

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“COMPARAR EL USO DE PREBIÓTICOS SC-FOS EN LA DIETA ENTERAL VS
DIETA ENTERAL ESTANDAR EN LOS INDICADORES DE MORTALIDAD SOFA,
APACHE II, SAPS III, DEFICIT DE BASE Y LACTATO EN PACIENTES CON COVID-
19 SEVERO Y CRÍTICO SEGÚN LA OMS INGRESADOS AL HOSPITAL CENTRAL
DEL ESTADO DE CHIHUAHUA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE
CIEGO”**

POR:

HÉCTOR JACOBO ABBUD CHÁVEZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO DE 2026



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado



La tesis "COMPARAR EL USO DE PREBIÓTICOS SC-FOS EN LA DIETA ENTERAL VS DIETA ENTERAL ESTANDAR EN LOS INDICADORES DE MORTALIDAD SOFA, APACHE II, SAPS III, DEFICIT DE BASE Y LACTATO EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO Y CRÍTICO SEGÚN LA OMS INGRESADOS AL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO" que presenta Héctor Jacobo Abbud Chávez, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Medicina Interna ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. OSCAR AGUIRRE BARRERA
Encargado del Despacho de la
Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DRA. MEGNY GONZÁLEZ RAMÍREZ
Jefa de Enseñanza
Hospital Central del Estado de Chihuahua

DR. CÉSAR ENRIQUE TINOCO RONQUILLO
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Central del Estado de Chihuahua

DR. CÉSAR ENRIQUE TINOCO RONQUILLO
Director de Tesis
Hospital Central del Estado de Chihuahua

DR. JAIME ALFONSO RENTERÍA ORDOÑEZ
Asesor
Hospital General Regional No. 1

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ TORRES
Asesora
Hospital Central del estado de Chihuahua

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

Handwritten signatures in blue ink over horizontal lines, corresponding to the names listed on the left. The signatures are: Oscar Aguirre Barrera, Megny González Ramírez, César Enrique Tinoco Ronquillo, César Enrique Tinoco Ronquillo, Jaime Alfonso Rentería Ordoñez, and Claudia Ramírez Torres.

RESUMEN

Hospital Central de Chihuahua, mayo 2021, se presenta la pandemia por COVID-19 con múltiples casos de severidad. Nuestro objetivo fue evaluar si la suplementación con fructooligosacáridos de cadena corta (SC-FOS) en la fórmula de nutrición enteral modifica los indicadores pronósticos de gravedad en pacientes con COVID-19 severo. Específicamente, usando escalas pronósticas SOFA, APACHE-II, SAPS-III y marcadores de perfusión como déficit de base y lactato sérico.

Realizamos un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo. Tomando casos severos de COVID-19 en periodo de 3 meses de agosto a octubre 2021. Asignamos de manera aleatoria en tres grupos durante 7 días de nutrición enteral: SC-FOS 12 g/día, SC-FOS 20 g/día y placebo. Evaluando al momento del ingreso del estudio vs. al día 7. Consideramos comparaciones intra-grupo (pre vs post) y entre grupos al final del periodo.

Resultado de 32 pacientes, (10) placebo, (12) SC-FOS 12 gr/día y (10) SC-FOS 20 gr/día. Encontramos tendencia a reducción en índices de gravedad, mejorando su perfusión usando SC-FOS en comparación con placebo. Dosis de 20 g/día registró caídas mayores promedios en SOFA y APACHE-II al día 7, disminución en niveles de lactato sérico y corrección del déficit de base; diferencias numéricas favoreciendo al SC-FOS, significancia estadística en APACHE II en ambas dosis y SAPS-III en dosis de 20 gr/día.

Concluimos que usar prebióticos SC-FOS muestra un impacto favorable en los indicadores clínicos y mejoría en escalas pronósticas y marcadores metabólicos.

Palabras clave: COVID-19 severo, Fructooligosacáridos de cadena corta, Nutrición enteral, Escalas pronósticas, APACHE-II, SAPS-III

ABSTRACT

At the Central Hospital of Chihuahua, in May 2021, the COVID-19 pandemic presented itself with numerous severe cases. Our objective was to evaluate whether supplementation with short-chain fructooligosaccharides (SC-FOS) in enteral nutrition formulas modifies prognostic indicators of severity in patients with severe COVID-19. Specifically, we used the SOFA, APACHE-II, and SAPS-III prognostic scales and perfusion markers such as base deficit and serum lactate.

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. We enrolled severe COVID-19 cases over a three-month period, from August to October 2021. Patients were randomly assigned to one of three groups for seven days of enteral nutrition: SC-FOS 12 g/day, SC-FOS 20 g/day, and placebo. Assessments were performed at baseline versus on day 7. The analysis included intra-group (pre- vs. post-intervention) and between-group comparisons at the end of the study period. Collecting a sample of 32 patients, (10) received placebo, (12) received SC-FOS 12 g/day, and (10) received SC-FOS 20 g/day. We found a trend toward reduced severity indices and improved perfusion with SC-FOS compared to placebo. The 20 g/day dose resulted in greater average decreases in SOFA and APACHE-II scores on day 7, a reduction in serum lactate levels, and correction of the base deficit; numerical differences favored SC-FOS, with statistical significance in APACHE II scores at both doses and in SAPS-III scores at the 20 g/day dose.

In conclusion, the use of SC-FOS prebiotics shows a favorable impact on clinical severity indicators, with improvements reflected in prognostic scales and metabolic markers.

KEYWORDS: SEVERE COVID-19, SC-FOS, ENTERAL NUTRITION, PROGNOSTIC SCALES, APACHE-II, SAPS-III

Chihuahua, Chih. A 18 de febrero de 2026

Oficio: HC/EM/117/2026

Asunto: LIBERACION DE TESIS.

DR. OSCAR AGUIRRE BARRERA
ENCARGADO DEL DESPACHO
DE LA SECRETARIA DE INVESTIGACION Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
PRESENTE.-

La que suscribe, Jefa de Enseñanza Médica del Hospital Central del Estado,

HACE CONSTAR

Que el **DR. HÉCTOR JACOBO ABBUD CHÁVEZ**, residente de la especialidad de **MEDICINA INTERNA** Cuarto Año, entregó en forma su tesis:

"COMPARAR EL USO DE PREBIÓTICOS SC-FOS EN LA DIETA ENTERAL VS DIETA ENTERAL ESTÁNDAR EN LOS INDICADORES DE MORTALIDAD SOFA, APACHE II, SAPS III, DEFICIT DE BASE Y LACTATO EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO Y CRÍTICO SEGÚN LA OMS INGRESADOS AL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA; ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO"

Así mismo manifestó que no tiene adeudo alguno en este Hospital, y después de valorar su caso en el comité de investigación del Hospital se autoriza liberación de su tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente a petición del interesado para los fines que le convengan, en la ciudad de Chihuahua, Chih. a los 18 días del mes de febrero del 2026.



ATENTAMENTE
DRA. MEGNY GONZALEZ RAMIREZ
JEFA DE ENSEÑANA E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
"Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera"
Tel. 614.429.33.00 Ext. 16526 y 16527

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis maestros: Dr. Julio César López González, Dr. César Enrique Tinoco Ronquillo, Dr. Carlos Román Ruíz Reyes, Dr. José Guadalupe Díaz Estrada, Dra. Claudia Ramírez Torres y Dr. Ricardo Fierro Murga porque no se dieron por vencidos en mí, confiar en mis habilidades y me guiaron en la profesión que me enamoraría y me entregaría los mejores momentos de mi vida.

Al Dr. Luis Bernardo Enríquez Sánchez y Lic. Ruth Selene Favela Ortiz por el apoyo durante la pandemia y proveer lo necesario para realizar el estudio.

A mis compañeros: Dr. Jaime Alfonso Rentería Ordoñez, Dra. Annapaolah Lage De La Vega, Dra. Marcela Ivonne Torres Lugo, Dra. Anahí Díaz Rojas y Dra. Gabriela Lizzeth Rojero Nevárez por acompañarme en la residencia, confiar en mí e inspirar en mí y demostrarme que en los tiempos más oscuros la luz de cada uno brilla más.

A mis padres y hermanos por que tuvieron la paciencia y me apoyaron para nunca darme por vencido.

A mis pacientes, por que como lo decía el Dr. Ángel Abbud, no existen enfermedades, existen enfermos y ellos nos dan las mejores lecciones y nos inspiran a buscar más allá de lo que cualquier guía,

A mi esposa quien no dejó de apoyarme y se mantuvo a mi lado durante una residencia completa, una pandemia y no dejar de ser mi pilar de apoyo y mayor inspiración.



ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	1
2. DEFINICIÓN PREBIÓTICOS	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
6. HIPÓTESIS.....	19
7. OBJETIVOS	20
8. DISEÑO.....	22
9. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	22
10. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MÍNIMO DE MUESTRA.....	23
11. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	24
12. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	26
13. PLAN DE ANÁLISIS	27
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
16. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
17. RESULTADOS.....	30
18. DISCUSIÓN.....	34
19. CONCLUSIÓN.....	36
20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
21. ANEXOS.....	43



1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

El uso de probióticos y prebióticos en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se ha explorado con la esperanza de modificar la microbiota intestinal y lograr prevenir la colonización de cepas multirresistentes y reducir las infecciones nosocomiales, sin embargo, el uso de probióticos en pacientes críticos ha mostrado resultados muy heterogéneos e incluso algunos han resultado con resultados perjudiciales, lo cual es controversial respecto a su seguridad. En contraparte, el uso de agentes prebióticos es un campo que se está investigando por sus probables efectos fisiológicos sobre el mantenimiento de la microbiota intestinal, su tolerancia con menos efectos adversos y costes más bajos que los establecidos con cepas específicas de probióticos para padecimientos concretos. Se propone que el uso de prebióticos se ha relacionado con disminución de las infecciones nosocomiales, infecciones asociadas a ventilación mecánica, diarrea asociada antibióticos, entre otras tantas propiedades sobre padecimientos específicos.

1.2 Pacientes en estado crítico.

Un paciente en estado crítico es aquel que, independientemente de su estado basal como pacientes urgentes o de emergencia, la falla orgánica múltiple o la falla de los signos vitales secuenciales comienza con un peligro inminente de muerte creando un estado persistente de severidad que requiere monitoreo y tratamiento continuo. [1, 2]

Existen muchas escalas para evaluar el estado clínico y la predicción de la mortalidad del paciente, sin embargo, algunas de estas clasificaciones no son apropiadas para la valoración del paciente en estado crítico. La escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*), APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score*), son escalas con buen desempeño como índices pronósticos en la predicción de pacientes críticamente enfermos

sépticos y no sépticos, así como en menor medida la medición del Lactato sérico y la Proteína C reactiva (PCR) [3, 4].



1.3 Pacientes con COVID-19

La actual pandemia ha cobrado un gran número de vidas humanas en todo el mundo. En diciembre de 2019, se notificó el primer caso de pandemia en curso de la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19). El epicentro de COVID-19 se identificó como Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, China. Inicialmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como "emergencia sanitaria mundial" el 30 de enero de 2020. Sin embargo, como el COVID-19 se extendió rápidamente por todo el mundo afectando a miles de vidas en todo el mundo, la OMS finalmente lo declaró pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. [5]

El patógeno causante del COVID-19 se identifica como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) característico por tener la capacidad de causar varios síntomas leves, moderados a graves. Estos síntomas son causados por una tormenta de citoquinas como respuesta inflamatoria ofensiva resultante de la infección causada por el SARS-CoV-2. Esta tormenta de citoquinas puede dañar el pulmón, el tracto gastrointestinal, el cerebro, sistema cardiovascular, hígado, riñón, microcirculación y ojos. [6,7,8]

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV (que ha servido de modelo para el SARS-CoV-2 dado que usa mecanismos de infectividad parecidos, incluyendo la enzima convertidora de la angiotensina II [ECA-II] como receptor de internalización), consta de tres fases. La fase inicial se caracteriza por gran replicación viral, con fiebre, tos y quebrantamiento general que se prolonga durante varios días. La segunda fase se asocia con fiebre alta, hipoxemia y progresión de la sintomatología respiratoria hasta una neumonía bilateral a pesar de que se aprecia analíticamente ya un declive en la carga viral al final de esta fase. Durante la tercera fase, aproximadamente un 20% de los pacientes progresan a un SARS, que con frecuencia tiene desenlace fatal. Como durante esta fase hay una progresiva caída de carga viral, la patogenia de esta crisis se cree que es debida a una exacerbada respuesta inflamatoria por parte del huésped a la que se ha denominado «tormenta de citoquinas», y que, al generar daño alveolar difuso e hipoxemia grave, facilita la aparición de sepsis secundarias letales. [9]



SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través del tracto respiratorio, por gotas de secreciones respiratorias, contacto directo y recientemente han encontrado la presencia del SARS-CoV-2 en hisopos fecales y sangre, lo que indica la posibilidad de una transmisión por múltiples vías. [5,6,7,8]

La ACE2 se presenta en abundancia en las células epiteliales alveolares del pulmón y en los enterocitos del intestino delgado de forma notable, lo que puede ayudar a entender las rutas de infección y las manifestaciones de la enfermedad. Según las investigaciones epidemiológicas actuales, el periodo de incubación es de 1 a 14 días, principalmente de 3 a 7 días. Y el COVID-19 es contagioso durante el periodo de latencia. Son varios los factores determinantes en el pronóstico de la COVID-19: edad, riesgo de fallo multiorgánico, comorbilidades (hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), etc.), valor del dímero-D y de la proteína C reactiva. La coinfección o sobreinfección bacteriana y fúngica podría ser otro marcador de la evolución de la COVID-19. La edad media de los pacientes es de 47-59 años, y el 45% de los pacientes son mujeres. Tal como se designa al SARS-CoV-2, los pacientes de COVID-19 presentan síntomas similares, como fiebre, malestar y tos. [6,10]

Hasta ahora, el método de diagnóstico clínico de oro de COVID-19 es la detección de ácido nucleico en la muestra de hisopo nasal y de garganta o en otras muestras del tracto respiratorio mediante PCR en tiempo real y su posterior confirmación mediante secuenciación de próxima generación. No obstante, aún es necesario datos sólidos de más ensayos clínicos para explorar el mecanismo de transmisión y patogenicidad del coronavirus emergente. [6]

El 80% de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de leves a moderados y alrededor del 5% de los casos requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, la distribución y la gravedad de la COVID-19 son sustancialmente diferentes en distintas partes del mundo. La tasa de mortalidad de los casos ingresados en la UCI oscila entre el 23,4% y el 33%, y la duración media del ingreso en la UCI es de 10.8 días. La tasa de mortalidad entre los pacientes que reciben



ventilación mecánica oscila entre el 43% y el 67%, y se acerca al 70% entre los pacientes mayores de 60 años.[11].

En un estudio realizado a 663 pacientes críticos de COVID-19 ingresados a UCI se evidenció que a la insuficiencia respiratoria aguda deriva una alta mortalidad, lo cual es similar a otros casos de SDRA no producido por COVID, además la insuficiencia renal aguda y el shock séptico son comunes y confieren un riesgo incrementado de mortalidad. Entre otras complicaciones comunes en pacientes ingresados a UCI se encuentran las infecciones respiratorias, bacteriemias y los shocks sépticos. [12]

En base a los indicadores clínicos, la Organización Mundial de la Salud elaboró la clasificación de la gravedad de COVID-19, publicada el 25 de enero del 2021.

Enfermedad crítica: Se define atendiendo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome séptico, choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.

Enfermedad severa: se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: saturación de oxígeno < 90% con aire ambiente, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto en adultos y niños mayores a 5 años de edad; menor o igual a 60 respiraciones por minuto en niños menores a 2 meses de edad; mayor o igual a 50 en niños de 2 a 11 meses de edad; y mayor o igual a 40 en niños de 1 a 5 años de edad; o signos de disnea grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases al hablar y, en los niños, tiraje intercostal muy pronunciado, quejido espiratorio, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de alarma).

Enfermedad no severa: Se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítica.[13]



2. DEFINICIÓN PREBIÓTICOS

2.1 Definición e historia.

En 1995, se acuñó el término "prebiótico" por Gibson y Roberfroid a aquellos componentes alimenticios no digeridos que, a través de la estimulación del crecimiento y/o actividad de un solo tipo o una cantidad limitada de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal, mejoran el estado de salud de un huésped. Esta definición actualizada por última vez en 2007 por expertos de la OMS y la FAO definen como prebióticos a aquellos componentes alimenticios no viables que confieren un beneficio para la salud del huésped asociado a una modulación de la microbiota intestinal. Esta definición se puede solapar con la definición de fibra dietética, que aunque se refiere a los hidratos de carbono y lignina resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas pero ser fermentadas por la microflora colónica y/o excretadas parcialmente por las heces, cumple en parte estrictamente el concepto de prebióticos. [14,15]

La idea de que ciertos nutrientes pueden modificar la microbiota intestinal existía mucho antes de que se propusieran definiciones para tales nutrientes. Los informes sobre las propiedades bifidogénicas de la inulina, la oligofructosa y los fructooligosacáridos producidos sintéticamente a partir de sacarosa, así como los oligosacáridos que contienen galactosa y xilosa, aparecieron en la década de 1980 y principios de la década de 1990. Incluso antes, en la década de 1950, los investigadores describieron la presencia de un "factor bifidus" en la leche humana, un componente que enriqueció las bifidobacterias en los bebés. Más tarde, este factor fue identificado y demostrado que consiste en oligosacáridos complejos y glicanos. Los oligosacáridos también se detectaron en la leche bovina y los productos lácteos, pero su papel fisiológico no estaba claro. Sorprendentemente, incluso hubo informes de sujetos humanos, que consumían dosis masivas de lactosa para enriquecer las bacterias beneficiosas del ácido láctico en el intestino. Los fructanos y otras fibras

fermentables probablemente constituyeron una parte importante de la dieta de los humanos hace decenas de miles de años [16,17].

Cuando se introdujeron por primera vez, los métodos para identificar y cuantificar los miembros de la microbiota intestinal dependían principalmente de técnicas de cultivo y basadas en sondas. Los resultados generales de estos estudios mostraron un enriquecimiento específico de las bifidobacterias y en algunos experimentos lactobacilos, de acuerdo con la idea de que los prebióticos estimulan selectivamente estas bacterias beneficiosas. De hecho, en 2000, Gibson y Fuller sugirieron que, dado el estado del conocimiento científico en ese momento, las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* eran los "organismos objetivo preferidos para los prebióticos". También se han establecido mecanismos fisiológicos por los cuales estas bacterias metabolizan los prebióticos [16].

Sin embargo, en la última década, la secuenciación comunitaria ha revelado resultados más complejos de la administración prebiótica, con miembros muy diferentes y a veces inesperados de la microbiota enriquecidos. En particular, se ha demostrado que varios organismos intestinales autóctonos supuestamente beneficiosos, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, responden a prebióticos específicos. El consumo de otras moléculas (por ejemplo, Oligosacáridos de la leche humana, almidón resistente y varias fibras solubles e insolubles) también puede promover el enriquecimiento de otros miembros aún no identificados de la microbiota intestinal, ya sea directamente o mediante alimentación cruzada. Durante los últimos 10 años, se han obtenido datos adicionales sobre el potencial de otras fibras dietéticas para modular el microbioma intestinal. Sin embargo, todavía hay una escasez de estudios de secuenciación asociados con una intervención clínica para muchos prebióticos potenciales [16,17].

2.2 Usos e indicaciones

Los prebióticos pueden usarse como una alternativa a los probióticos o como un soporte adicional para ellos. Diferentes prebióticos estimulan el crecimiento de diferentes bacterias intestinales indígenas. Tienen un enorme potencial para



modificar la microbiota intestinal, pero estas modificaciones se producen a nivel de cepas y especies individuales y no se pueden predecir fácilmente a priori. Las características físicas y químicas que exhiben un efecto positivo en los prebióticos pueden llegar a promoverlos como una competencia para los probióticos. Además, la resistencia a los ácidos, proteasas y sales biliares presentes en el tracto gastrointestinal puede considerarse como otras propiedades favorables de los prebióticos. Estimulan selectivamente los microorganismos presentes en el ecosistema intestinal del huésped, eliminando así la necesidad de competir con las bacterias, su actividad de fermentación influye simultáneamente en el nivel de ácidos grasos de cadena corta lo que confiere un beneficio para la salud del huésped.

Además, los prebióticos causan una reducción del pH intestinal y mantienen la retención osmótica de agua en el intestino, sin embargo, se debe considerar que una sobredosis de prebióticos puede provocar flatulencia y diarrea; lo cuales están ausentes en el caso del consumo excesivo de probióticos. Los prebióticos se pueden consumir a largo plazo y con fines profilácticos. Además, cuando se usan en las dosis correctas, no estimulan ningún efecto adverso, como diarrea, susceptibilidad a la luz ultravioleta o lesiones hepáticas causadas por antibióticos. No son alergénicas y no proliferan la abundancia de genes resistentes a los antibióticos. Por supuesto, el efecto de la eliminación de los patógenos seleccionados logrados mediante el uso de prebióticos puede ser inferior a los antibióticos, pero las propiedades mencionadas anteriormente los convierten en un sustituto natural de los antibióticos [15]

El consenso del ISAPP describe los posibles mecanismos subyacentes de los efectos de promoción de la salud de los prebióticos. Los efectos de mejora general incluyen el mantenimiento de la integridad y la homeostasis intestinal, la exclusión competitiva a la colonización de muchos otros microorganismos patógenos, la producción de ácidos grasos de cadena corta y vitaminas, el metabolismo de las sales biliares primarias a secundarias, la regulación del tránsito gastrointestinal, el aumento de la regeneración de los enterocitos a partir de la activación de las células madre, proporcionando la digestión de enzimas para la degradación de fibras no digeridas y la neutralización de carcinógenos o xenobióticos.

Estos factores dan como resultado una mayor integridad del intestino y, por lo tanto, reducen el fenómeno del intestino permeable.

Como el mantenimiento de la inmunidad intestinal óptima es esencial, no debe haber demasiada inflamación ni inmunidad comprometida en el ambiente intestinal local. El equilibrio de inmunidad óptimo se logra manteniendo los números bacterianos relativos entre Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria. Por lo tanto, uno de los principales efectos de la administración de prebióticos es lograr la homeostasis de los números bacterianos entre estos filamentos. En base a esta suposición, el tratamiento de los prebióticos puede no solo revertir la microbiota desequilibrada a la misma composición de los sujetos sanos. Los efectos presentaron que para un tratamiento efectivo de algunos prebióticos, probióticos o simbióticos, las composiciones de microbiota se desplazan hacia una estructura más equilibrada.

También hay mecanismos más específicos que corresponden a la función de cada cepa diferente [18]. Aunque no se comprende totalmente, parece que el retorno intestinal a la homeostasis desempeña un papel muy importante.

Particularmente existe evidencia sobre el uso de estos componentes en la modulación de los efectos del comportamiento neurológico y cerebral, los efectos inmuno-estimulantes o inhibidores, los efectos de modulación endocrina, la producción de sustancias bioactivas y la prevención y mejora de enfermedades como la diarrea asociada a antibióticos, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrosante, cáncer colorrectal, hígado graso no alcohólico, encefalopatía y neumonía asociada a ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, sin embargo, sus efectos fisiológicos siguen siendo controvertidos, los resultados de estudios al respecto obtienen resultados muy heterogéneos y no consistentes. [15].

Se han realizado varios estudios aleatorizados y controlados sobre el empleo de prebióticos (fructooligosacáridos solos o asociado a inulina) para prevenir la diarrea por antibióticos en pacientes hospitalizados o ambulatorios. Si bien su aporte modifica el recuento de bifidobacterias, en pocos casos se consigue disminuir la incidencia de diarrea por antibióticos [19].



En pacientes sanos el uso de 10gr. al día de fructooligosacáridos se consideró suficiente para estimular el crecimiento de bifidobacterias. [20]

Los prebióticos, en general, tienen un efecto positivo, pero poco importante sobre el número y la cantidad de las deposiciones. Por ejemplo, la inulina podría aumentar la frecuencia y consistencia de las deposiciones en el estreñimiento crónico.

En el colon irritable los trabajos publicados aportan resultados contradictorios. Teóricamente, su empleo se ha asociado a un empeoramiento de los síntomas de flatulencia, por lo que una dieta baja en componentes fermentables como los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles, es decir, algunos prebióticos podría mejorar los síntomas en algunos pacientes. No obstante, en otros estudios la fibra (por ejemplo, goma guar hidrolizada) parece mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con colon irritable y con síntomas predominantes de estreñimiento. Las semillas de Plántago ovata (ispaghulhusk) podrían mejorar los síntomas o el dolor abdominal en pacientes con colon irritable [21,19].

En pacientes cirróticos con encefalopatía mínima se ha estudiado el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, demostrándose una mejoría en el amonio y de la encefalopatía en algunos aspectos de la calidad de vida, así como en la ecología intestinal.[35]. Respecto a enfermedades psicológicas se ha estudiado que la microbiota intestinal influye en el estado de ánimo y el comportamiento de las personas, incluyendo ansiedad, depresión y estrés. En pruebas preclínicas donde se les administró a los pacientes con trastornos del comportamiento 5gr. al día de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, se encontraron efectos ansiolíticos, así como un aumento de bifidobacterias en comparación con los sujetos que no recibieron la dosis de prebióticos (22).

Se han realizado algunos estudios aleatorizados y controlados en los que se ha evaluado la absorción de calcio tras la administración de prebióticos (fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, inulina o combinaciones de varios de ellos), objetivándose en algunos un aumento en la misma.



En un estudio aleatorizado en el que se empleaba inulina frente a placebo, administrada durante un año en adolescentes, se mejoraba no solo la absorción cálcica, sino además la densidad mineral ósea. Estos resultados, y otros realizados en modelos animales que mejoran diferentes aspectos fisiopatológicos en la salud ósea, podrían ser interesantes para su aplicación en la práctica clínica [23].

Hay muchos tipos diferentes de ingredientes alimenticios que se consideran prebióticos. Entre estos, muchas fibras dietéticas que están compuestas de carbohidratos son más enfatizadas y destacadas como prebióticos. Las fibras dietéticas básicamente resisten la hidrólisis por enzimas digestivas humanas en el intestino delgado; sin embargo, pueden ser fermentados por bacterias de la microbiota del colon. Muchos tipos diferentes de carbohidratos pertenecen a las fibras dietéticas. Estos incluyen almidón resistente, polisacáridos sin almidón (celulosas, hemicelulosas, pectinas, gomas y mucílagos), inulina y oligosacáridos tales como fructooligosacáridos (FOS, un subgrupo de inulina con el grado de polimerización), galactooligosacáridos (GOS) y xilooligosacáridos (XOS) [18].

Entre los productos fermentativos de prebióticos producidos a partir de la microbiota, los ácidos grasos de cadena corta se estudian más intensamente, aunque pueden no ser los únicos productos biológicamente activos derivados de la fermentación de microbiota. Los ácidos grasos de cadena corta se componen principalmente de acetato, propionato y butirato, y muchos otros metabolitos y gases que se producen después de la fermentación de prebióticos por la microbiota intestinal, y pueden actuar como fuentes de energía absorbidas a través de la mucosa del colon. Entre estos, el acetato se metaboliza principalmente en músculos, riñones, corazón y cerebro, el propionato sufre metabolismo en el hígado y es un sustrato neoglucógeno que puede inhibir la síntesis de colesterol y regular la lipogénesis en el tejido adiposo.

Por el contrario, el butirato es metabolizado principalmente por las bacterias comensales del colon, donde actúa como un sustrato preferencial y estableciendo una población estable de microorganismos comensales lo que reducirá la disponibilidad de nutrientes para microorganismos invasores, inhibiendo la colonización, además, se ha demostrado in vivo, que la producción de ácidos grasos



de cadena corta pueden actuar mejorando la función de barrera del intestino que tras su deterioro puede permitir la translocación de mediadores inflamatorios como lipopolisacárido bacteriano desde la luz intestinal a la circulación sistémica[24,18].

Además de la fuente de energía, la producción de ácidos orgánicos también presenta muchas funciones fisiológicas importantes a través de la propagación de bacterias beneficiosas dará como resultado una reducción en el pH luminal, inhibiendo el crecimiento de patógenos, la influencia de la motilidad intestinal y la reducción del cáncer de colon al estimular la apoptosis de las células cancerosas. Además, también actúan como moléculas de señalización que reducen la producción de citocinas proinflamatorias y aumentan la población de células reguladoras T en el intestino grueso, a través de receptores acoplados a proteínas G, aunque el mecanismo aún es incierto. Debido a las condiciones en que diferentes prebióticos producen una cantidad y composición diferencial de ácidos grasos de cadena corta y gases después de la fermentación de microbiota, para la prevención o el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias específicas, se deben seleccionar preferentemente diferentes fibras prebióticas para la administración en función de sus situaciones metabólicas en el colon [24,18]

Las mejoras en la función intestinal a menudo se han atribuido al consumo de fibra, sin embargo, en estudio animales, se ha demostrado que la producción de ácidos grasos de cadena corta puede regular las hormonas intestinales que a su vez modulan las respuestas intestinales motoras locales, aunque sorprendentemente hay pocos estudios sobre la acción de los ácidos grasos sobre la función intestinal. Existe evidencia que la acción de los ácidos grasos de cadena corta interactúa con receptores específicos FFAR2 y FFAR3 regulando la lipólisis e incrementando la producción de péptido-1 incretina similar a glucagón, se ha demostrado además que su interacción sobre células L del colon resulta en producción de hormonas anoxigénicas como PYY y GLP-1[24]

Se ha visto que existe una composición diferente de microbiota intestinal entre sujetos sanos y personas con enfermedades relacionadas con inflamación crónica tales como



obesidad, diabetes, hepatopatía no alcohólica, enfermedades cardiovasculares y renales.

Los cambios en la composición y actividad de microbiota intestinal después de la administración de nutrientes con prebióticos o probióticos pueden cambiar sistemáticamente el patrón de expresión génica

(transcriptómica) y el metabolismo (metabolómica) de muchos órganos en el huésped. Los órganos afectados pueden incluir tejidos adiposos, músculos, hígado, páncreas, cerebro, pulmones, corazón y vasos e incluso fisiológicamente la modulación de la saciedad. La administración de algunos prebióticos y probióticos puede mejorar los cambios metabólicos asociados con la obesidad y la diabetes, como la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la inflamación, la dislipidemia o la hepatopatía no alcohólica en animales. Asahara y col. (2001) demostraron un efecto protector de los galactooligosacáridos en la prevención de infecciones por *Salmonella Typhimurium* en un modelo murino. Buddington y col. (2002) confirmaron un efecto positivo de los fructooligosacáridos en la protección contra las infecciones por *Salmonella Typhimurium* y *Listeria monocytogenes*. Además, los prebióticos son útiles para combatir microorganismos patógenos, como *Salmonella Enteritidis* y *Escherichia coli*, y reducen los compuestos de olor. Hay muchos informes sobre el efecto positivo de los prebióticos en el proceso de carcinogénesis. Los resultados de los estudios en ratas demostraron que una dieta enriquecida con prebióticos conduce a índices significativamente reducidos de carcinogénesis.

La investigación científica demostró que el ácido butírico puede ser un factor quimiopreventivo en la carcinogénesis, o un agente que protege contra el desarrollo del carcinoma colorrectal a través de la promoción de la diferenciación celular además del ácido butírico, el ácido propiónico también puede poseer propiedades antiinflamatorias en relación con las células de carcinoma colorrectal. Estudios in vitro en líneas celulares L97 y HT29 humanas (que representan las etapas temprana y tardía del carcinoma colorrectal) demostraron que las fracciones de inulina en el sobrenadante plasmático causaron una inhibición significativa del crecimiento y la inducción de apoptosis en el carcinoma colorrectal humano.



Según informes científicos, la administración de inulina y oligofruktosa a ratas provocó la inhibición del carcinoma colorrectal inducido por azoximetano en la etapa de crecimiento. La suplementación de inulina y oligofruktosa a la dosis del 5% al 15% también tuvo un efecto en la reducción de la aparición de cáncer de mama en ratas y de metástasis en los pulmones. Sin embargo, estos resultados deben confirmarse aún más en humanos en un estudio bien diseñado y estudios clínicos controlados. [9,15]

2.3 Fructooligosacáridos.

Los fructooligosacáridos (FOS), es un grupo específico de oligosacáridos que contienen unidades repetitivas $\beta(2-1)$ de fructosa. En la naturaleza, los FOS se encuentran presentes en las frutas y las verduras y también se aplican ampliamente como aditivos importantes para los alimentos complementarios en el mercado. Existen dos técnicas comunes de producción, la hidrólisis de inulinasas y la elongación inducida por fructosiltransferasas, mediante estas dos técnicas se termina con grupos de mezcla de FOS de cadena corta con diferentes composiciones químicas, incluyendo principalmente inulooligosacáridos (H-FOS) con DP (Grado de polimerización) de 3-6 y fructooligosacáridos (S-FOS) con DP de 2-5, respectivamente. La diferencia clave entre ambos es la composición química de estos oligosacáridos. En los procesos biológicos, las funciones de los FOS son muy relevantes para la presencia de bacterias asociadas al intestino, estudios genómicos y proteómicos han revelado enzimas activas de carbohidratos en las bacterias gastrointestinales, que se ha señalado que controlan el metabolismo de los FOS [25].

Cada vez más investigaciones se centran en la investigación de los procesos biológicos y las funciones de los FOS en el ámbito *in vitro* e *in vivo*, lo que demuestra que los FOS son uno de los principales componentes tácticos en el restablecimiento del equilibrio bacteriano intestinal, la modulación del sistema inmunitario y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y del cáncer.

Los S-FOS, que llevan una glucosa terminal, pero con un grado de polimerización medio a bajo, tienen un efecto superior para las Bifidobacterias, mientras que los



H-FOS y la inulina muy poli dispersa muestran una capacidad de promoción del crecimiento mucho más baja. La preferencia aquí indica que existe una sensibilidad a la composición del sustrato (estructura y grado de polimerización) en la vía de utilización de las cepas de las Bifidobacterias. En el caso de las bacterias del género *Lactobacillus*, se observa una actividad de promoción comparable y muy eficaz en el crecimiento de las cepas de H-FOS, S-FOS e inulina, lo que demuestra que estas cepas tienen una mejor adaptabilidad estructural y son capaces de utilizar de forma equitativa fructanos de distinta densidad de dióxido, mientras que también se observa una preferencia por los oligosacáridos frente a los monosacáridos. [26]

Varias investigaciones al respecto han demostrado que el crecimiento de las bacterias beneficiosas en el intestino difiere según el tipo de prebiótico utilizado, siendo el crecimiento generalmente más eficaz y rápido con los polímeros más pequeños como los S-FOS que con las cadenas más largas como la oligofructosa y la inulina. [27]

En experimentos in vitro de fermentación con inóculo fecal se ha demostrado que los S-FOS son más eficaces y rápidos para estimular la producción de SCFA que los prebióticos de cadena larga. [27]

En otro estudio en caballos suplementados por un año con FOS se vieron alteraciones en las poblaciones microbianas fecales, las concentraciones de ácidos grasos volátiles fecales y el pH. [22]

En un análisis de correlación intraindividual en múltiples puntos temporales mostraron que el aumento de los niveles de IgA fecal por la suplementación con FOS se correlaciona con cambios en los metabolitos intestinales, probablemente producidos por los microbios comensales, lo que concluye el impacto benéfico para el sistema inmunológico. [28]

En otro estudio se demostró que la suplementación materna con S-FOS modificó las funciones inmunitarias intestinales de los lechones en asociación con el aumento de la inmunidad calostrual. Estos resultados subrayan el papel clave de la nutrición materna en el apoyo al desarrollo postnatal de la inmunidad de las mucosas. [29]



En población de niños con problemas neurológicos el consumo de dieta con fibra insoluble y suplementada con 3.5 gr. de FOS se observó una mejoría de la consistencia de las heces y la ausencia de cambios negativos en los parámetros de tolerancia. [30]

2.4 Estado del arte

La pandemia de la COVID 19 está suponiendo un importante desafío a los sistemas de salud de todo el mundo. La obesidad y la desnutrición, dos pandemias silenciosas preexistentes a la llegada de la infección por SARS-CoV-2, condicionan el riesgo de agravamiento de los pacientes infectados. Hoy por hoy, junto al soporte respiratorio, el soporte nutricional resulta imprescindible en la base de toda atención al paciente con infección por este coronavirus a lo largo de su evolución [31]

Los pacientes con COVID-19 que desarrollan insuficiencia respiratoria, shock o fallo multiorgánico, requieren un tratamiento de cuidados intensivos con ventilación mecánica y otros soportes orgánicos. En diversos estudios se ha encontrado que el uso de prebióticos puede prevenir el uso de Ventilación Mecánica Invasiva, sin embargo, se desconocen los resultados relacionados con la mejoría en la función respiratoria. [9, 32] En otros estudios se ha informado que el uso de prebióticos en combinación con probióticos puede disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales como la neumonía asociada a la ventilación mecánica. [33, 34]

La neumonía por COVID-19 se caracteriza por fiebres elevadas, que inducen un estado catabólico, lo que da lugar a un deterioro de la utilización de la glucosa, y un aumento de la descomposición de las proteínas y la utilización de energía, lo cual adicionalmente condiciona un estado proinflamatorio, el uso de prebióticos incrementa la diversidad de la microbiota y la proliferación de Bifidobacterium y de otros microorganismos antiinflamatorios, estudios en animales también han demostrado la influencia de los prebióticos en la modulación inflamatoria mediante influencia en las células B, estos datos no se han estudiado en humanos [8,22].

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan un alto riesgo de desnutrición debido a múltiples factores: anosmia, disgeusia, disminución de la ingesta,



inflamación aguda generalizada, alteraciones gastrointestinales por acción del propio virus o por efectos adversos farmacológicos, encamamiento prolongado y aislamiento; todo ello va a facilitar el desarrollo de desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE), sarcopenia y disfagia, esta última principalmente en pacientes que hayan necesitado intubación orotraqueal.

De todos es conocido que la DRE se relaciona con una mayor tasa de complicaciones infecciosas y supone un impacto negativo en la morbilidad de los pacientes, prolonga las estancias hospitalarias y aumenta los costes asociados. [34]

Recientemente se ha detectado que el ARN del SARS-Cov2 puede estar presente en las heces de algunos pacientes de Covid-19. Esto junto con el hecho de que algunos pacientes de esta enfermedad tienen diarrea apunta hacia una clara posibilidad de implicación del eje intestino-pulmón derivada de una posible interrelación entre la microbiota pulmonar y la intestinal que podría influir en el resultado de la manifestación clínica.[35]

Los datos disponibles para orientar el tratamiento nutricional óptimo de los pacientes con COVID son limitados,[35] sin embargo, en diversos estudios, se ha demostrado que los pacientes en la UCI, con dietas enriquecidas con prebióticos lograron su objetivo nutricional en comparación con las dietas estándar. Sin embargo, en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas entre el uso de probióticos solos comparado con la adición de prebióticos. [37]

La disbiosis intestinal es otro factor importante en pacientes con obesidad, potencialmente involucrado en el mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19. La obesidad está asociada a una composición debilitada del microbioma intestinal, que a su vez es primordial para la regulación del sistema inmune del huésped y para la protección contra la infección. Asimismo, el microbioma intestinal también tiene un papel en atenuar el daño resultante de la infección. [38]

Los pacientes con COVID 19 predisponen a una infección bacteriana y fúngica debido a la acción del virus SARS-CoV-2 como la destrucción tisular, la infección de los enterocitos y alteración la hemostasia intestinal, entre otros factores como la elevada



liberación de citoquinas y desregulación del sistema inmune. En un estudio donde se evaluaron 712 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID 19, el 44 % fue ingresado a UCI, en donde se presentaron mayoritariamente sobreinfecciones y mayor proporción de bacteriemias e infecciones respiratorias. Los principales factores de riesgo de infección en los pacientes ingresados en la UCI fueron la ventilación mecánica, el catéter venoso central, la sonda urinaria y algunos tratamientos inmunomoduladores. Los ancianos, los pacientes inmunocomprometidos y pacientes con otras comorbilidades como la diabetes de tipo 2 y los trastornos cardiovasculares, tienen menos éxito en la lucha contra el Covid-19. Es interesante observar que un desequilibrio general de la microbiota intestinal llamado "disbiosis" está implicado en estos pacientes y en los ancianos. Se ha evidenciado que la acción microbiana sobre la fibra dietética aumenta los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en la sangre, protegiendo así la inflamación alérgica en los pulmones, en este caso los prebióticos como FOS, GOS entre otros son conocidos por aumentar los niveles de butirato, reduciendo así la inflamación y mejorando las condiciones del asma y la fibrosis quística [35].

La microbiota intestinal está modulada por la dieta, por lo que son necesarias estrategias de dietéticas personalizadas como complemento de las terapias actuales que incluya prebióticos y probióticos con la finalidad de mejorar la disbiosis intestinal y, por lo tanto, mejorar la respuesta inmunitaria y acelerar la recuperación en los pacientes especialmente los ancianos y los inmunodeprimidos infectados por el virus SARSCov2.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El abordaje del paciente crítico es un problema multidisciplinario y de intervención múltiple, que nos obliga a prestar especial atención en parámetros y actividades específicas para disminuir la morbimortalidad del paciente.

El estado proinflamatorio, uso de esquemas de antibioticoterapia de amplio espectro, migración y colonización de bacterias oportunistas, uso de ventilación mecánica y



procedimientos invasivos ponen en constante riesgo al paciente crítico intervenido en UCI.

Se plantea que la coadyuvancia de uso de fructooligosacáridos en pacientes críticos con vía enteral útil puede ser de relevancia clínica y estadística para disminuir marcadores pronósticos de mortalidad disminuyendo la acción de bacterias oportunistas en tracto gastrointestinal, evitando un estado séptico por esa razón.

4. JUSTIFICACIÓN

4.1 Magnitud

En México la enfermedad por coronavirus COVID-19 continúa declarada una enfermedad de salud pública de importancia internacional (ESPII), por lo que continúa afectando negativamente la salud de las poblaciones de todo el mundo, ya que presenta un riesgo de propagación internacional e interferencia con el tráfico internacional.

En el análisis nacional, la notificación de los casos totales acumulados asciende a 2,306,910 con un incremento porcentual de 1.10 en la semana epidemiológica de 16 de abril de 2021. La mayoría de los pacientes cursan con un cuadro leve o asintomático ambulatorio, sin embargo, el alza de pacientes en estado crítico obliga a idear medidas de tratamiento y mantenimiento.

4.2 Vulnerabilidad

Se ha ganado una gran popularidad el planteamiento de un sin número de hipótesis que podrían ser efectivas para el manejo de pacientes en su atención intrahospitalaria, principalmente en aquellos en estado crítico con necesidad de sedación y ventilación mecánica invasiva, uno de ellos es el uso de probióticos y prebióticos sin embargo aún no existen ensayos clínicos adecuadamente elaborados que respalden el abordaje teórico del problema.

4.3 Trascendencia

No existe hasta el momento estudios que evalúen la modificación de los índices de mortalidad en pacientes en estado severo y crítico de COVID-19 tras el uso de fructooligosacáridos. Ante la presencia del estado de emergencia a nivel global este estudio nos permitirá emitir recomendaciones al respecto sobre el uso de prebióticos en pacientes con vía enteral útil.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en los índices de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, déficit de base y lactato en pacientes con COVID-19 severo y crítico según la OMS tras la administración de SC-FOS en la fórmula de nutrición enteral en comparación con pacientes con fórmula de nutrición enteral estándar en el Hospital Central del Estado?

6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis alternativa

Existe diferencia en los índices de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, déficit de base y lactato en pacientes con COVID-19 severo y crítico tras la administración de SC-FOS en la fórmula de nutrición enteral en comparación con pacientes con fórmula de nutrición enteral estándar en el Hospital Central del Estado.



6.2 Hipótesis nula

No existe diferencia en los índices de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, déficit de base y lactato en pacientes con COVID-19 severo y crítico tras la administración de SC-FOS en la fórmula de nutrición enteral en comparación con pacientes con fórmula de nutrición enteral estándar en el Hospital Central del Estado.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Determinar si existe diferencia en los índices de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, déficit de base y lactato en pacientes con COVID-19 severo y crítico con vía enteral útil tras la administración de SC-FOS en la fórmula de nutrición enteral en comparación con pacientes con fórmula de nutrición enteral estándar en el Hospital Central del Estado.

7.2 Objetivos específicos

- a) Analizar la cifra de lactato sérico al ingreso y 7 días posteriores de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico en el Hospital Central del Estado.
- b) Cuantificar el déficit de base al ingreso y 7 días posteriores tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- c) Comparar la puntuación SOFA al ingreso y 7 días posteriores tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.



- d) Comparar la puntuación APACHE al ingreso y 7 días posteriores tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- e) Comparar la puntuación SAPS-3 al ingreso y 7 días posteriores tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- f) Comparar la puntuación SOFA al ingreso y 7 días posteriores tras la administración de prebiótico (SC-FOS) o no en la solución enteral en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.

7.3 Objetivos agregados

- a) Asociar los rangos de edad y la mejoría o empeoramiento con el uso de prebióticos en pacientes con COVID-19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- b) Describir la evolución en los cuadros de diarrea aguda con el uso de prebióticos en pacientes con COVID-19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- c) Evaluar la evolución clínica de la neumonía asociada a los cuidados de la salud con el uso de prebióticos en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- d) Establecer si existen cambios en los valores séricos de PCR tras la administración de prebióticos en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- e) Establecer si existen cambios en los valores séricos de VSG tras la administración de prebióticos en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- f) Describir si existe asociación entre la administración de prebióticos y la tasa de mortalidad en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.



-) Determinar si existe asociación entre el uso de prebióticos y el género del paciente en el desenlace del paciente con COVID 19 severo y crítico en el Hospital Central del Estado.
- h) Comprobar si existe asociación entre los niveles séricos de glicemia y el uso de prebióticos en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.
- i) Determinar si existe asociación entre los niveles de leucocitos y el uso de prebióticos en pacientes con COVID 19 severo y crítico ingresados en el Hospital Central del Estado.

8. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

9. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 18 a 80 años de edad bajo el diagnóstico de COVID 19 por prueba PCR, antígeno y/o tomografía, clasificados como severo y crítico según la OMS, con vía enteral útil, ingresados en el Hospital Central del Estado de Chihuahua en el periodo de mayo a diciembre del 2021.

9.1 Criterios de inclusión

- 9.1.1 Diagnóstico de COVID 19 por prueba PCR, antígeno y/o Tomográfico.
- 9.1.2 Clasificados como severo y crítico según la OMS.
- 9.1.3 Vía enteral útil
- 9.1.4 Tracto intestinal con capacidad absorbente.



9.2 Criterios de exclusión

- 9.2.1 Pacientes o familiares que se rehúsen a participar.
- 9.2.2 Embarazo, puerperio o asociación con muerte materna.
- 9.2.3 Pacientes con diagnóstico de cáncer.
- 9.2.4 Pacientes diabéticos.
- 9.2.3 Diagnóstico de colitis pseudomembranosa.
- 9.2.4 Pacientes con riesgo de perforación intestinal.
- 9.2.5 Pacientes que antes de terminar los 7 días se suspenda la vía enteral.

9.3 Criterios de eliminación

- 9.3.1 Pacientes que no tengan información suficiente para recolección de la muestra.
- 9.3.2 Pacientes o familiares que deseen abandonar el estudio.
- 9.3.3 Pacientes que presenten deterioro significativo asociado a la administración de prebióticos.
- 9.3.4 Traslado o alta voluntaria.
- 9.3.5 Pacientes en RCP3.

10. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MÍNIMO DE MUESTRA

Para calcular el tamaño mínimo de muestra se realizará una prueba piloto en el que se incluirán 3 meses de recolección de pacientes. Esto debido a que, durante la revisión bibliográfica, no se encontraron datos de estudios que hayan evaluado esta intervención terapéutica en pacientes con las características de nuestro trabajo. La muestra se estimará tomando en consideración un alfa de 0.05 y un poder de prueba de 80% con el software Epi Info™ 3.5.4 para Windows.



11. DEFINICIÓN DE VARIABLES

11.1 Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Uso de Prebiótico SC-FOS	Componentes alimenticios no viables que confieren un beneficio para la salud del huésped asociado a una modulación de la microbiota intestinal	Se considerará uso de prebiótico cuando se haya administrado prebiótico en la fórmula de solución enteral	Cuantitativa dicotómica	Nominal	Administración de prebiótico o no.

11.2 Variables independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Determinación de sexo según si pertenece a sexo masculino o femenino	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Masculino o Femenino
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, medido en kilogramos.	Medición en Kilogramos de los pacientes	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Número de años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso al estudio. Las cuales se agruparán de acuerdo con resultados obtenidos para el manejo estadístico.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	Edad cumplida en años
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	Variables establecidas con escala logarítmica fisiológicas, bioquímicas y clínicas que el paciente presenta representando un puntaje al aplicar la escala APACHE II a las 24 horas a cada uno de los pacientes en el periodo comprendido del estudio; que se correlaciona posteriormente con un porcentaje de mortalidad esperada	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	APACHE II score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA).	Sistema de puntuación obtenida ante la evaluación de seis sistemas del estado del paciente representando un puntaje al aplicar la escala SOFA al ingreso y 7 días después a cada uno de los pacientes	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	SOFA score



SAPS III	Simplified Acute Physiologic Score. Modelo de evaluación de la gravedad y pronóstico	VARIABLES preestablecidas que representan un puntaje al aplicar la escala SAPS II al ingreso y 7 días después a cada uno de los pacientes en el periodo comprendido del estudio; que se correlaciona posteriormente con un porcentaje de mortalidad esperada utilizando escala logarítmica del programa SAPS III (por medio de programa computacional) y correlacionar con porcentaje establecido.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	SAPS III score
Déficit de base	Cantidad total de base que se requiere para elevar un litro de sangre a un pH normal	Cálculo del déficit de base a partir de parámetros gasométricos que nos permitirán clasificarlo acorde a su severidad en leve, moderado o severo.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	mmol/L
Lactato sérico	Metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno.	Medición del Lactato sérico en los exámenes de laboratorio, tomado al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	mmol/L
Proteína C reactiva	Grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda" que aumentan en respuesta a la inflamación.	Medición de la PCR en los exámenes de laboratorio tomada al inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	mg/L
VSG	Medición de la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo	Medición de la VSG en los exámenes de laboratorio tomada al inicio del estudio,	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	mm/hr.
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de <u>células sanguíneas</u> que son ejecutoras de la <u>respuesta inmunitaria</u> , interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Recuento de leucocitos en la biometría hemática tomada al inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	GB/L
Glicemia	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Cantidad de glucosa en sangre medida en mg/dL en la química sanguínea tomada al inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Razón Ordinal	mg/dL



11.3 Terceras variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Otra complicación	Cualquier complicación o resultado no esperado consecuencia de la intervención realizada.	Presencia de complicaciones dependientes o no de la intervención efectuada que aparezcan durante el periodo de tiempo del estudio.	Independiente, cualitativa, dicotómica	Nominal	Si o No

12. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se seleccionará a los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión de la población clasificada como severo y crítico, con vía enteral útil para asignación al azar dentro de tres grupos, a uno se les administrará Fructooligosacáridos de cadena corta a dosis de 12 gr cada 24 horas, a otro grupo 20 gr cada 24 horas y al tercer grupo se le administrará solución salina como placebo a la fórmula de nutrición enteral durante 7 días.

Se procederá a comentar el protocolo con los pacientes y/o familiares de los pacientes, los cuales entenderán las consecuencias y las ventajas del estudio y así firmarán el consentimiento informado dentro de las primeras 72 horas a su ingreso a UCI (Anexo 2).

Una vez obtenido el consentimiento informado se asignará de manera aleatoria un número de paquete de tratamiento en un sistema de aleatorización por bloques, a partir de su calificación APACHE II, en una serie de 6 números aleatorios con repetición a partir del programa EpiDat 4.2 para Windows.



Una vez determinado el tipo de intervención se procederá a solicitar el preparado de nutrición enteral del departamento de nutrición del Hospital Central del Estado, al cual se le administrará la suspensión correspondiente al grupo 1, 2 o placebo, con frascos en los que no se puede visualizar el contenido, numerados acorde al folio obtenido por la aleatorización correspondiente.

Se llenara un formulario de recaudación de información en el área de información general y datos del paciente género, edad, comorbilidades y parámetros clínicos y laboratoriales necesarios para calcular las escalas de pronóstico en las primeras 24 horas de admisión: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score; se registrara la existencia de sepsis al ingreso, el tipo de paciente, comorbilidades, días de ventilación mecánica, requerimientos de sedación, días de sedación, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

Se tomará la suspensión por personal de enfermería el cual estará preparada a razón de 12 gramos o 20 gramos de SC-FOS en 15 cc de solución salina para el preparado prebiótico vs 15 cc de solución salina para el grupo con administración de solución enteral estándar.

Se administrará la solución vía enteral por sonda nasogástrica durante 7 días consecutivos a dosis única por día, y se hará reevaluación al séptimo día de los parámetros clínicos y laboratoriales necesarios para definir las escalas pronosticas de los pacientes.

13. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos serán capturados en Excel, para las variables medidas en escala de razón se informará el promedio + - la desviación estándar, para las variables medidas en escala nominal u ordinal se medirá la frecuencia y la proporción.



Las variables de resultado se compararán en los dos grupos de estudio utilizando la prueba t de Student cuando estén medidas en escala de razón y con la prueba Chi cuadrada o exacta de Fisher cuando sean variables medidas en escala nominal u ordinal.

Se tomará una diferencia significativa cuando se obtenga una p menor a 0.05

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los códigos internacionales de ética de la investigación, código de Núremberg (1947), 18ª asamblea mundial médica (AMM 1964), declaración de Helsinki I, 29ª asamblea (AMM, Tokio 1975), Helsinki II enmendada en la 35ª AMM (Venecia 1983) y 41ª AMM (Hong-Kong 1989).

El protocolo estará validado por una comisión de investigación, comisión ética y una comisión de bioseguridad bajo responsabilidad de los directores o titulares respectivos como así lo norma la Ley General de Salud en su artículo 98.

Según lo establecido en la Ley General de Salud en su Título quinto, artículo 100, fracción IV, que establece que las investigaciones en seres humanos deberán contar con consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o su representante legal, se le explicará a cada paciente los pasos y objetivos del estudio, se le solicitará consentimiento informado antes de la participación de este, advirtiendo los riesgos y beneficios tanto verbal como escrito, así establecido en los artículos 20, 51 y 51bis de la Ley General de Salud y la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares en su artículo 8.

Se informará de la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos, así como el tratamiento médico que se proporcionará en caso de daños, especificando la duración del estudio y las circunstancias por los cuales puede darse por terminado el estudio.

Riesgos: diarrea explosiva, meteorismo, alergia al prebiótico, diverticulosis, .

Beneficios: disminución de estancia hospitalaria, disminución de morbilidad, disminución y/o prevención de infecciones nosocomiales, disminución y/o prevención de diarrea asociada a uso de antibióticos

Toda la información será tratada con confidencialidad según lo establece la Ley General de Salud en su artículo 77 Bis fracción X y la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares en su artículo 3 fracción V y VI.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	May 2021	Jun 2021	Jul 2021	Ago 2021	Sep 2021	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021
Inicio de anteproyecto	■							
Presentación de propuesta de tesis		■						
Análisis de la literatura actual		■						
Presentación de tesis frente a comités de investigación y ética			■					
Autorización del protocolo de investigación			■					
Recolección de muestra				■	■	■		
Disposición final de la muestra						■		
Captura de datos						■		
Análisis de datos						■		
Resultados preliminares						■		
Reorganización y conclusión del estudio.							■	
Informe final								■

16. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables se registraron antes del inicio del estudio y al terminar la 7ª dosis de SC-FOS. Los datos se capturaron en una base de datos de Excel. Se utilizó la prueba de WILCOXON, para el análisis de las variables por método pareado de los individuos para las variables cuantitativas que se midieron en el estudio. Se tomaron como resultados estadísticamente significativos los valores p inferiores a 0.05.

Además, una comparación de Mann-Whitney sobre la diferencia en puntajes de SOFA, APACHE-II y SAPS III.

17. RESULTADOS

Se formaron 3 grupos con 32 pacientes, 12 recibieron una dosis de 12gr. de SC-FOS, 10 pacientes recibieron 20gr. de SC-FOS 10 pacientes formaron parte del grupo control. La edad tuvo un rango de 22 a 88 años, y referente al sexo

se formaron entre ellos 8 mujeres (25%) y 24 hombres (75%).

Tabla 1. Tabla comparativa de las características físicas de los tres grupos experimentales.

VARIABLES	Media	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	
		Límite inferior	Límite superior			
EDAD	0	45.05	37.09	53.01	22	76
	12	60.67	55.05	66.29	33	88
	20	56.60	49.46	63.74	30	88
	Total	54.52	50.44	58.59	22	88
PESO	0	92.50	82.29	102.71	65	122
	12	82.96	75.36	90.56	52	120
	20	89.45	77.65	101.25	50	138
	Total	87.97	82.55	93.38	50	138
ESTATURA	0	175.45	170.99	179.91	153	190
	12	168.58	165.71	171.46	154	185
	20	167.75	162.29	173.21	140	178
	Total	170.47	168.01	172.93	140	190

Fuente Directa.

En el grupo control se encontró una disminución en la frecuencia respiratoria de 26.6 a 21.5, con una p de 0.028, aumento en plaquetas de 205.6 a 295.6 con una p de 0.037, disminución en la concentración de globulina 0.44 a 1.86 con una p de .047, aumento en la relación albumina-globulina de 1.44 a 2.33 con una p de .041, una disminución de la TGO de 66.2 a 46.9 con una p de 0.037, disminución de la DHL de 403.2 a 182.6 con una p de .005, disminución de la TTP de 25.11 a 21.57 con una p de 0.047, disminución de la proteína C reactiva de 18.45 a 5.42 de p .005, disminución de la ferritina de 970.7 a 411.7 con una p de 0.017, disminución de PH de 7.49 a 7.39 con una p de 0.020, aumento de bicarbonato de 24.51 a 28.35 con una p de 0.013 y un aumento de déficit de base de 1.11 a 3.37 con una p de 0.005

En los pacientes que recibieron 12 gr. de Fructooligosacáridos de cadena corta encontramos una disminución de la presión arterial media de 98 a 84.7 con una p de 0.019, una disminución en la tensión arterial sistólica de 132.08 a 118.42 con una p de 0.063, aumento de saturación de oxígeno por monitor de 83.83 a 94.08 con una p de 0.004, disminución en la concentración media de hemoglobina de 33.69 a 32.98 con una p de 0.034, disminución de la DHL de 375.83 a 180.33 con una p de 0.002, aumento de la GGT de 109.27 a 170.67 con una p de 0.071 , disminución de la proteína c reactiva de 12.33 a 4.98 con una p de 0.019, disminución de lactato de 2.14 a 1.42 con una p de 0.059, aumento en la saturación de oxígeno por gasometría de 82 a 94.33 con una p de 0.003 y un aumento de FO2Hb de 48.92 a 78 con una p de .003.

Los resultados en los pacientes que recibieron 20 gr. de Fructooligosacáridos de cadena corta son un aumento en SATO2 de 76.40 a 94.40 con una p de 0.007, disminución de DHL de 455.20 a 203.10 con una p de 0.005, disminución en Lactato 2.60 a 1.26 con una p de 0.011, aumento de PCO2 de 34.40 a 45.60 con una p de 0.011, aumento en saturación de oxígeno por gasometría de 72.10 a 93.90 con una p de 0.005 y un aumento de F02Hb de 43.20 a 76.60 con una p de 0.008

Tabla 2. Análisis multivariante de los resultados antes y después de la administración de SC-FOS en el grupo control, grupo que recibió 12gr y grupo que recibió 20gr.

SUBGRUPO		Media C	p	Media 12	p	Media 20	p
TEMPERATURA	ANTES	36.65	0.739	36.38	0.001	36.50	0.28
	DESPUES	36.48		36.82		36.55	
PAM	ANTES	95.60	0.353	98.00	0.005	99.96	0.529
	DESPUES	92.40		84.75		88.10	
SATO2	ANTES	84.70	0.123	83.83	0.001	76.40	0.002
	DESPUES	91.40		94.08		94.40	
CMHG	ANTES	33.82	0.315	33.69	0.024	33.25	0.631
	DESPUES	33.36		32.98		33.00	
PLAQ	ANTES	205.60	0.023	250.00	0.039	251.60	0.739
	DESPUES	295.60		349.08		275.50	
GLOBULINA	ANTES	2.44	0.029	2.42	0.514	2.63	0.123
	DESPUES	1.86		2.36		2.21	
A_G	ANTES	1.44	0.023	93.72	0.291	3.04	0.353
	DESPUES	2.33		1.45		1.52	
DHL	ANTES	403.20	0.00	375.83	0	455.20	0
	DESPUES	182.60		180.33		203.10	
TTP	ANTES	25.11	0.015	24.51	0.41	24.27	0.796
	DESPUES	21.57		22.82		23.58	
PCR	ANTES	18.45	0.002	12.33	0.02	15.65	0.218

	DESPUES	5.42		4.98		11.25	
FERRITINA	ANTES	970.70		874.17		672.20	
	DESPUES	411.70	0.019	538.75	0.028	500.50	0.143
K	ANTES	4.22		4.44		4.08	
	DESPUES	4.44	0.393	4.67	0.198	4.84	0.043
CA	ANTES	2.36		2.68		3.61	
	DESPUES	1.14	0.912	1.12	0.02	1.10	0.247
LACTATO	ANTES	1.50		2.14		2.60	
	DESPUES	1.36	0.28	1.42	0.06	1.26	0.001
PH	ANTES	7.49		7.46		7.47	
	DESPUES	7.39	0.009	7.43	0.266	7.38	0.105
PCO2	ANTES	31.20		36.17		34.40	
	DESPUES	24.00	0.105	39.58	0.178	45.60	0.015
HCO3	ANTES	24.51		30.29		25.38	
	DESPUES	28.35	0.001	28.65	0.052	27.80	0.089
BE	ANTES	1.11		1.24		2.75	
	DESPUES	3.37	0.011	3.13	0.114	2.10	0.165
BE_ECF	ANTES	1.11		27.08		2.45	
	DESPUES	3.77	0.004	3.35	0.089	2.53	0.165
S02_GASO	ANTES	87.90		82.00		72.10	
	DESPUES	91.60	0.043	94.33	0	93.90	0
FO2_HB	ANTES	57.80		48.92		43.20	
	DESPUES	74.20	0.019	78.00	0	76.60	0

Fuente Directa

Así mismo, se realizó un análisis de la evolución de los pacientes que formaron parte del estudio; del total de la población analizada (32 pacientes), 22 pacientes egresaron satisfactoriamente del hospital con oxígeno suplementario no invasivo. 10 pacientes fallecieron.

Al inicio del estudio 11 pacientes estuvieron bajo oxígeno suplementario por intubación, de esos 11, 3 tuvieron una evolución satisfactoria con un egreso hospitalario bajo oxígeno suplementario no invasivo (Puntillas) y 8 de ellos fallecieron.

Del total de fallecidos (10 pacientes) 5 de ellos formaron parte del grupo que recibió 20gr., 3 de ellos fueron parte del grupo que recibió 12gr. y 2 de ellos fueron parte del grupo control.

Otro dato importante destacar es el resultado de la comparativa de la escala de mortalidad APACHEII (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), previo y posterior a la administración de SC-FOS en los tres grupos, obteniendo mejoras en los puntajes de ambos grupos y resultados significativos con una p 0.034 en el grupo que recibió 12gr de SC-FOS, p de 0.011 en el grupo que recibió 20gr.

Tabla 3. Análisis de la comparativa de los puntajes de la escala APACHE II en los tres grupos experimentales previo y posterior a la administración de SC-FOS.

GRUPO	ESCALA	p
Grupo control antes vs después	APACHE II	0.283
Grupo 12gr antes vs después	APACHE II	0.034
Grupo 20gr antes vs después	APACHE II	0.011

Fuente: Elaboración propia.



En cuanto a puntaje SAPS III (Simplified Acute Physiology Score III), previo y posterior a la administración de SC-FOS en los tres grupos, obteniendo mejoras en los puntajes de ambos grupos, con resultados sin embargo con una $p = 0.13$ en el grupo que recibió 12gr de SC-FOS, $p = 0.280$ en el grupo que recibió 20gr.

A pesar de no alcanzarse significancia estadística, se observó una reducción clínicamente relevante del SAPS III en la mayoría de los pacientes. El tamaño del efecto moderado en el grupo de 12gr. Y sugiere un posible beneficio clínico asociado a la administración de SC-FOS. La falta de significancia podría atribuirse al tamaño muestral limitado, por lo que estudios con mayor número de pacientes serían necesarios para confirmar estos hallazgos.

En un análisis pareado mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de SAPS III entre el inicio y los 7 días posteriores a la administración de SC-FOS 12gr. ($n=12$) con ($p = 0.13$), a pesar de observarse una tendencia clínica a la mejoría en la mayoría de los pacientes.

En el grupo tratado de 20gr. ($n = 10$), la prueba de rangos con signo de Wilcoxon no mostró diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de SAPS III entre el inicio y los 7 días ($Z = -1.07$; $p = 0.28$). Pero observamos reducción del SAPS III en la mayoría de los pacientes, con un tamaño del efecto pequeño–moderado ($r = 0.34$).

A pesar de una mayor dosis, el grupo de 20 g no mostró un efecto superior al observado con 12 g, lo que sugiere la posible existencia de un efecto techo o una respuesta no lineal dosis-dependiente. Sin embargo, si realizamos una comparación inter-grupo contra control, tenemos resultados estadísticamente relevantes en grupo de 20 gramos lo cual nos lleva a una posible relación dosis-respuesta en la escala de SAPS III. El tamaño de efecto fue mayor en la dosis alta.

Tabla 4. Análisis de la comparativa de los puntajes de la escala SAPS III en los tres grupos experimentales previo y posterior a la administración de SC-FOS.

Grupo	Escala	p	p vs grupo control
Grupo control antes vs después	SAPS III	0.812	
Grupo 12gr antes vs después	SAPS III	0.130	0.248
Grupo 20gr antes vs después	SAPS III	0.280	0.041

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a puntaje SOFA encontramos principalmente que el grupo de 20 gramos mostró un efecto clínico adecuado con una señal clínica más consistente, continuando con nuestra limitación en el tamaño de la muestra. Sin embargo al realizarse una comparación entre el grupo control y grupo de 12 gramos encontramos una $p = 0.176$, reforzando nuestra señal clínica en



ambos grupos de SC-FOS sin embargo se presenta una mayor respuesta en la dosis de 20 gramos, lo cual puede demostrarse en una tendencia dosis-dependiente. Con un efecto intergrupo, r de -0.29 (magnitud pequeña-moderada) en control (10) vs SC-FOS 12 g (12 y r de -0.35 (magnitud moderada) en control (10) vs SC-FOS 20 g (10). El efecto siendo clínicamente relevante.

Tabla 5. Análisis de la comparativa de los puntajes de la escala SOFA en los tres grupos experimentales previo y posterior a la administración de SC-FOS.

Grupo	Escala	p	p vs grupo control
Grupo control antes vs después	SOFA	0.394	
Grupo 12gr antes vs después	SOFA	0.552	0.176
Grupo 20gr antes vs después	SOFA	0.280	0.115

Fuente: Elaboración propia.

Esto demuestra una señal biológicamente consistente, coherencia con SAPS III y existiendo tendencia dosis-dependiente, lo cual puede orientarnos a un estudio de mayor potencia al realizar otros ensayos clínicos con mayor tamaño de muestra.

18. DISCUSIÓN

De la muestra analizada, se observó que el uso de Fructooligosacáridos de cadena corta administrados por 7 días se observa disminución en marcadores inflamatorios en paciente con COVID 19 severo y crítico según la clasificación de la OMS, como lo son lactato, DHL, proteína c reactiva.

Mejoría clínica significativa con aumento de la saturación de oxígeno por monitor y por gasometría. No encontramos efectos adversos ni durante la administración de SC-FOS ni posterior, sin presencia de diarrea, vomito, constipación o dolor abdominal, nauseas o algún tipo de malestar.

Se encontró una disminución significativa en la puntuación de escalas APACHE-II, en SOFA y SAPS-III intra-grupo no fue significativa en todos. Por lo que no se observó diferencia concluyente en mortalidad debido al tamaño muestral limitado.



Se aprecia mayor sensibilidad con parámetros de mortalidad más claros en SAPS III vs SOFA. En nuestra muestra, SAPS III mostró mayor sensibilidad para detectar diferencia inter-grupo. Considero también APACHE-II mayor sensibilidad vs SOFA.

Se toma en consideración el aumento en la morbi-mortalidad días de estancia hospitalaria, con la escala que más lo refleja: SAPS III aumentando por 3 puntos más su puntuación a la segunda medida a los 7 días.

Desde el punto de vista clínico, aunque el SAPS III no fue diseñado originalmente como herramienta de seguimiento dinámico, su reducción podría sugerir mejoría en la severidad global del paciente. No obstante, se requieren estudios con mayor tamaño muestral y desenlaces clínicos duros (mortalidad, días de ventilación mecánica, estancia en UCI) para confirmar el impacto clínico real.

No se encontró una alteración en metabolismo de la glucosa, al contrario, hubo un control a nivel glucosa-insulina (Según la comparación de significancia en el grupo control hubo un aumento de la glucosa con una media de 146 a 153.6 mg/dl, en el grupo que recibió 12gr. de SC-FOS hubo una disminución con una media de 180mg/dL a 159.17mg/dL, y en el grupo que recibió 20gr. de SC-FOS hubo una disminución, con una media de 184 a 130mg/dl. Cabe resaltar que con este tamaño de muestra los datos no fueron estadísticamente significativos con una $p < 0.932$.

El uso de SC-FOS no reemplaza la antibioterapia, uso de corticosteroides, apoyo de oxígeno, vasopresores y aminos, sin embargo, demostramos que el uso de SC-FOS es una importante terapia para el control del paciente en estado crítico en el cual se espera la disbiosis intestinal, esto explicándose por la capacidad de los prebióticos para modular la microbiota intestinal, favorecer la producción de ácidos grasos de cadena corta y disminuir la respuesta inflamatoria sistémica, mecanismos los cuales influyen en el paciente críticamente enfermo. Con nuestro estudio demostramos, aunque fuera una muestra pequeña, resultados bioquímicos importantes en la evolución de la enfermedad y que se traducen en porcentajes de riesgo menores en escalas de mortalidad.

En dosis de 12 g y 20 g sobre la evolución del puntaje SAPS III a los 7 días en pacientes críticos, comparado con un grupo control placebo. Los resultados muestran que el grupo control no presentó cambios estadísticamente significativos entre el día 1 y el día 7 ($p > 0.05$), lo cual sugiere estabilidad clínica en ausencia de intervención prebiótica. Este hallazgo es importante, ya que permite interpretar los cambios observados en los grupos intervención como potencialmente atribuibles al efecto del SC-FOS y no únicamente a la evolución natural del paciente crítico dentro de nuestros hallazgos los grupos que recibieron SC-FOS, se observó una tendencia a la reducción del puntaje APACHE II y SAPS III al día 7. La magnitud del cambio fue mayor en comparación con el grupo placebo, lo que sugiere un posible efecto beneficioso de la suplementación. Con los resultados obtenidos y replicando el estudio con una muestra más grande y en mayor tiempo de administración de SC-FOS se espera encontrar mayor relación entre el uso de SC-FOS y las variables que no mostraron asociación significativa. El grupo con dosis de 12gr mostró significancia intra-grupo en APACHE-II, mientras que la dosis de 20gr mostró mayor coherencia inter-grupo frente al control.



Realizamos además una comparación inter-grupo mediante prueba de Mann-Whitney sobre la diferencia (Δ SAPS III), la cual permitió evaluar si la magnitud del cambio fue superior a la observada en el grupo control. Esto para determinar que la significancia intra-grupo no necesariamente implica superioridad terapéutica frente a placebo. En este contexto, el grupo que demuestre mayor diferencia promedio y mejor comportamiento estadístico frente al control puede considerarse el más sólido o claro en cuanto a punto de vista clínico para respuesta terapéutica. Al comparar ambas dosis, la de 20 g muestra una mayor tendencia a cambio absoluto en el puntaje SOFA y SAPS III, con resultados estadísticamente significativos vs control en SAPS III y APACHE-II, demostrando un efecto mayor por dosis más alta y tendencia consistente en SOFA.

Debido al número elevado de comparaciones, los resultados deben interpretarse con cautela por posible incremento del error tipo I.

Se sugiere ampliar la muestra y continuar en búsqueda de los beneficios del uso de SC-FOS en humanos para el desarrollo de dosis y la implementación de nuevas terapias nutricionales.

19. CONCLUSIÓN

En este estudio piloto con 32 pacientes con COVID-19 severo, la suplementación con fructooligosacáridos de cadena corta mostró una tendencia consistente hacia la mejoría en marcadores inflamatorios y parámetros de oxigenación. Con lo anterior, se logró evidenciar que hubo mayor mejoría en escalas pronósticas asociadas a mortalidad particularmente en los grupos de intervención. No se encontró un amplio beneficio en los pacientes que recibieron 20gr vs 12gr sin embargo si se demostró comparando vs control en dosis de 20 gramos tanto en puntajes de SOFA y SAPS III con resultados estadísticamente significativos en SAPS III.

En cuanto a puntuación de escalas pronósticas, los grupos intervención mostraron reducción en los puntajes de SAPS III y APACHE II con mayor magnitud de cambio en la dosis de 20 gramos, en el análisis inter-grupo esta dosis mostró diferencia estadísticamente significativa frente al grupo control. Sobre todo en la variación de SAPS III. El grupo control no presentó cambios significativos durante el periodo de seguimiento, lo que fortalece la hipótesis de un posible efecto modulador del SC-FOS. Lo que podría sugerir un efecto dosis-dependiente. Haciendo observación que en nuestros resultados tanto en grupo SOFA, SAPS III como APACHE-II, la dosis de 20 gramos tiene mayor reducción promedio y mejor comparación VS control, sin embargo, la dosis de 12 gramos muestra repuesta significativa intra-grupo en APACHE-II mientras que la dosis de 20 gramos presentó mayor magnitud de efecto en comparación frente al control, por lo que ambas dosis muestran señales clínicas relevantes que pueden explorarse en estudios con mayor potencia.

Si nos basamos en nuestra metodología, demostrar efecto dosis-dependiente se podría argumentar por resultados de SAPS III el grupo de 20 gramos muestra mayor magnitud de cambio y mejor comportamiento estadístico, con resultados estadísticamente significativos al compararlo contra el grupo control.

Los hallazgos entre las 3 escalas demuestra coherencia, señal dosis-dependiente y consistencia fisiopatológica, sin embargo no se identificaron diferencias concluyentes en la mortalidad, probablemente debido al tamaño de la muestra que, por supuesto, consideramos de tener una muestra más grande con estudios multicéntricos y desenlaces clínicos dada la limitada potencia estadística del estudio, podríamos obtener resultados con desenlaces más claros en la utilidad del uso de fructooligosacáridos en el paciente crítico.

Por el momento podemos considerar estos resultados deben interpretarse como estudio piloto o preliminar para un estudio de mayor magnitud.

Podemos concluir que la suplementación con SC-FOS muestra una tendencia a mejorar la evolución del puntaje SOFA, APACHE-II y SAPS III en comparación con el grupo control. El grupo control no presentó cambios significativos durante el periodo de seguimiento, lo que fortalece la hipótesis de un posible efecto modulador del SC-FOS. Entre las dosis evaluadas, la dosis de 20 g mostró una mayor magnitud de cambio en el puntaje SAPS III, lo que podría sugerir un efecto dosis-dependiente. Basados en nuestros resultados y los hallazgos en 7 días podemos observar tanto en grupo SOFA, SAPS III como APACHE-II que la dosis de 20 gramos tiene mayor reducción promedio y mejor comparación VS control, con dosis de 12 gramos ya logrando significativa respuesta, por lo cual podría ser más clínicamente razonable o considerar una dosis intermedia de ser posible.



20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrillo-Torres, O., Mendiola-Roa, M. A., Ramirez-Torres, M. A. (2018). Pain in patients in critical condition and its environment. *Revista Médica del Hospital General de México*, 81(4), 276-281.
2. NOM-025-SSA3-2013 (2013). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-025-SSA3-2013, PARA LA ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PREFACIO.
3. Basile-Filho, A., Lago, A. F., Menegheti, M. G., Nicolini, E. A., de Brito Rodrigues, L. A., Nunes, R. S., ... & Ferez, M. A. (2019). The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine*, 98(26).
4. Shickel, B., Loftus, T. J., Adhikari, L., Ozrazgat-Baslanti, T., Bihorac, A., & Rashidi, P. (2019). DeepSOFA: A Continuous Acuity Score for Critically Ill Patients using Clinically Interpretable Deep Learning. *Scientific reports*, 9(1), 1879
5. Kunnumakkara, A. B., Rana, V., Parama, D., Banik, K., Girisa, S., Sahu, H., ... Aggarwal, B. B. (2021). COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? *Life Sciences*, (119201), 119201.
6. Guo, YR., Cao, QD., Hong, ZS. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
7. Angurana, S. K., Bansal, A., Singhi, S., Aggarwal, R., Jayashree, M., Salaria, M., & Mangat, N. K. (2018). Evaluation of effect of probiotics on cytokine levels in critically ill children with severe sepsis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Critical care medicine*, 46(10), 1656-1664.
8. Aguilar García, C. R., & Martínez Torres, C. (2017). La realidad de la Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 31(3), 171-173.
9. Serrano-Castro, P. J., Estivill-Torrús, G., Cabezudo-García, P., Reyes-Bueno, J. A., Ciano Petersen, N., Aguilar-Castillo, M. J., ... Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas



- y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 35(4), 245–251
10. Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., ... Orduña-Domingo, A. (2020). Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
 11. Shrestha, G. S., Lamsal, R., Tiwari, P., & Acharya, S. P. (2021). Anesthesiology and critical care response to COVID-19 in resource-limited settings: Experiences from Nepal. *Anesthesiology Clinics*.
 12. Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., ... de la Red de UCI Española para COVID-19. (2020). Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Espanola de Anestesiología y Reanimación*, 67(8), 425–437
 13. De enero de, O. E. 25. (s/f). Manejo clínico de la COVID-19. Recuperado el 8 de mayo de 2021, de Who.int website: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
 14. Langella, P., & Martín, R. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: streamlining the definitions. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1047
 15. Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.
 16. Delzenne, N. M., Olivares, M., Neyrinck, A. M., Beaumont, M., Kjølbæk, L., Larsen, T. M., ... & Sanz, Y. (2019). Nutritional interest of dietary fiber and prebiotics in obesity: Lessons from the MyNewGut consortium. *Clinical Nutrition*
 17. Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey Jr, G., Goh, Y. J., ... & Vaughan, E. (2016). Prebiotics: why definitions matter. *Current opinion in biotechnology*, 37, 1-7.



18. Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, 26(1), 3.
19. Oliveira, G., & González-Molero, I. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*, 63(9), 482-494.
20. Tuncay, P., Arpacı, F., Doganay, M., Erdem, D., Sahna, A., Ergun, H., & Atabey, D. (2018). Use of standard enteral formula versus enteric formula with prebiotic content in nutrition therapy: A randomized controlled study among neuro-critical care patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 25, 26–36
21. Bubnov, R., & Spivak, M. (2018). Towards Individualized Use of Probiotics and Prebiotics for Metabolic Syndrome and Associated Diseases Treatment: Does Pathophysiology-Based Approach Work and Can Anticipated Evidence Be Completed?.
22. Taylor, A. M., & Holscher, H. D. (2020). A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutritional Neuroscience*, 23(3), 237–250
23. McLoughlin, R. F., Berthon, B. S., Jensen, M. E., Baines, K. J., & Wood, L. G. (2017). Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 106(3), 930-945
24. Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 1-12.
25. Wang, S., Pan, J., Zhang, Z., & Yan, X. (2020). Investigation of dietary fructooligosaccharides from different production methods: Interpreting the impact of compositions on probiotic metabolism and growth. *Journal of Functional Foods*.
26. Guillon, F., & Champ, M. (2000). Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 33(3–4), 233–245
27. Ayuso, M., Michiels, J., Wuyts, S., Yan, H., Degroote, J., Lebeer, S., ... Van Ginneken, C. (2020). Short-chain fructo-oligosaccharides supplementation to



- suckling piglets: Assessment of pre- and post-weaning performance and gut health. *PloS One*, 15(6)
28. Kato, T., Fukuda, S., Fujiwara, A., Suda, W., Hattori, M., Kikuchi, J., & Ohno, H. (2014). Multiple omics uncovers host-gut microbial mutualism during prebiotic fructooligosaccharide supplementation. *DNA Research: An International Journal for Rapid Publication of Reports on Genes and Genomes*, 21(5), 469–480
29. Le Bourgot, C., Ferret-Bernard, S., Le Normand, L., Savary, G., Menendez-Aparicio, E., Blat, S., ... Le Huërou-Luron, I. (2014). Maternal short-chain fructooligosaccharide supplementation influences intestinal immune system maturation in piglets. *PloS One*, 9(9), e107508
30. Khoshoo, V., Sun, S. S., & Storm, H. (2010). Tolerance of an enteral formula with insoluble and prebiotic fiber in children with compromised gastrointestinal function. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(11), 1728–1733
31. Álvarez, J., Lallena, S., & Bernal, M. (2020). Nutrition and the COVID-19 pandemic. *Medicine*, 13(23), 1311–1321
32. Nakov R, Segal JP, Settanni CR, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Microbiome: what intensivists should know. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(7):777–85.
33. Lukovic E, Moitra VK, Freedberg DE. The microbiome: implications for perioperative and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(3):412–20.
34. Chapple LS, Fetterplace K, Asrani V, Burrell A, Cheng AC, Collins P, Doola R, Ferrie S, Marshall AP, Ridley EJ. Nutrition management for critically and acutely unwell hospitalised patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Australia and New Zealand. *Aust Crit Care.* 2020 Sep;33(5):399-406
35. Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*, 285(198018), 198018
36. Chapple LS, Fetterplace K, Asrani V, Burrell A, Cheng AC, Collins P, Doola R, Ferrie S, Marshall AP, Ridley EJ. Nutrition management for critically and acutely unwell hospitalised patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Australia and New Zealand. *Aust Crit Care.* 2020 Sep;33(5):399-406



37. Moron R, Galvez J, Colmenero M, Anderson P, Cabeza J, Rodriguez-Cabezas ME. The importance of the microbiome in critically ill patients: Role of nutrition. *Nutrients*. 2019;11(12):3002.
38. Petrova, D., Salamanca-Fernández, E., Rodríguez Barranco, M., Navarro Pérez, P., Jiménez Moleón, J. J., & Sánchez, M.-J. (2020). Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Atención primaria*, 52(7), 496–500



21. ANEXOS

21.1 Anexo I

Consentimiento informado

Nombre de la investigación: COMPARAR EL USO DE PREBIOTICOS EN LA DIETA ENTERAL VS DIETA ENTERAL EN LOS INDICADORES DE MORTALIDAD SOFA, APACHE II, SAPS III, DEFICIT DE BASE Y LACTATO EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO

Nombre del investigador: Héctor Jacobo Abbud Chávez

Universidad Autónoma de Chihuahua

Correo electrónico: jacoboaabbud@gmail.com

Se le solicita su participación en el proyecto de investigación “Comparar el uso de prebióticos en la dieta enteral vs dieta enteral en los indicadores de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, déficit de base y lactato en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital central del estado de chihuahua: ensayo clínico aleatorizado doble ciego”. Debido a que requerimos pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Universitario con posibilidad del uso de la vía enteral, para comparar los índices de mortalidad tras la administración de nutrición enteral con y sin prebióticos (Fructooligosacáridos). Esta investigación tiene como objetivo comparar los índices de mortalidad en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos tras la administración consecutiva durante 7 días de su estancia intrahospitalaria, pues según estudios previos se tiene conocimiento de la influencia de prebióticos sobre procesos sépticos, inflamatorios e infecciones nosocomiales, por lo que pensamos que puede tener influencia sobre la morbimortalidad evaluada a partir de los índices de mortalidad APACHE II, SOFA, SAPS III, déficit de base y lactato sérico. Se incluirán pacientes con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Universitario de los cuales a la mitad se les aplicara prebiótico en la nutrición enteral y a la otra mitad solamente nutrición enteral sin prebiótico. Si acepta participar en el estudio se le realizara un cuestionario de historia clínica, se le aplicará el principio mencionado más preparado de nutrición enteral o solamente preparado de nutrición enteral y se realizaran valoraciones posteriores de parámetros fisiológicos, toma de muestras de sangre que se realizan de manera rutinaria en pacientes de la unidad de cuidados críticos (al ingreso y 7 días posterior a su ingreso). Las muestras y los datos de las mediciones se usarán exclusivamente para este estudio.

La administración de prebiótico se realizará a razón de 12 gramos diarios en solución enteral durante 7 días, podría presentar efectos adversos como diarrea explosivos, meteorismo, alergia, que son raras y no se asocian al uso del medicamento por sí mismo, sin embargo, el riesgo es mayor al mínimo. Cualquier efecto adverso que usted note deberá ser notificado con _____ en el teléfono_____. Consideramos en base a la información que hemos recolectado que no conlleva riesgos para su usted.

Los medicamentos serán aportados por el equipo que se encarga de la investigación sin ningún costo para usted durante el desarrollo de este proyecto. Igualmente, los estudios que requiera posterior a la aplicación del preparado no tendrán costos adicionales.

Además del beneficio que el estudio significa para el tratamiento de su padecimiento en otros pacientes, también su participación se beneficiara por el control más estrecho de su enfermedad de lo cual se beneficiara. No recibirá ningún beneficio medico adicional, monetario o medico externo al mencionado en el protocolo. Si usted no quiere participar en esta investigación, continuara con su tratamiento habitual para su enfermedad sin ningún obstáculo.



Toda la información que se obtenga se maneja de manera que nadie conocerá sus datos o lo que conteste en el cuestionario, solo tendrán acceso los investigadores o supervisores de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica será completamente anónima.

Si durante el proceso de el protocolo surgen complicaciones o conocimientos que puedan afectar su voluntad se le será comunicado.

Su participación será completamente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante. Pudiendo continuar con su tratamiento habitual.

En el caso de que presente alguna molestia durante la investigación usted recibirá el tratamiento completo de dicha complicación, cubriéndose los gastos por su servicio médico habitual sin costo alguno para usted. No incluyendo las complicaciones propias de su enfermedad o su curso natural.

Usted recibirá una copia de este documento firmado en caso de que requiera cualquier otra información sobre su participación en el estudio.

“Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto “Comparar el uso de prebioticos en la dieta enteral vs dieta enteral en los indicadores de mortalidad SOFA, APACHE II, SAPS III, deficit de base y lactato en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital central del estado de chihuahua: ensayo clínico aleatorizado doble ciego””

Nombre del paciente o familiar responsable :

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del investigador: David Alfonso Aguirre Baca

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre de testigos _____

Firmas _____

Fecha _____



21.2 Revocación del consentimiento informado

Yo _____ suscribo revocar voluntariamente el consentimiento informado previamente. Con fecha de hoy _____ dando por terminada mi participación. _____ acepto que las muestras y la información más sean usadas para conclusiones del proyecto bajo estricta confidencialidad con propósitos de investigación.

Nombre _____

Firma _____

Fecha _____

Nombre de testigos _____

Firmas _____

Fecha _____

Nombre de testigos _____

Firmas _____

Fecha _____



21.3 Anexo II

Formato de recolección de datos

Nombre del paciente _____ Edad _____

Diagnóstico de ingreso _____

Fecha de ingreso _____

Folio de suspensión utilizada _____

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frec. cardiaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación									
Si $FiO_2 \geq 0.5$ (AaDO ₂)	499	350-499	200-349		>200				
Si $FiO_2 \leq 0.5$ (PaO ₂)					<70	61-70		56-70	<56
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos									
Total APS									
15- GSC									
Enfermedad crónica	Edad								
Preoperatorio programado	≤ 44	0							
	45-64	2							
	55-64	3							
Preoperatorio urgente o médico	65-74	5							
	≥75	6							
			Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)			
			Total de puntos APACHE II A+B+C+D = _____						



Puntuación SAPSIII						
Variable				Variable		
Edad				Choque séptico	Si	No
Estancia antes de UCI	<14 días	14-28 días	>28 días	Choque anafiláctico, mixto o indefinido	Si	No
Ubicación antes de UCI	Quirófano o	Urgencias	Otro UCI	Otro	Insuficiencia hepática	Si No
Tratamiento para cáncer	Si		No		Pancreatitis severa	Si No
ICC	Si		No		Abdomen agudo	Si No
Cáncer hematológico	Si		No		Efecto de masa intracraneal	Si No
Cirrosis	Si		No		Deficit neurológico focal	Si No
SIDA	Si		No		Convulsiones	Si No
Cáncer	Si		No		Coma, estupor	Si No
Opciones terapéuticas antes de UCI	Ninguna		Drogas vasoactivas		Estado quirúrgico al ingreso	Cirugía programada Cirugía de emergencia Ninguna cirugía
Admisión a UCI	Planificado		No planificado		Sitio anatómico de la cirugía	Ninguna cirugía Cirugía de transplante Trauma
Alteraciones del ritmo	Si		No			Cardíaca Neurocirugía Todos los demás
Choque hipovolémico hemorrágico o no hemorrágico	Si		No		Infección aguda al ingreso	Sin infección Nosocomial Respiratoria
Variable						
Escala de coma de Glasgow	Visual		Habla		Motora	
Bilirrubina total (mg/dL)					Total	



Creatinina (mg/dL)				Total	
Frecuencia cardiaca (lpm)				Total	
Leucocitos (G/L)				Total	
Concentración de iones Hidrogeno (pH)				Total	
Plaquetas (G/L)				Total	
Presión sanguínea (mmHg)				Total	
Oxigenación	PaO ₂ /FiO ₂ <100 y VM	PaO ₂ /FiO ₂ >100 y VM	PaO ₂ /FiO ₂ <60 y sin VM	PaO ₂ /FiO ₂ >60 y sin VM	
Puntuación total SAS III					



Variable	Resultado
Déficit de base	
Lactato sérico	
Velocidad de sedimentación globular	
Proteína C reactiva	
Glicemia	

Complicaciones _____



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih. a 22 de Junio de 2021
Oficio: SIP/334/21
Asunto: Dictamen de protocolo

**DR. LUIS BERNARDO ENRIQUEZ SÁNCHEZ.
PRESENTE.-**

Por medio de la presente me permito comunicarle que el protocolo **Comparar el uso de pre bióticos sc-fos en la dieta enteral estándar en los indicadores de mortalidad sofá apache II saps III, severo y crítico según la OMS ingresados al hospital central del estado de Chihuahua: Ensayo clínico Aleatorio Doble ciego. CI-029-21**, ha sido revisado y es **APROBADO** por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

Sin más por el momento, quedo de Usted.



Secretaría de Investigación
y Posgrado

**ATENTAMENTE
"MENTI DA LUCEM, MANIBUS ARTEM"**

**DRA. BERTHA OLIVIA LARRINUA PACHECO
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
Circuito Universitario, Campus II, C.P. 31125.
Tel. 52(614) 238.6030
Chihuahua, Chih., México
www.fm.uach.mx