRIC SCORE de los pacientes con diagnóstico de PICS.

- Identificar el grupo etario en el que se presente más frecuentemente.

- Identificar el sexo más afectado.

- Conocer las patologías al ingreso del paciente más comúnmente relacionadas a PICS.

- Conocer las infecciones que se presentan en estos pacientes más comúnmente.

- Determinar la relación días de estancia hospitalaria en pacientes que presentan PICS.

- Determinar la mortalidad dentro de la UCI de los pacientes que presenten PICS.

- Identificar el soporte vital que requiere el paciente con diagnóstico de PICS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Área de Investigación clínica

Diseño de estudio: Observacional, prospectivo, transversal, descriptivo-analítico

UNIVERSO Y MUESTRA

Tipo: Finito

Se considera como universo a todos los pacientes que ingresaron a la UCI y se seleccionaron aquellos con estancia mayor a 7 días y que de acuerdo a los criterios clínicos y acorde a escala Nutric presenten Síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente en el Hospital General “La Villa” en el periodo comprendido del 1 de enero 2018 al 30 de abril del 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos que se encuentren hospitalizados en el servicio de UCI con estancia mayor a 7 días

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes con estancia menor a 7 días en la Unidad de Cuidados Intensivos
Pacientes con estancia mayor a 7 días en otro servicio diferente a UCI

DISEÑO DE MUESTRA: Censo.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Paciente crítico agudo	Dependiente	Paciente que padece una enfermedad aguda o reagudización de una crónica y expresa la máxima respuesta orgánica ante la agresión y requiere algún soporte multisistémico	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Paciente crónico críticamente enfermo	Dependiente	Paciente con estancia mayor a 7 días en UCI que requiere soporte multisistémico	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Infecciones adquiridas durante la hospitalización	Independiente	Diagnóstico de acuerdo a cuadro clínico evidencia radiográfica, reporte de laboratorio y cultivos, compatible con proceso infeccioso	Cualitativa nominal	Presente Ausente
ESCALA NUTRIC 2006	Independiente	Medición para valorar el riesgo de los pacientes críticamente enfermos que desarrollan eventos adversos y pueden ser modificados con terapia nutricional	Cualitativa ordinal	Se basa en 6 variables : Edad, APACHE II, SOFA , NUMERO DE COMORBILIDADES, DÍAS HOSPITALIZACIÓN 0 a 4: bajo riesgo nutricional 6 a 10: alto riesgo nutricional)beneficio de terapia nutricional intensa)
Días de ventilación mecánica	Independiente	Tiempo transcurrido desde el momento de intubación hasta el momento de la realización de extubación medido en días	Cuantitativa continua	Días
Días de estancia hospitalaria en UCI	Independiente	Tiempo transcurrido en días desde el momento de ingreso a Medicina Crítica hasta su egreso o defunción	Cuantitativa discontinua	Días
Edad	Control	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde la fecha de su nacimiento hasta el momento del estudio, medido en años cumplidos	Cualitativa ordinal	18-33años 34-49años 50- 65 años 66- 81 años >82 años
Sexo	Control	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer

RECOLECCIÓN DE DATOS.



Secretaría de Salud de la Ciudad de México
 Hospital General La Villa
FORMATO DE PACIENTES CON ESTANCIA PROLONGADA EN UCI

Ficha de identificación

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____

Sexo: _____ Edad: _____

Antecedentes personales: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Infecciones Adquiridas: _____

APACHE II: _____ SOFA: _____

NUTRIC SCORE : _____

Días de hospitalización: _____

Motivo de egreso: DEFUNCION _____ MEJORIA _____

Nutric-Score

Variable	Rango	Puntaje
Edad	<50	0
	50 - <75	1
	>75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	>10	2
Número de Comorbilidades	0-3	0
	>3	1
Días de estancia hospitalaria previa al ingreso a UCI	0 - <3	0
	>3	1
S-G	0 - <400	0
	> 400	1
Puntaje total		

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
 HOSPITAL GENERAL LA VILLA

PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Mediante técnica de observación sin manipulación de las variables estudiadas. Se diseño un instrumento de recolección de información en base a los objetivos de investigación donde se asentaron las variables previamente descritas.

Se utilizaron los scores pronósticos de mortalidad: SOFA, APACHE II y NUTRIC (2006). Se realiza análisis estadístico descriptivo con medidas de resumen mediante el programa S.P.S.S. v 22.0 se capturó la base de datos recabada del instrumento de recolección.

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva para variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Para variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar como medidas de tendencia central.

Como pruebas inferenciales para contrastar variables cualitativas se utilizo Chi-cuadrada (χ^2) y para variables cuantitativas, considerando significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas de 2x2 para el calculo de la Odds Ratio.

ASPECTOS ÉTICOS

En base al Artículo 17 de la Ley General de Salud la presente investigación no presenta riesgo.

En base a Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los particular: DOF 05-07-2010

Artículo 10.- No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales cuando: FRACCIÓN VI: Sean indispensables para la atención médica, la prevención, el diagnóstico, la prestación de asistencia sanitaria, los tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios, mientras el titular no esté en condiciones de otorgar el consentimiento, en los términos que establece la Ley

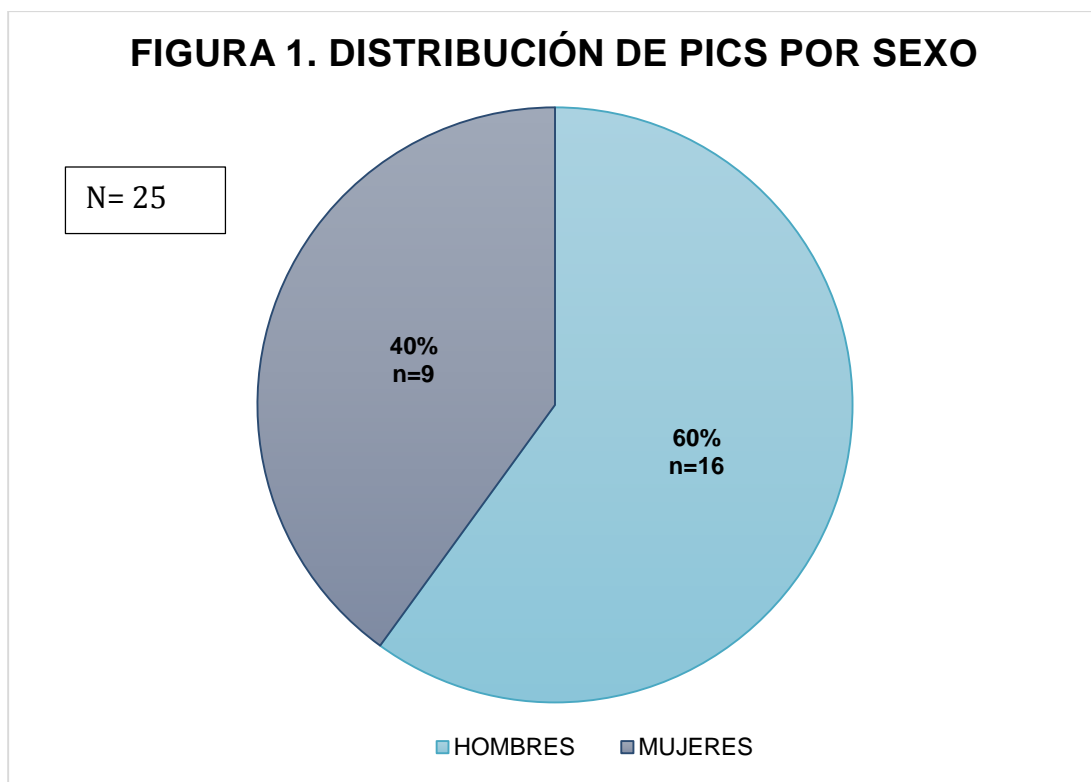
General de Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables y que dicho tratamiento de datos se realice por una persona sujeta al secreto profesional u obligación equivalente, o Se dicte resolución de autoridad competente.

4. RESULTADOS.

Durante el periodo Enero-Abril de 2018, ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCI) del “Hospital General La Villa” un total de 66 pacientes con distintos diagnósticos. De estos; 41 pacientes no cumplieron con el criterio de PICS (62.1%) y 25 pacientes cumplieron criterios de síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente (PICS), lo que representa una incidencia de 37.9% entre los pacientes ingresados a la UCI.

Distribución por sexo en pacientes con PICS.-

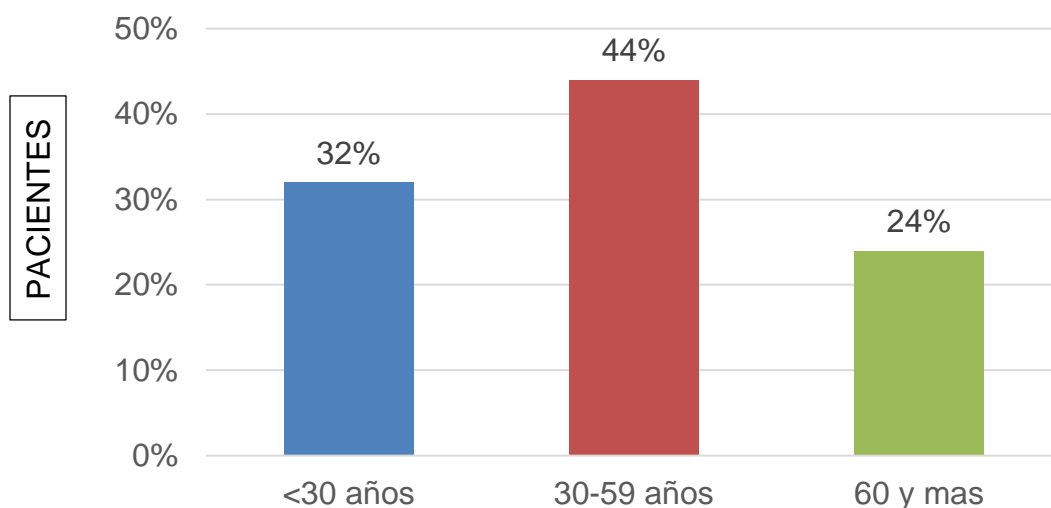
En cuanto a la distribución por sexos el 60%(n=16) de los pacientes son de sexo masculino y 40% pertenecen al sexo femenino.(n=9)



Asociación por grupos de edad y PICS

La edad promedio de los pacientes con PICS fue de 48.8 +/- 22.2 años (rango 16-93 años). En la distribución por grupos de edad el 32% (n=8) de los pacientes eran menores de 30 años, el 44% (n=11) tenían entre 30 y 59 años y el 24% (n=6) eran de 60 o más años (Figura 2)

Figura 2. Distribución de los pacientes con PICS por grupos de edad.



Comorbilidades de los pacientes con PICS

Las comorbilidades de los pacientes con PICS fueron hipertensión arterial sistémica en el 20%(n=5) y diabetes mellitus en el 20%(n=5). Tuvieron otra comorbilidad 7 pacientes que representaron el 28% y el 48% no tuvieron comorbilidad alguna (Tabla 1).

Tabla 1. Comorbilidades de los pacientes con PICS.		
Comorbilidad	n	Porcentaje%
Diabetes mellitus	5	20.0
Hipertensión arterial	5	20.0
Obesidad mórbida	2	8.0
Insuficiencia cardíaca	1	4.0
Fibrilación auricular	1	4.0
IVU	1	4.0
Insuficiencia hepática	1	4.0
Dislipidemia mixta	1	4.0
Ninguna	12	48.0

Diagnóstico de ingreso de los pacientes con PICS

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes se presentan en la Tabla 2. Los diagnósticos más comunes fueron: choque hipovolémico (28%), choque séptico (16%), traumatismo cráneo-encefálico (12%) y Asma/EPOC (12%). Otros diagnósticos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos de ingreso a UCI de los pacientes con PICS.		
Diagnóstico	<i>n</i>	Porcentaje, %
Choque hipovolémico	7	28.0
Choque séptico	4	16.0
Otro tipo de choque	2	8.0
TCE	3	12.0
Asma/EPOC	3	12.0
Cetoacidosis diabética	2	8.0
Preeclampsia/Eclampsia	2	8.0
Pancreatitis Baltazar C	1	4.0
Hemorragia talámica	1	4.0

Características clínicas de los pacientes con PICS al ingreso.

La estancia hospitalaria promedio de los pacientes, el Nutric Score, el puntaje SOFA y APACHE se presentan en la Tabla 3. El 68% de los pacientes tenían un riesgo nutricional bajo y el 32% un riesgo nutricional alto (Figura 3).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con PICS.		
	Media	Mínimo-máximo
Edad (años)	48.8±22.2	16-93
Estancia hospitalaria (días)	15.1±8.0	7-35
Nutric Score (puntos)	3.8±1.7	0-8
SOFA (puntos)	10.3±4.5	2-19
APACHE (puntos)	19.5±7.0	8-32

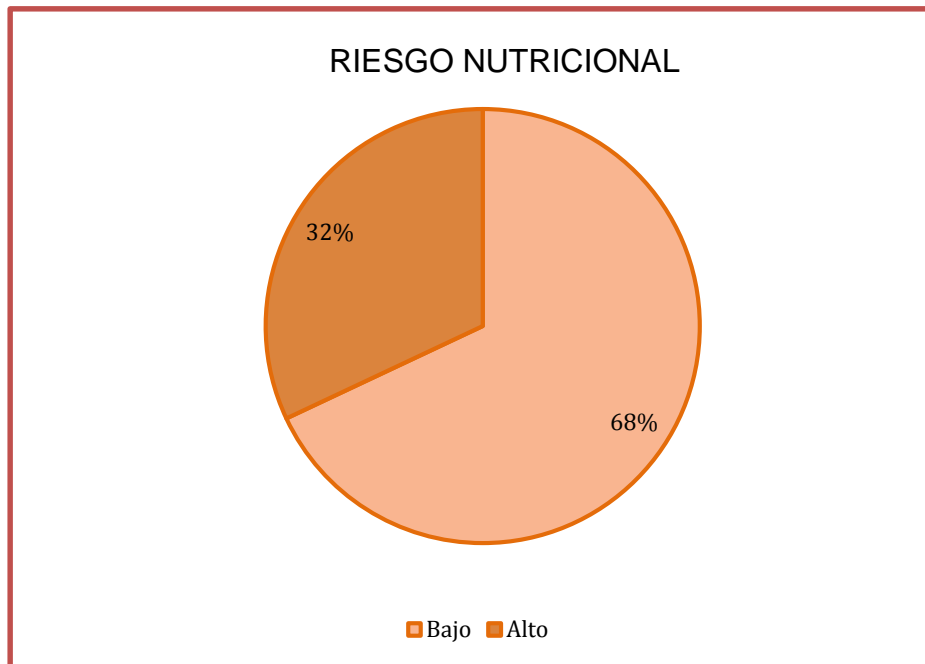


Figura 3. Riesgo nutricional de los pacientes con PICS.

Con base a los puntajes de las escalas SOFA y APACHE II se clasificó la mortalidad pronosticada (Figuras 4 y 5). El 64% de los pacientes tuvieron una mortalidad pronosticada superior a 40% por SOFA y el 68% tuvieron una mortalidad pronosticada por APACHE II superior a 36.7%.

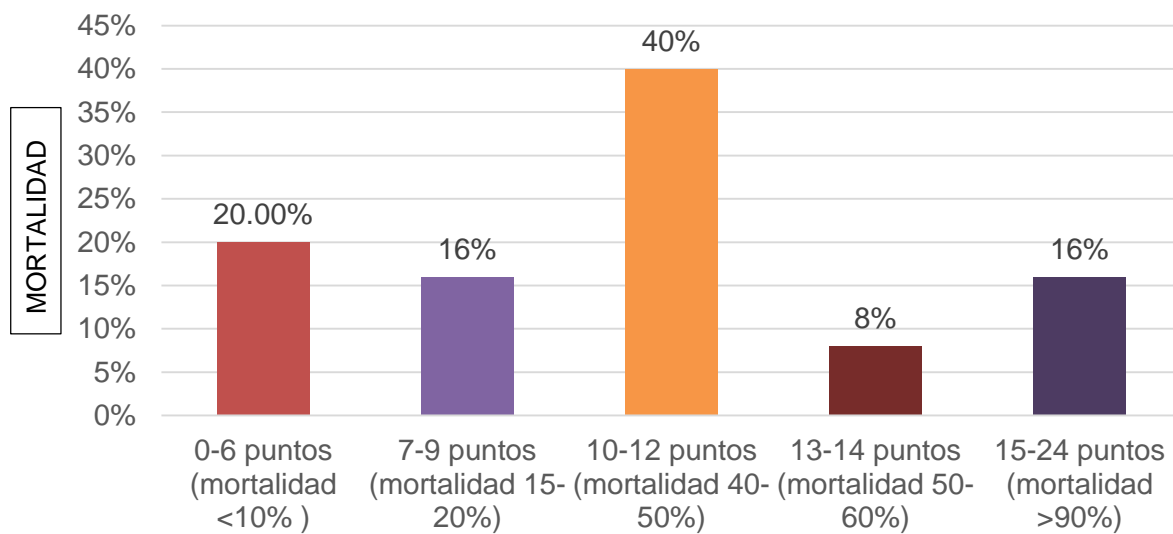


Figura 4. Distribución de los pacientes con PICS según la mortalidad pronosticada con SOFA.

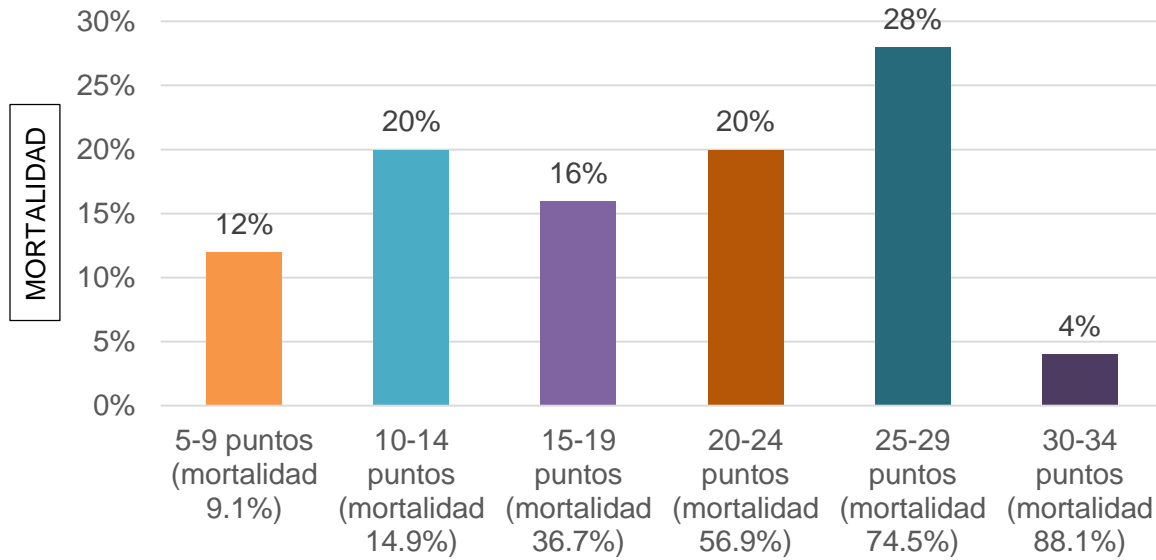


Figura 5. Distribución de los pacientes con PICS según la mortalidad pronosticada con APACHE II.

Soporte requerido por pacientes con PICS

El 84% de los pacientes requirieron algún tipo de soporte durante su estancia en UCI. El 68%(n=17) requirieron ventilación mecánica, el 28%(n=7) traqueostomía y el 4%(n=1) diálisis (Figura 6). Solamente el 16% (n=4) de los pacientes no requirieron algún tipo de soporte.

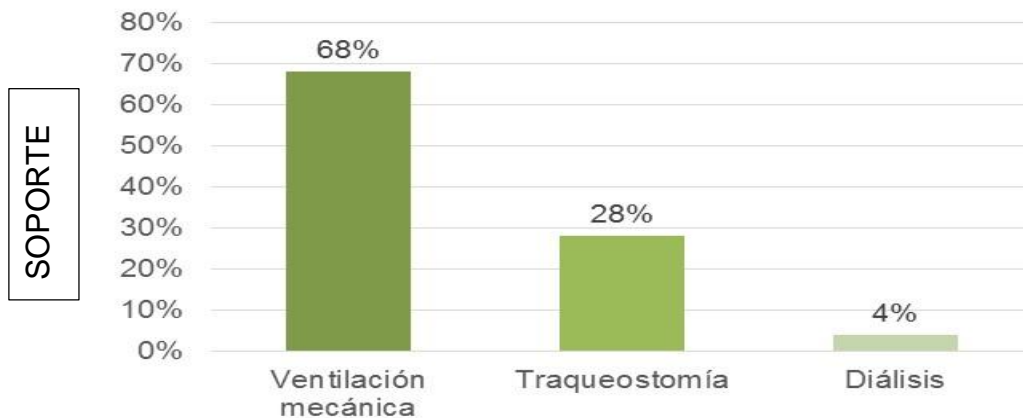


Figura 6. Soporte requerido por los pacientes con PICS.

Complicaciones y mortalidad en los pacientes con PICS

Las complicaciones más comunes entre los pacientes con PICS fueron las infecciosas (80%). La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVМ) por mucho fue la más frecuente (Tabla 4).

La lesión renal aguda (LRA) se presentó en 16% (n=4) de los pacientes, el SIRA en 4%(n=1) y la mortalidad en 20% de los pacientes (n=5). Solo 3 paciente no presentaron complicaciones adicionales a su padecimiento.

Tabla 4. Complicaciones y mortalidad de los pacientes con PICS.		
Diagnóstico	n	Porcentaje,%
Infecciones	20	80
NAVМ	17	68
IVU	3	12
Mortalidad	5	20.0
LRA	4	16.0
SIRA	1	4.0
Ninguna	3	12.0

Predictores de mortalidad en los pacientes con PICS

Se compararon las características de pacientes que fallecieron y sobrevivieron, y se calculó el OR para mortalidad para cada característica dicotómica, no encontrándose ninguna asociada a mortalidad (Tabla 5).

Tabla 5. Factores asociados a mortalidad en pacientes con PICS				
Características	Muertos (n=5)	Sobrevivientes (n=20)	OR(IC95%)	Valor de p
Género				
Masculino	4(80.0)	11(57.9)	2.9(0.3-31.2) *	0.615
Femenino	1(20.0)	8(42.1)		
Comorbilidades				
HTA	1(20.0)	4(21.1)	1.0 (0.1-10.9)	1.000
DM	0(0.0)	5(26.3)	0.3(0.0-7.1)	0.316
Cualquiera	4(80.0)	9(47.4)	4.4(0.4-47.5)	0.327

Soporte				
Ninguno	0(0.0)	4(21.0)	0.4(0.0-8.9)	0.573
VM	3(60.0)	13(68.4)	0.7(0.1-5.3)	1.000
Traqueostomía	2(40.0)	5(26.3)	1.9(0.2-14.6)	0.608
Hemodiálisis	1(20.0)	0(0.0)	11.2(0.4-314.3)	0.208
Infecciones				
NAVM	2(40.0)	14(73.7)	0.2(0.3-1.9)	0.289
IVU	0(0.0)	3(15.8)	11.2(0.4-314.3)	0.578
Otras complicaciones				
SIRA	1(20.0)	0(0.0)	11.2(0.4-314.3)	0.208
LRA	1(20.0)	3(1.8)	0.5(0.0-11.9)	0.578

Características asociadas a mortalidad

Los pacientes que fallecieron tuvieron significativamente mayor Nutric-Score, mayor puntaje SOFA y mayor puntaje APACHE II mayor edad y a mayor tiempo de estancia hospitalaria. (Tabla 6).

Tabla 6. Otras características clínicas asociadas a mortalidad en pacientes con PICS

Características	Muertos (n=5)	Sobrevivientes (n=20)	Valor de p
Edad (años)	59.6±27.4	43.4±20.1	0.150
Estancia hospitalaria (días)	17.6±11.7	14.4±7.3	0.454
Nutric Score (puntos)	5.2±1.9	3.4±1.6	0.037
SOFA (puntos)	14.6±3.2	9.1±4.2	0.015
APACHE II (puntos)	25.6±5.0	17.5±6.4	0.017

5. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos durante estudio muestran lo siguiente:

En una muestra total de 66 pacientes que se ingresaron durante el periodo comprendido entre los meses de enero- abril 2018 con patologías diversas de las cuales predomina el choque (séptico y hemorrágico); 25 pacientes tuvieron una estancia de 7 o más días y cumplieron criterios de PICS, lo que representa una incidencia de 37.9% entre los pacientes ingresados.

Dentro del estudio realizado en esta unidad la distribución por sexos fue el 60% hombres (n) y 40% (n) mujeres. Como observamos, la edad promedio de los pacientes con PICS fue 48.8 ± 22.2 años (rango de edad en años: 16-93). En la distribución por grupos de edad, el 32%(n=8) de los pacientes eran menores de 30 años, el 44%(n=11) tenían entre 30 y 59 años y el 24%(n=6) eran de 60 o más años. La media fue de 48.8 años y la estancia intrahospitalaria de 15 días.

En un estudio similar como el de Stortz.J¹² el cual fue prospectivo incluyó 147 pacientes con patología como trauma y choque séptico reportó que la mayoría de pacientes (60%) eran hombres con edad promedio de 60 años, el 70% presentaban comorbilidades. Como ha sido documentado, el síndrome de PICS no presenta correlación directa con el sexo, ni predominio de grupo etario¹²

En este estudio las patologías con las que ingresaron los pacientes fueron heterogéneas sin embargo predominó con un 28% el choque hipovolémico (n=7) y en segundo lugar el choque séptico con 16% (n=4).

Dentro de las comorbilidades mas comúnmente encontradas fueron: DM2 e HAS con 20% lo cual prevalece en pacientes de mayor edad .

La mayoría de los pacientes no presentaba comorbilidades, en el 48% de la población estudiada (n=12).

Como se puede observar, los pacientes se encuentran en grupos de mediana edad, ingresaron la mayoría de ellos sin comorbilidades previas, cursaron con estado de Choque con predominio del hipovolémico.

Es importante mencionar que en esta Unidad Hospitalaria los padecimientos más comunes que ingresan a la UCI son secundarios al trauma lo cual correlaciona con la presentación de choque hipovolémico y séptico como patologías de ingreso .

Se ha visto que dentro del sustrato fisiopatológico el síndrome de PICS se presenta en pacientes con eventos agudos (trauma/ sepsis) lo que genera un ambiente inflamatorio que predispone a presentar un segundo golpe (infecciones) perpetuando así el proceso inflamatorio condicionando adaptación inmunológica¹². Lo cual explica lo observado en la literatura internacional y en este estudio.

En cuanto a la distribución de PICS por edad se observa en que se presentó en pacientes de 30 a 59 años en los cuales la estancia promedio fue de 15 días(+/- 8) como se ha reportado en la literatura, la estancia máxima fue de 35 días y la mínima de 7 días .

No existe una asociación clara entre la edad y/o la enfermedad crónica previa y la inflamación crónica persistente aunque una vez que se caracteriza la transición de un estado crítico a un estado crónico, los ancianos tienden a tener mayores tasas de mortalidad como se observa también en este estudio.

Se encontró que el 84% de estos pacientes requirieron algún tipo de soporte durante su estancia , de estos el 68% (n=17) requirió ventilación mecánica y en el 28% de ellos la asistencia fue mayor a 10 días por lo que se les realizó traqueostomía, en tercer lugar se encuentra la hemodiálisis únicamente en un paciente que no presentó reversión de la lesión renal aguda.

Como es de esperarse los pacientes con PICS requieren soporte en algunos órganos y sistemas.

En esta unidad hospitalaria únicamente se cuenta con soporte a nivel pulmonar mediante ventilación mecánica, por lo que no se reporta uso de otros dispositivos como ECMO.

Las complicaciones en estos pacientes principalmente fueron las infecciosas 80% siendo la más frecuente la NAVM con un 68% (n=17), en segundo lugar la infección de vías urinarias 12% (n=3). Otras complicaciones observadas fueron SIRA (4%) y LRA (16%).

Se ha reportado que los pacientes con PICS al cursar con consumo de las reservas biológicas y un estado de inmunosupresión, presentan colonización de los dispositivos como catéteres, sondas y cánulas por microorganismos multirresistentes al perfil antimicrobiano, lo cual perpetúa el ciclo de inflamación inmunosupresión y finalmente la muerte.

Se observa que al ser la ventilación mecánica el soporte mayormente requerido se presente como complicación más común la neumonía asociada a ventilación mecánica. Únicamente el 12% (n=3) no requirieron soporte a ningún nivel los cuales presentan los puntajes de mortalidad, Nutric score y estancias en el servicio más bajas. También se observó en este estudio al igual que lo mostrado en la literatura que la asociación de múltiples variables como la sepsis, la necesidad de soportes (ej: ventilación mecánica), la desnutrición, edad, enfermedades crónicas previas en la fase aguda, se asociaron a cronicidad en estos pacientes.

La literatura reporta asociaciones de hasta en el 92% de los casos de PICS³ en estas variables. Dado el número de pacientes que se muestran en este estudio no es posible realizar la correlación dicotómica entre estas variables (soporte, comorbilidades, infecciones adquiridas) con la mortalidad.

Por otro lado la correlación entre las escalas pronósticas utilizadas; la media del puntaje de Nutric Score fue de 3.8 el mínimo de 0 y máximo de 8, de lo cual se

reporta un riesgo nutricional bajo en el 68% de los pacientes y alto en el 32% de ellos.

SOFA y APACHE II como escalas pronósticas de mortalidad en el 60-70% de los pacientes presentaban una mortalidad superior al 40% por SOFA y del 36.7% por APACHE II al ingreso de los pacientes sin embargo la mortalidad reportada fue del 20% (n=5). De los pacientes que fallecieron denota que la mayoría son del género masculino y presentaron complicaciones con alta mortalidad durante su evolución como SIRA y LRA que ameritó soporte con hemodiálisis

Se observó la asociación de mayor edad, mayor puntaje de Nutric Score, los días de estancia hospitalaria en UCI con mayor mortalidad de los pacientes lo cual es similar a lo observado en los reportes en la literatura médica .

En un estudio observacional de cohortes de 2013 (Sergio Henrique Loss y cols) encontró una tasa de mortalidad del 32% (n=45) con este mismo síndrome en la UCI mientras que en hospitalización general alcanzó el 56%.

El estudio similar de Stortz y cols ¹² reportó una mortalidad del 13%, infecciones (52%) y con una estancia hospitalaria promedio de 14 días.

La mortalidad en nuestro grupo de pacientes fue muy baja 20% (n=5). Sin embargo, se observa alta tasa de complicaciones 80% (n=20) en las que predominan las infecciosas.

6. CONCLUSIONES.

- 1.- El síndrome de PICS se presenta en pacientes con mayor edad, a mayor estancia hospitalaria y carencias nutricionales superiores en los que las reservas biológicas no son suficientes para evitar la inmunosupresión que conlleva y genera el círculo vicioso que finalmente conduce a la muerte, no solo dentro de la UCI.
- 2.- Se identificaron 25 pacientes que cumplieron con los criterios clínicos de PICS.
- 3.- Para la identificación de pacientes con síndrome de PICS se utilizó la escala Nutric 2006.
- 4.- El grupo etario en el que se presente con mayor frecuencia fue el de mediana edad.
- 5.- El sexo más afectado fue el masculino.
- 6.- La Diabetes Mellitus y la Hipertensión arterial sistémica fueron las patologías relacionadas con PICS.
- 7.- La neumonía asociada a la ventilación mecánica y la infección de vías urinarias fueron las infecciones más frecuentes.
- 8.- La relación días/estancia hospitalaria fue de 15 días en promedio.
- 9.- La mortalidad fue del 20% de los pacientes PICS.
- 10.- La ventilación mecánica fue el soporte que mas se requirió.

7. RECOMENDACIONES.

- Se deberá identificar inicialmente mediante la escala Nutric 2006 a los pacientes en riesgo nutricional alto .
- Implementar el aporte nutricional de acuerdo a las necesidades de cada paciente enfocado primordialmente a los pacientes con riesgo nutricional alto.
- Reforzar medidas de prevención para evitar los procesos infecciosos adquiridos intrahospitalariamente en estos pacientes, principalmente a nivel respiratorio.
- Minimizar el uso de dispositivos invasivos según lo permita la evolución clínica de los pacientes.
- Iniciar fisioterapia de manera precoz, así como retiro temprano de soporte ventilatorio.
- Por lo que se considera importante realizar más estudios sobre esta población ya que cada vez es más frecuente, no únicamente conocer la incidencia y mortalidad. Es vital profundizar más sobre las características clínicas de estos pacientes así como el impacto económico dentro de las UCI en nuestra población.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

(1). T . Ogura D. Miyazaki, M. Nakano, S. Tanaka, Low albumin on arrival is one of the factors associated with development of persistent inflammation and immunosuppression catabolism syndrome (PICS) in severe trauma patients Critical Care The clinics 2015, Vol. 28, 825-830.

(2) Carson SS, Bach PB, The epidemiology and costs of chronic critical illness, Critical Care Clinics 2013; Vol.18, 461-476.

(3) P.A. Efron, F. A Moore , Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome after Severe Injury of Infection, Annual Up Date in Intensive Care and Emergency Medicine 2018, Vol.22, 55-60.

(4) Martin Rosenthal , Andrea Gabrielli , Frederick Moore. The evolution of nutritional support in long term ICU patients: from multisystem organ failure to persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome. Minerva Anestesiologica January 2016, Vol 82, 84-96.

(5) Na Yang , Baiqiang Li , The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: A retrospective cohort study ,Journal of Critical Care Vol.45, April 2017 101–106

(6) Angela Sauaia Md, Frederick MooreMD, Ernest e. Moore MD. Post injury inflammation and organ dysfunction. Critical Care Clinical, Vol.33, May 2017, 167-191.

(7) Tyler J Loftus, Juan C Mira, Tezcan Ozrazgat-Baslanti, Gabriella L Ghita, Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: protocols and standard

operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients British Medical Journal, Vol 45, September 2017, 231-241.

(8) Amanda M. Pugh, Nicholas J. Auteri, Holly S. Goetzman A Murine Model of Persistent Inflammation, Immune Suppression, and Catabolism Syndrome Internal Journal of Molecular Sciences, Vol.18, August 2017, 1741.

(9) Martin D. Rosenthal and Frederick A. Moore Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism: Evolution of Multiple Organ Dysfunction Surgical Infections, Vol.17, October 2016, 128-135.

(10) Erin L. Vanzant, MD, Cecilia M. Lopez, Tezcan Ozrazgat-Baslanti, PhD, Ricardo Ungaro, Ruth Davis, Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome after Severe Blunt Trauma, J Trauma Acute Care Surg, Vol.76, January 2015, 21–30.

(11) Martin.D.Rosenthal and Frederick A. Moore, Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure, J Adv Nutrition Human Metabolism. Vol 55, 2015 April, 26-32

(12) Juan C. Mira, MD, Scott C. Brakenridge, MD, MS Lyle L. Moldawer Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome, Critical Care Clinics Vol 33, November 2017, 245–258.

(13) Jayshil J. Patel, MD, Panna Codner, Controversies in Critical Care Nutrition Support. Critical Care Clinics Vol 32, April 2016, 173–189.

(14) Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Chronic critical illness. American Journal Respiratory Critical Care Medicine, Vol 182, October 2011, 446-454.

(15) Kahn JM, Le T, The epidemiology of chronic critical illness in the United States Critical Care Medicine. Vol 43, February 2015, 282-305.

(16) Boniatti MM, Friedman G, Castilho RK, Vieira Sr, Fialkow L. Characteristics of chronically critically patients: comparing two definitions. Clinics Sao Paulo Vol.66 April 2013, 701-704.

(17) Sergio Henrique Loss. Diego Silva Leite Nunes , Oellen Stuani Franzosi. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2017, 29(1): 87-95