



**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

*“Factores asociados a la disbiosis gastrointestinal en el paciente crítico”*

Trabajo final de grado para la Licenciatura en Nutrición

AUTOR: Brenda Patricia Barro

COAUTOR Y TUTOR: Lic. Julieta Locatelli

DATOS DE CONTACTO: [brendapatricia.barro@alumnos.uai.edu.ar](mailto:brendapatricia.barro@alumnos.uai.edu.ar)

[Julieta.Locatelli@uai.edu.ar](mailto:Julieta.Locatelli@uai.edu.ar)

FECHA: 24 Julio de 2023

## ÍNDICE:

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN:  | 4  |
| 2. OBJETIVOS:   | 6  |
| OBJETIVO GENERAL:   | 6  |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS:  | 6  |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS:  | 6  |
| 3.1.1 Criterios de inclusión  | 6  |
| 3.1.2 Criterios de exclusión  | 7  |
| 3.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:  | 7  |
| 3.3 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN: | 7  |
| 4. RESULTADOS:  | 7  |
| Alteraciones que se desencadenan en la microbiota del paciente crítico                                  | 12 |
| Relación entre la disbiosis del paciente crítico y la alteración de la permeabilidad intestinal         | 15 |
| Factores asociados a la disbiosis en el paciente crítico  | 16 |
| Influencia de la disbiosis en los resultados clínicos de los pacientes críticos                         | 18 |
| 5. DISCUSIÓN:   | 19 |
| 6. CONCLUSIÓN:  | 22 |
| DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:  | 22 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:   | 23 |
| ANEXOS:   | 25 |

## **RESUMEN:**

**Introducción:** El paciente crítico desarrolla disbiosis intestinal durante su estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La etiología es multifactorial e impacta en la salud del paciente al generar un aumento en la permeabilidad de la barrera intestinal posibilitando la translocación bacteriana, lo que se conoce como el paso inicial en el desarrollo de la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y finalmente la falla multiorgánica (FMO).

**Objetivo:** Revisar los factores determinantes de la disbiosis gastrointestinal en el paciente crítico y su influencia en los resultados clínicos.

**Metodología:** Se incluyeron ensayos clínicos, estudios transversales o longitudinales, revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis publicados en idioma inglés o español, y que no excedan los 10 años de publicación.

**Resultados:** Los estudios demuestran que los pacientes críticamente enfermos desarrollan disbiosis intestinal durante su estadía en UCI caracterizada por una disminución en la diversidad microbiana intestinal con reducción de las especies más representativas y un aumento desmedido de agentes altamente patógenos que influyen negativamente en los resultados clínicos, principalmente en la permeabilidad intestinal al alterarse la primera defensa de la barrera intestinal representada por la microbiota.

**Conclusiones:** Debido a las consecuencias clínicas que pueden desencadenarse a partir del pathobioma que caracteriza a la enfermedad crítica, y teniendo en cuenta que existen herramientas de abordaje nutricional dirigidas en estudio, como probióticos, prebióticos y simbióticos, es que surge la necesidad de realizar estudios de prevalencia de disbiosis en el paciente crítico en Argentina, así como de caracterización de su etiología. El fin último es la implementación de un soporte nutricional oportuno y adecuado que fortalezca la barrera intestinal evitando la translocación bacteriana.

**PALABRAS CLAVES:** “Microbiota gastrointestinal”, “Disbiosis”, “Cuidados críticos”, “Críticamente enfermo”, “Enfermedad Crítica”, “UCI”

## 1. INTRODUCCIÓN:

La microbiota intestinal se la define como aquellos microorganismos benéficos que existen y habitan en el intestino (1). La colonización del aparato digestivo comienza durante el parto, como consecuencia del contacto del niño con la microbiota vaginal, favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos (2). Durante los primeros meses la leche materna promueve el establecimiento de los lactobacilos que metabolizan la lactosa muy eficazmente, y de bifidobacterias, que metabolizan oligosacáridos, ya que el tubo digestivo del ser humano carece de enzimas beta-galactosidasas que puedan digerirlos (3). A los 6 meses de edad la alimentación complementaria promueve la diversificación hasta alcanzar, a los dos años de vida, una composición que se mantendrá “relativamente estable” durante el resto de la vida (4). Se trata de una estabilidad relativa ya que actualmente se conoce que la homeostasis entre la microbiota y el huésped puede alterarse, proceso que se conoce como disbiosis y constituye un denominador común en los pacientes críticos (1,5). La disbiosis o pathobioma se comprende, entonces, como una alteración de la homeostasis del microbioma provocando una reducción negativa de bacterias intestinales comensales que actúan como promotoras de la salud (6).

En la actualidad se conoce que los seres humanos estamos formados por tantas células bacterianas como células humanas (alrededor de una relación 1: 1). De este modo, estamos constituidos por 20.000 genes humanos y de 2 a 20 millones de genes microbianos lo que nos convierte en aproximadamente un 1% humano y un 99% en bacterias, solo en base a nuestros genes. La microbiota gastrointestinal es considerada un mediador crucial entre los insultos externos y la inflamación sistémica (1,5). Hasta el momento, se han registrado nueve phyla o categorías bacterianas diferentes en humanos de los cuales Firmicutes y Bacteroidetes representan el 90% (7). Se trata de un ecosistema complejo donde coexisten microorganismos en un equilibrio frágil, de modo que, si ocurren cambios fisiológicos que alteran las condiciones del huésped, y puntualmente el microambiente intestinal, se producirá una perturbación en el equilibrio ecológico dando origen a la disbiosis (8). Dentro del phylo Firmicutes existen los lactobacillus que representan la mayor parte de este grupo. Los bacteroides son el género más presente dentro del phylo bacteroidetes y se caracterizan por ser patógenos oportunistas. Representan el 30% de todas las bacterias del microbioma humano. El phylo Actinobacterias está representado principalmente por las

bifidobacterias. Dentro del phylo proteobacterias se encuentran: *Escherichia coli*, *pseudomona*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Providencia*, *salmonella* y el *Enterobacter*. También podemos encontrar en bajas proporciones a las *cándidas*. Dentro de estas la *cándida albicans* es la más importante principalmente en pacientes inmunosuprimidos. La mayor proporción de bacterias se localiza en íleon terminal y, principalmente, en colon ascendente donde prevalecerán los procesos de fermentación. Así, el pH en esta región del tubo digestivo oscila entre 5,4 y 5,9 constituyendo un ambiente propicio para la microbiota comensal y regulando el desarrollo de las colonias patógenas (7).

Un estudio demostró que las infecciones ocurridas por *Clostridium difficile* resisten a los antibióticos que se le suministran a más de 450.000 pacientes por año en los Estados Unidos, sin embargo, no han mejorado las enfermedades infecciosas, sino que han propiciado a la aparición de bacterias multirresistentes cada vez más agresivas (5). El paciente crítico presenta diversos factores asociados a su fisiopatología, así como a los tratamientos terapéuticos que recibe durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que distorsionan severamente la composición y la diversidad de su microbioma intestinal (1,5,7–9). Al respecto se han realizado pocos estudios piloto de microbiomas de pacientes en la UCI, que estudiaron la diversidad de la microbiota de estos pacientes y sólo dos estudios prospectivos más amplios que utilizan técnicas independientes de cultivo y que permitieron comparar la abundancia de taxones individuales (10–13). Recientemente en el año 2020 se realizó en Hong Kong un estudio piloto de 15 pacientes hospitalizados de la UCI con Covid -19, en donde encontraron mediante un análisis de secuenciación metagenómico de escopeta de muestras fecales, los pacientes presentaron alteraciones persistentes en la microbiota fecal relacionadas con SARS- coV-2, caracterizada por el alto enriquecimiento de patógenos oportunistas y una disminución de agentes benéficos comensales (14).

Resulta entonces de vital importancia estudiar el impacto que tiene la disbiosis en los resultados clínicos de los pacientes críticos. El conjunto de alteraciones en la homeostasis intestinal y la microbiota intestinal que caracterizan la enfermedad crítica, y que dan origen a lo que se ha denominado como pathobioma, se asocian con una mayor producción de citoquinas inflamatorias, con la disfunción de la barrera intestinal y un aumento de la apoptosis celular y desencadenan una serie compleja de eventos que conducen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y finalmente la falla multiorgánica (FMO) (1,9,15). Por lo tanto, el rol del Licenciado en Nutrición

ante la multiplicidad de factores asociados al tema en cuestión busca centrar el abordaje nutricional de manera integral y oportuna, según la terapia utilizada cubriendo el aporte deficiente que muchas veces presentan los pacientes críticos en la UCI.

## **2. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Revisar los factores determinantes de la disbiosis gastrointestinal en el paciente crítico y su influencia en los resultados clínicos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Analizar la evidencia sobre las alteraciones que se desencadenan en la microbiota del paciente crítico.
- Analizar la relación entre la disbiosis en el paciente crítico y la alteración de la permeabilidad intestinal.
- Describir los factores asociados a la disbiosis en el paciente crítico.
- Analizar la influencia de la disbiosis en los resultados clínicos de los pacientes críticos

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **3.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:**

#### **3.1.1 Criterios de inclusión**

Se incluirán ensayos clínicos, estudios transversales o longitudinales, revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis publicados en idioma inglés o español, y que no excedan los 10 años de publicación. Se incluirán artículos sobre pacientes en estado crítico con relación a las siguientes temáticas:

- Que describen la microbiota gastrointestinal y sus alteraciones durante la estadía en la UCI.
- Que analicen los factores implicados en dichas alteraciones, así como su repercusión en los resultados clínicos al alta de la UCI.

### **3.1.2 Criterios de exclusión**

Se excluirán artículos que estudien la microbiota en pacientes críticos:

-Con menos de 72 horas de estancia en la UCI

-Sin ARM

### **3.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:**

Para la búsqueda bibliográfica se utilizó las siguientes bases electrónicas: Pubmed, Scielo, Google Académico.

Se utilizaron las siguientes palabras claves: “Microbiota gastrointestinal”, “Disbiosis”, “Cuidados críticos”, “Críticamente enfermo”, “Enfermedad Crítica”, “UCI”.

Se utilizaron filtros para la búsqueda de documentos publicados desde el año 2012 al 2022, en adultos, ambos sexos biológicos y con restricción al idioma español e inglés para la búsqueda.

### **3.3 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:**

Se utilizó un formulario creado en Excel para la extracción de datos estandarizado (ANEXOS).

En primer lugar, se procederá a la lectura de títulos y resúmenes donde se destacarán los estudios no relevantes, aquellos que estaban duplicados o aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Luego se realizará la lectura del texto completo de los estudios que se consideraron relevantes según el título y el resumen. Por último, se descartarán estudios según texto completo.

## **4. RESULTADOS:**

Se incluyeron veinticinco estudios, de los cuales tres fueron estudios observacionales y cuatro estudios piloto, un estudio experimental, tres revisiones sistemáticas, un metaanálisis, un ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego y doce revisiones narrativas. En todos los casos la población de estudio fue pacientes críticos de la UCI, con un mínimo de 24 participantes a 464.000 participantes, en los ensayos se realizaron distintas intervenciones: TMF, SDD, Simbióticos profilácticos, Nutrición enteral, Probióticos, Prebióticos. (Tablas 1 y 2)

**TABLA N° 1: ENSAYOS, ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y REVISIONES SISTEMÁTICAS**

| Autor y año    | Tipo de Documento                                | Tipo de participantes    | N° de Participantes           | Tipo de intervención /Factor de Riesgo y/o Protector.   | Variables de resultado  |
|----------------|--|--------------------------|-------------------------------|---|---|
| Akrami (2017)  | Revisión Sistemática de Estudios observacionales | Paciente adulto de UCI*  | 7 estudios: 480 participantes | Factor protector: Intervenciones de TMF.<br><br>Factor de riesgo: Privación de nutrientes, opiáceos, agentes vasoactivos, profilaxis GI, uso de antibióticos, pacientes intubados.  | Relación entre pérdida de diversidad microbiana y disminución total de bacterias. |
| Dickson (2017) | Revisión Sistemática de estudios observacionales | Pacientes adultos de UCI | 3 estudios= 25.000 pacientes  | Factores protectores: Descontaminación oral tópica (SDD), alimentación enteral.<br><br>Factor de riesgo: Pérdida de la diversidad microbiana, inhibidores de la bomba de protones, catecolaminas y antibióticos sistémicos. | Efecto de las SDD y otras terapias en pacientes críticamente enfermos con SDRA.   |

|                |  |                                   |   |   |  |
|----------------|--|-----------------------------------|---|---|--|
| Yamada (2015)  | Estudio observacional retrospectivo              | Pacientes adultos con SIRS de UCI | 140 pacientes                           | Factor de riesgo: Disminución de AGCC, pH Fecal aumentado, alteración en la microbiota fecal.   | Relación entre la disminución de AGCC y esenciales y un aumento del pH en muestras fecales.  |
| Livanos (2018) | Estudio experimental Prospectivo                 | Pacientes adultos de la UCI       | 93 pacientes de la UCI                  | Grupo Intervención: Se suministraron dosis de vancomicina. Grupo control: sin tratamiento.  | Relación del aumento de enterococos y disminución de AGCC asociados a la vancomicina.  |
| Davison (2018) | Revisión Sistemática de Estudios observacionales | Pacientes adultos de la UCI       | 3 estudios= 464.000 pacientes de la UCI | Intervención: hisopos rectales, secuenciación del gen ARNr 16S, vancomicina.  | Efecto de la vancomicina sobre la microbiota comensal y taxones de AGCC del paciente en la UCI   |
| Cheng (2022)   | Revisión sistemática con Metaanálisis            | Pacientes adultos de la UCI       | 16 estudios= 1.138 participantes        | Factor de riesgo: Sars Covid-19, agotamiento de las bacterias productoras de butirato antiinflamatorio y el enriquecimiento de taxones con propiedades proinflamatorias en pacientes con Covid-19 | Efecto disminución significativa en COV en comparación con no COV en las medidas de diversidad alfa, incluido el índice de diversidad de Shannon |

|                |   |                             |              |   |   |
|----------------|---|-----------------------------|--------------|---|---|
| Ravi (2019)    | Estudio observacional Prospectivo           | Pacientes de la UCI         | 24 pacientes | Intervenciones: Muestras de materia fecal en serie, Secuenciación metagenómica y análisis filogenético y metagenómico | Relación de pérdida de diversidad microbiana y abundancia de patógenos en muestras fecales.                           |
| Shimizu (2018) | Ensayo controlado aleatorizado simple ciego | Pacientes de la UCI con VAP | 72 pacientes | Grupo intervención: Recibieron simbióticos<br><br>Grupo control: no recibieron simbióticos                            | Evaluar el efecto de los simbióticos sobre la microbiota intestinal en pacientes ventilados mecánicamente con sepsis. |

**\*UCI: Unidad de cuidados intensivos. TMF: trasplante de materia fecal. HSP: Proteínas de choque térmico. SFL: Flora bacteriana en auto llenado medio-yeyunal. SEL: Asas ciegas de intestino delgado de auto vaciado. UCI: Unidad de cuidados intensivos. SDD: Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal. FMO: Falla multiorgánica. VAP: Neumonía asociada al ventilador.**

**Fuente: elaboración propia**

**TABLA N°2: REVISIONES NARRATIVAS**

| <b>Autor y año</b>    | <b>Objetivo</b>  | <b>Población</b>               | <b>Tipo de resultado</b>   |
|-----------------------|--|--------------------------------|--|
| Assimakopoulos (2018) | Revisar la disfunción de barrera intestinal en el paciente crítico, que conduce a sepsis de origen intestinal y MODS, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos implicados y las intervenciones terapéuticas. | Pacientes adultos de UCI       | Relación entre lesiones intestinales y trastornos de su función de barrera, asociadas una respuesta inflamatoria sistémica con MODS. |
| Bischoff (2014)       | Revisar la importancia del papel de la barrera y la permeabilidad intestinales para la salud y enfermedad.   | Paciente adulto crítico        | Relación entre Permeabilidad intestinal y translocación bacteriana en pacientes críticos   |
| Wolff (2018)          | Revisar las técnicas disponibles para estudiar el microbioma bacteriano en el intestino y el microbioma pulmonar dirigido a la microbiota en pacientes críticos.   | Paciente adulto crítico UCI    | Relación entre microbioma bacteriano en el intestino y el microbioma pulmonar en pacientes que se encuentran internados en la UCI    |
| Krezalek (2017)       | Revisar los cambios fisiológicos asociados a la enfermedad crítica en combinación a diversas intervenciones.   | Pacientes adultos críticos UCI | Efecto de intervenciones médicas sobre el microbioma intestinal en pacientes de la UCI.  |
| Mc clave (2017)       | Revisar la influencia en el curso de la respuesta humana al estrés en la enfermedad crítica  | Paciente adulto Crítico UCI    | El efecto del estrés sobre la integridad intestinal en los pacientes de la UCI.  |
| Meimeng (2017)        | Revisar nuevos datos que aclaran el papel del intestino como propagador de la insuficiencia orgánica en la enfermedad crítica.   | Pacientes adultos críticos     | Efecto de las Enfermedades críticas sobre la microbiota normalmente comensal   |
| Bhalodi (2019)        | Revisar las terapias antibióticas aplicadas durante la hospitalización   | Pacientes adultos críticos     | Efectos de antibióticos y otras terapias, sobre la microbiota intestinal del paciente crítico  |

**MODS: Puntaje de disfunción multiorgánica.**

**Fuente: elaboración propia**

## **Alteraciones que se desencadenan en la microbiota del paciente crítico**

Inicialmente, se mencionan los estudios piloto realizados hasta el momento de acuerdo con la búsqueda bibliográfica. Luego se detalla un estudio realizado con monitoreo prospectivo del microbioma del paciente de la UCI utilizando técnicas independientes del cultivo para confirmar y caracterizar la disbiosis.

En un estudio piloto Shimizu et al., del año 2016 evaluaron mediante un procedimiento metagenómico cómo cambia la microbiota intestinal en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) en la fase aguda de una enfermedad crítica. Fue un estudio de cohorte observacional prospectivo que investigó a 12 pacientes ingresados en una sola UCI de un hospital urbano. Se recolectaron muestras fecales de los pacientes los días 1-2, 2-4, 5-8 y 7-10 después del ingreso. El ADN se extrajo de las mismas y se realizó una secuenciación 16S ARNr profunda para controlar los cambios intestinales. El grupo de estudio estaba compuesto por ocho hombres y cuatro mujeres con una edad media de  $66,9 \pm 23,8$  años. El grupo de control estaba compuesto por siete hombres con una edad media de  $39,6 \pm 8,3$  años. Bacteroidetes y Firmicutes fueron los phylum predominantes en la mayoría de los pacientes en el primer muestreo al día de la admisión. Se observaron cambios dinámicos en la composición de la microbiota intestinal de los 12 pacientes. La variación porcentual absoluta desde el primer día de recogida de heces en el grupo de estudio aumentó significativamente en comparación con la del grupo de control durante la estadía en UCI ( $p = 0,014$  en la serie Bacteroidetes y  $p = 0,008$  en la serie Firmicutes). Las composiciones en serie de Proteobacteria, Actinobacteria y Fusobacteria en los pacientes del grupo de estudio no fueron estadísticamente diferentes de las del grupo control. Los cambios en serie en la composición de la microbiota intestinal también se evaluaron mediante la relación de Bacteroidetes a Firmicutes (relación B / F). Se observaron valores extremos de la relación B / F en cinco de los seis pacientes que fallecieron. Ninguno de los sobrevivientes tuvo una relación B / F  $>10$  o  $< 0,10$  durante el período de estudio. Hubo una diferencia estadística en la relación B / F entre los pacientes fallecidos y los supervivientes ( $p = 0,022$ ) (11).

Por otro lado, Lankelma et al., estudiaron en 2017 la microbiota de una cohorte de pacientes críticamente enfermos (n: 34) utilizando el análisis de la secuencia del gen 16S ARNr y compararon los resultados de pacientes críticamente enfermos sépticos y no sépticos con los de sujetos sanos (n: 15). Se encontró un predominio de Firmicutes y Bacteroidetes en la microbiota intestinal de los

sujetos sanos (n:15) representando el 89-98% de todas las bacterias. En 12 de los 34 pacientes críticos, Firmicutes y Bacteroidetes constituyeron menos del 89% de todas las bacterias ( $p < 0,0001$ , pacientes críticos frente a controles sanos). Se observó una alta abundancia relativa de Proteobacteria en aproximadamente un tercio de los pacientes críticos ( $p = 0,02$ , pacientes críticos frente a controles sanos). Este phylum de bacterias Gram-negativas incluye múltiples bacterias patógenas y que contienen lipopolisacáridos, como Escherichia. Además, hubo una tendencia hacia una mayor proporción de bacterias Gram-negativas a Gram-positivas en pacientes de la UCI ( $p = 0,0658$ , pacientes sanos frente a la UCI) (10).

En otro estudio piloto Zaborin et al., 2018 se propusieron caracterizar la composición y la función de las comunidades microbianas a partir de varios conjuntos de muestras fecales de pacientes que padecían enfermedad crítica prolongada a través del análisis de ARNr 16 s, utilizando como indicador el “Índice Chao 1” el cual es un estimador del número de especies de una comunidad microbiana. La composición microbiana en pacientes críticos fue profundamente diferente de la de voluntarios sanos. Observaron una disminución de la diversidad en el 80% de las muestras de heces de pacientes en UCI, según los valores del índice Chao1 por debajo de 50, y una diversidad extremadamente baja en aproximadamente un 50% de las muestras de heces de pacientes en UCI según los valores del índice de diversidad Chao1 por debajo de 10. Se observaron abundancias inusualmente altas de Pseudomonadaceae en las heces de dos pacientes, una disminución de la diversidad y la dominación por Escherichia y Enterococcus en siete pacientes. Se determinó la aparición de una diversidad bacteriana extremadamente baja (90% de abundancia de un taxón bacteriano) en muestras de cinco pacientes, un predominio (90% de abundancia) de Enterococcus, Staphylococcus, y Enterobacteriaceae. Otra característica de este grupo fue la sustitución dinámica rápida de un filo dominado por otro (es decir, Firmicutes por Proteobacteria). Se encontró que la composición taxonómica en los microbiomas en los miembros de estos grupos era similar a la composición de las bacterias cultivadas, una situación única que puede desarrollarse sólo cuando la diversidad del microbioma está profundamente disminuida. También se informó la presencia del patógeno eucariótico Candida en cuatro de cinco pacientes (12).

El estudio más relevante fue publicado por McDonald y col. en el 2016 que analizaron los microbiomas de 115 pacientes mixtos de 5 UCIs diferentes, mayores de 18 años, que recibieron asistencia respiratoria mecánica dentro de las 48 horas de ingreso a la UCI y que se esperaba

permanecieran allí durante 72 horas. Se recolectaron muestras fecales, orales y cutáneas por personal hospitalario capacitado. Las muestras se recogieron dentro de las 72 horas de ingreso a la UCI y al alta o en la UCI el día 10. Para el análisis de la composición de los microbiomas se utilizó la metodología ANCOM que permitió comparar el microbioma de los pacientes críticos con el de individuos sanos. Para las muestras fecales, la diversidad filogenética al momento del alta fue significativamente menor que al ingreso ( $p = 0,045$ ). De este modo, las muestras fecales y orales obtenidas al ingreso fueron más similares entre sí que a las muestras obtenidas al momento del alta, lo que implica que la duración de la estadía en una UCI se asocia con trastornos en la microbiota. Las muestras fecales de pacientes críticos tienden a tener una abundancia relativa menor de Firmicutes y Bacteroidetes y una mayor abundancia relativa de Proteobacteria (13).

Un estudio de Observacional prospectivo realizado en el 2018, en 24 pacientes de la UCI, en donde se tomaron muestras fecales en serie y fueron sometidos a una secuenciación metagenómica de escopeta, se utilizó el índice de Simpson para calcular la diversidad microbiana que comprobó que dos tercios de los pacientes presentaban una caída en diversidad bacteriana Simpson  $<4$ , y un tercio de los pacientes presentó un nivel precipitadamente bajo con un Simpson  $<2$  (16).

En el año 2020 Zuo et al., llevaron a cabo un estudio piloto de 15 pacientes con Covid-19, en el cual encontraron mediante un análisis de secuenciación metagenómico de escopeta de muestras fecales alteraciones persistentes en la microbiota fecal relacionadas con SARS- coV-2. Se obtuvo como resultado en la materia fecal inicial microbiana de pacientes con Covid-19 bajo tratamiento antibiótico que estaban enriquecidos en patógenos oportunistas y un agotamiento múltiple de bacterias benéficas, y en pacientes con Covid-19 sin tratamiento antibiótico estaban disminuidas la cantidad de microbios patógenos (14).

Un metaanálisis incluyó 12 estudios que compararon la microbiota intestinal en pacientes con Covid-19 (COV) y pacientes sin Covid-19. Se encontró una disminución significativa de la diversidad, medida por cuatro índices de diversidad alfa comúnmente aplicados (diversidad alfa, índice de diversidad de Shannon, uniformidad de Pielou y la diversidad filogenética de Faith) y una alteración de la composición microbiana en el grupo COV. Los géneros productores de butirato *Megasphaera*, *Dialister*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira* y *Prevotella* se redujeron en el grupo COV y los géneros que estimulan a las citoquinas proinflamatorias, patógenos oportunistas como *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Corynebacterium* estaban

significativamente aumentados en el grupo COV en comparación con el grupo sin COVID-19. Los índices de diversidad alfa de la microbiota intestinal en pacientes recuperados de COVID-19 fueron significativamente más bajos que los de las personas que no tenían COVID-19, lo que implicaba que la microbiota intestinal de los pacientes recuperados aún se encontraba en eco estados insalubres. Sin embargo, la diversidad mostró una tendencia creciente en los pacientes recuperados en comparación con los pacientes con COVID-19 durante la fase aguda, lo que sugiere que los eco estados insalubres progresaron hacia el eco estado saludable después de la eliminación del SARS-CoV-2 (17).

### **Relación entre la disbiosis del paciente crítico y la alteración de la permeabilidad intestinal**

En una revisión narrativa se relaciona la barrera intestinal con la permeabilidad intestinal, como dos términos que son sinónimos, aunque se demostró que no son lo mismo. La permeabilidad intestinal es una característica de la barrera intestinal, estrechamente relacionada con la microbiota comensal intestinal y con los elementos del sistema inmune de la mucosa. Las modificaciones en la permeabilidad intestinal llevan al aumento de la exposición a bacterias (exposición del GALT a microorganismos entéricos), riesgo de infecciones sistémicas y aumento de las probabilidades de desarrollar FMO. Además, a medida que la gravedad de la enfermedad progresa el aumento de la permeabilidad intestinal se amplifica; en esta situación, el soporte nutricional disminuye la incidencia de infecciones y previene las úlceras gastroduodenales por estrés, reduciendo la frecuencia de FMO y el tiempo de estancia hospitalaria (18).

Estudios experimentales dieron como muestra que la disrupción pacífica de simbiosis posibilita la translocación bacteriana y tendrá como resultado a temprana edad y, a edades más avanzadas, el paso inicial en el desarrollo de la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, aumentando el riesgo a enfermedades e inmunodeficiencia graves y finalmente la falla multiorgánica en pacientes adultos de la UCI (19).

Se intentó explicar la translocación bacteriana a principios de la década del 80 cuando Meakins y Marshall (1985) observan que el 30% de los pacientes con bacteriemia o sepsis, que morían de síndrome de disfunción multiorgánica, no tenían un foco infeccioso demostrable (hemocultivos negativos). Se pensó entonces que el tubo digestivo con sus bacterias intraluminales podía ser el “culpable” de la producción de bacterias mediante el fenómeno de la translocación bacteriana.

Entonces, al verse interrumpida la integridad de la barrera intestinal por las alteraciones micro circulatorias; las bacterias y endotoxinas translocación a los ganglios linfáticos mesentéricos y al sistema de vena porta, accediendo finalmente a la circulación sistémica, después de derramarse sobre un hígado disfuncional que no puede despejar la circulación de la vena porta de las bacterias entéricas o sus productos (20).

Por otro lado, una década después un equipo quirúrgico de Denver (1991) insertó catéteres en la vena porta de pacientes gravemente heridos, la mayoría de los cuales (60%) estaba en shock, para el muestreo de sangre secuencial y realizaron hemocultivos consecutivos y mediciones de endotoxinas. Encontraron que, aunque el 30% de los pacientes desarrollaron FMO, solo el 2% de los hemocultivos venosos portales eran positivos y que ninguno de los pacientes tuvo endotoxemia portal o sistémica (20).

Se llevaron a cabo seis estudios clínicos relevantes que reclutaron a 2125 pacientes quirúrgicos donde la translocación bacteriana se confirmó en el 5-21% de los individuos, en los que se asoció también un aumento de las complicaciones infecciosas postoperatorias. Un 45% de los pacientes presentó translocación bacteriana comparado al 19% que se obtuvo sin translocación bacteriana. Se comienza a pensar entonces en la vía linfática como la ruta alternativa de los patógenos; los vasos linfáticos mesentéricos primero drenan hacia la cisterna quiliana y finalmente a través del conducto torácico volcando hacia la circulación sistémica en la vena subclavia izquierda. La vasculatura pulmonar es el primer lecho vascular que está expuesto a la linfa mesentérica, lo que coincide con que este órgano es el primero y el más comúnmente dañado en el paciente crítico a través del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Esto es lo que actualmente se ha llamado eje intestino pulmón, aunque se encuentran en investigación los mecanismos (7,18,21-23).

### **Factores asociados a la disbiosis en el paciente crítico**

Según la literatura actual se mencionan múltiples factores que comprometen la microbiota gastrointestinal. La drástica reducción en la emisión de la materia fecal, que presenta una incidencia del 83% en UCI, el uso de fármacos de manera habitual y desmedido como: opioides (morfina, fentanilo), vasoactivos (dopamina, noradrenalina, y adrenalina), agonistas. El aporte deficiente de nutrientes, fibra alimentaria y una incorrecta hidratación son habituales en esta población de

pacientes críticamente enfermos. Así mismo el estrés metabólico caracterizado por aumento de los mediadores del sistema endócrino como: catecolaminas, cortisol y hormonas de crecimiento que experimenta el paciente crítico y al mismo tiempo la activación del sistema inmunológico con aumento de citoquinas inflamatorias, hipoxia tisular intestinal, que se presenta como característica de la primera fase metabólica que atraviesan todos los pacientes durante la enfermedad crítica. El uso de inhibidores de bomba gástrica de protones y de antibióticos, principalmente los de amplio espectro y de uso prolongado. Finalmente, en otros estudios también se relaciona los cambios fisiológicos asociados con la enfermedad crítica en combinación con intervenciones médicas tales como la restricción de la ingesta oral en pacientes quirúrgicos, la manipulación intestinal operatoria y las limpiezas colónicas preoperatorias de las cirugías de colon también constituyen un factor importante de alteración de la microbiota intestinal como así mismo en la función, diversidad y composición de la microbiota gastrointestinal del paciente crítico (18,24).

En un estudio se impulsó la investigación clínica de la supresión de bacterias intestinales en pacientes con SDRA, mediante la administración profiláctica de antibióticos, SDD (descontaminación selectiva del tracto digestivo), diseñados para mantener el mínimo crecimiento de patógenos en el intestino, se estudió a más de 15.000 pacientes. Y se obtuvo como resultado que los pacientes que reciben SDD tienen menos probabilidades de desarrollar falla orgánica. Sin embargo, el uso de este fármaco es poco común debido al riesgo percibido de resistencia a los antimicrobianos, así como otras terapias que se realizan en los pacientes que ponen en juego su microbiota intestinal (25).

En otros estudios también demostraron que el paciente críticamente enfermo, posee un efecto disruptivo en su microbiota, pero se destacó que las intervenciones hospitalarias tales como la administración de antibióticos durante el lapso comprendido en la estadía hospitalaria en los pacientes críticos, actúan como moduladores externos en detrimento de la composición y población benéfica del microbioma (26,27).

En un estudio aleatorizado controlado Shimizu y col., analizaron a 72 pacientes de la UCI para evaluar si el uso de simbióticos profilácticos podría modular la microbiota intestinal y evaluar los efectos preventivos sobre la incidencia de enteritis y neumonía asociada al ventilador en pacientes con sepsis. A 35 se le administraron simbióticos, mientras que 37 no lo recibieron. Se tomaron muestras de la microbiota fecal mediante hisopados rectales de manera semanal y se evaluó la

secuenciación del ARNr 16 s para determinar los tipos de bacterias presentes en las muestras fecales. Se observó como resultado de los análisis de la microbiota fecal que el número total de bacterias en el grupo que recibió simbióticos aumentó significativamente  $p = <0,05$ , en comparación con el otro grupo. La proporción de bifidobacterias y lactobacilos en el grupo que recibió simbióticos fue significativamente más alta  $p = <0,05$  que en el grupo que no los recibió (28).

Por otro lado, dos revisiones narrativas también demostraron coincidencias en que el uso de la terapia profiláctica con simbióticos a través de la nutrición enteral por sonda nasogástrica reducía las complicaciones de sepsis y SDRA en pacientes críticamente enfermos. Además, estas vías terapéuticas como así también el TMF, dieron como resultado una menor tasa de infecciones, un efecto beneficioso sustancial sobre la integridad de la barrera intestinal y la prevención de translocación de bacterias patógenas en los pacientes críticamente enfermos (29,30).

### **Influencia de la disbiosis en los resultados clínicos de los pacientes críticos**

En un estudio Prospectivo se analizaron 93 pacientes de la UCI para determinar los factores de riesgo de pérdida de la resistencia a la colonización intestinal durante el periodo inicial de enfermedad crítica. Se tomaron hisopos rectales dentro de las 4 hs de ingreso y 72 hs después se analizaron la secuenciación del gen ARNr 16 s y el cultivo selectivo para enterococos resistentes a la vancomicina. Transcurridas las 72 hs se observó una disminución en la producción de (Clostridial clusters), taxones que producen los AGCC y además una reducción significativa de la diversidad de bacterias benéficas, mermando en la continua colonización por parte de la población que forma parte del microbioma intestinal en la porción distal. Se utilizó el Índice Shannon para evaluar la microbiota fecal, durante las primeras 72 hs se observó pequeña disminución de las bacterias comensales con una mediana de - 3,5%,  $p=0,06$ , luego pasada las 72 hs se observó un descenso significativo de una mediana de -8 (31).

Por otro lado, la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral publicó en 2014 un estudio retrospectivo que incluyó 140 pacientes críticos con SIRS y que tenían un nivel de proteína sérica C reactiva  $> 10$  mg / dL. Se realizó la medición cuantitativa de las concentraciones fecales de SCFA (butirato, propionato y acetato) mediante cromatografía líquida de alta resolución, durante 6 semanas después del ingreso. Los datos obtenidos de los pacientes se compararon con los datos

correspondientes de voluntarios sanos. Además, se midió el pH fecal, se realizó análisis de cultivo y se evaluó la incidencia de complicaciones gastrointestinales: enteritis y dismotilidad de 287 muestras de MF. Enteritis se definió como diarrea acuosa de > 12 horas de duración, y dismotilidad se definió como > 300 ml de débito por la SNG en 24 horas durante la estancia en la UCI. Se encontró que las concentraciones fecales de ácidos orgánicos totales, AGCC totales y de cada uno (butirato, propionato y acetato) fueron significativamente menores que en voluntarios sanos y el pH fecal aumentó notablemente en pacientes con SIRS grave en comparación con el de voluntarios sanos (32).

En una revisión narrativa se planteó comprender cómo interactúan los múltiples componentes del intestino y cómo se perturban en la enfermedad crítica puede desempeñar un papel importante en apagar el "motor" de (MODS) en el futuro. Por esto mismo en las enfermedades críticas la integridad intestinal se altera con hiperpermeabilidad y aumento apoptosis epitelial, lo que permite la contaminación de sitios extraluminales que normalmente son estériles. Dando como resultado aumentos en microbios virulencia y disminución de la diversidad, lo que conduce a más respuestas patológicas dentro del huésped (8,23,33).

## **5. DISCUSIÓN:**

Si bien se ha demostrado que existe una gran heterogeneidad en la metodología y técnicas llevadas a cabo en los estudios incluidos a lo largo de la Revisión, los resultados con menos controversias de esta revisión indican que los pacientes críticamente enfermos de la UCI, desarrollan disbiosis intestinal, causando disminución en la diversidad microbiana intestinal por diferentes técnicas, la más comúnmente mencionada es la utilización desmedida de opioides dando origen a una menor diversidad microbiana y al aumento desmedido de proliferación de agentes altamente patógenos que tienden a seguir empeorando los resultados clínicos del paciente.

En los presentes estudios piloto de microbiomas de pacientes críticamente enfermos en la UCI, se encontraron como resultado una disminución de la diversidad (>80%) según los valores del índice Chao1 y una alteración en la composición donde los miembros más representativos son reemplazados por comunidades de muy baja diversidad de patógenos (pseudomonas, enterococos, escherichia, candida). No obstante, estos resultados generaron la necesidad de estudios prospectivos más amplios que utilicen técnicas independientes del cultivo (10–12). Por esto mismo

surgieron estudios que utilizaron la metodología ANCOM que permite comparar la abundancia de taxones individuales comparando el microbioma de pacientes críticos con el de individuos sanos (10–13). Un estudio comprobó la hipótesis de que la enfermedad crítica está completamente asociada con una pérdida de microbios comensales promotores de la salud y la aparición de disbiosis en los pacientes críticos de la UCI. Una limitación que se observó en este estudio fue el uso ubicuo de antibióticos que imposibilita diferenciar el efecto de la presión antibiótica del efecto de la enfermedad crítica (13). Además, con respecto a los resultados hallados en estudios recientemente novedosos como el realizado por Zuo A et al. y Xiaomi Cheng A et al., ambos coincidieron en sus hipótesis planteadas donde comprueban que la microbiota intestinal se altera en la infección por SARS- CoV-2 y que está estrechamente relacionada con la susceptibilidad a la enfermedad crítica. Se informó que los pacientes presentaban menores cantidades taxonómicas de bacteroidetes en el paciente crítico comparado a los individuos sanos que fueron sometidos a dicho estudio, una de sus limitaciones fue el tamaño de la muestra al no ser significativa, habiendo concluido realizar aún más estudios que validen dicha hipótesis (14–16).

Sin embargo además de estudiar la disminución de la diversidad del microbiana, estudios han considerado la relevancia de comprender que esta disminución provoca que todos los elementos de la integridad intestinal se ven afectados en la enfermedad crítica, tanto la sepsis como la inflamación no infecciosa severa induce un marcado aumento de la apoptosis del epitelio intestinal con una disminución simultánea de la criptas, esto lleva a acortar la longitud de las vellosidades, disminuir la capacidad de absorción las alteraciones en la inflamación sistémica y el aumento de la permeabilidad paracelular, es así que la enfermedad se la asocia con permeabilidad intestinal (23). Se observó como un hallazgo que la falla de la barrera intestinal por hiperpermeabilidad conducía a la translocación bacteriana sistémica asociada con MODS (Síndrome de disfunción multiorgánica) durante varios años, sin embargo estudios clínicos con pacientes en estado crítico demostraron que no proporcionan la evidencia de la propagación sistémica de bacterias derivadas del intestino y sus productos como causa de los MODS en pacientes con sepsis, lo que se conoce como el paso inicial en el desarrollo, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y finalmente la falla multiorgánica (FMO) (20,22,32).

Cabe destacar que en otro estudio surgieron controversias y se planteó que existe aún un conocimiento limitado en las causas iniciales de la disfunción de la barrera intestinal, debido a la

multiplicidad de factores a las que el paciente se encuentra expuesto en el período de hospitalización (19).

Si bien se ha observado que el estado de la enfermedad crítica tiene un efecto disruptivo sobre la permeabilidad intestinal, se ha considerado en estudios que la misma puede deberse también a las intervenciones o múltiples terapias aplicadas durante la hospitalización para estos pacientes críticos, tales como la omisión o aporte insuficiente de nutrientes, el uso de múltiples fármacos de manera habitual, desmedido y prolongado. Varios estudios coincidieron y demostraron que el uso de antibióticos y opioides son los *gold standards* en la UCI y los cuales pueden generar efectos graves y duraderos en la composición de la microbiota, así como también causa patógenos resistentes a los fármacos y el agotamiento de bacterias comensales (19,21,25–27).

Investigaciones anteriores han demostrado que durante la enfermedad crítica se producen cambios significativos en la microbiota intestinal, cambios que surgen en respuesta al estrés, la alteración de suministro de sangre al intestino, inmunosupresión, tipos de antibióticos tomados y deficiencia de nutrientes como se han mencionado en párrafos anteriores que conducen a la ruptura de la función de la barrera intestinal. En el estudio Shimizu et al., demostraron la importancia que posee el uso de simbióticos profilácticos a través del soporte nutricional enteral por sonda nasogástrica en los pacientes críticamente enfermos en la UCI, ya que se observó que los mismos modulaban la microbiota intestinal y que previenen la aparición de enteritis y la neumonía asociada al ventilador en pacientes críticamente enfermos. El uso de estas terapias demostró un aumento significativo en la diversidad microbiana de bacterias benéficas especialmente bifidobacterias y lactobacilos en pacientes que recibían administración de simbióticos en comparación con aquellos que no recibían. Por lo tanto, la inmunidad innata a través de la microbiota intestinal podría ser diferente frente a las bacterias patógenas y es por esto mismo que cabe destacar que se necesitan aún más investigaciones que comprueben los efectos del tratamiento simbiótico en los pacientes de la UCI. Otros estudios con hallazgos similares también concluyeron que la mejor terapia para reducir la sepsis en pacientes críticamente enfermos era el uso de simbióticos y no de probióticos o prebióticos de manera aislada. Además, se demostró que la utilización de ambos tenía un impacto mayor en los niveles de citoquinas proinflamatorias, dando lugar así a la reducción de estas y jugando un papel esencial evitando la aparición de la FMO (28,29,33,34).

Esta revisión pone además de manifiesto la necesidad, en países como Argentina de fomentar la realización de estudios de prevalencia e investigaciones actualizadas sobre los factores asociados en la disbiosis intestinal del paciente crítico.

El enfoque nutricional de esta revisión radica en la importancia de la nutrición enteral como intervención temprana, oportuna, completa y adecuada, ya que tal como se mencionó en párrafos anteriores es un factor esencial en la prevención de la disbiosis intestinal del paciente crítico. El retraso en la intervención nutricional, así como una nutrición insuficiente o inadecuada constituyen factores de riesgo modificables por lo que surge la necesidad de un abordaje interdisciplinario.

## **6. CONCLUSIÓN:**

Según los resultados se encontró evidencia, de que los pacientes en estado crítico poseen su microbiota severamente comprometida. Sin embargo, aún faltan recabar más estudios que analicen los factores causales implicados en la disbiosis gastrointestinal en dichos individuos.

Se encontró evidencia de que la estabilidad de la microbiota de los pacientes críticos se ve severamente comprometida durante su estancia en la UCI dando lugar a un pathobioma. Además, cabe destacar que se han encontrado estudios de prebióticos, probióticos y simbióticos, lo cual es un área muy importante por desarrollar como uso para el manejo del paciente crítico, pero se necesitan aún más estudios que caractericen en profundidad la microbiota del paciente crítico.

Debido a las consecuencias clínicas que pueden desencadenarse es que surge la necesidad de realizar estudios de prevalencia, así como de caracterización de su etiología. De este modo se tomaría conciencia del buen manejo en lo que respecta a la intervención nutricional temprana en estos pacientes dada su complejidad.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:**

Los autores o autoras declaran no tener conflicto de interés con relación a este manuscrito para divulgar.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness: *Curr Opin Crit Care*. 2016 Aug;22(4):347–53.
2. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3446.
3. Brunser Tesarschü O. Leche Materna: Características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna (Parte 2). *Rev Chil Nutr*. 2019 Oct;46(5):633–43.
4. Moreno Villares JM. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 24]; Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02453/show>
5. Latorre M. Microbiome as mediator: Do systemic infections start in the gut? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10487.
6. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 24];110. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=684769749239-413272195161>
7. Wolff NS, Hugenholtz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU. *Crit Care*. 2018 Dec;22(1):78.
8. Stavrou G. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 24]; Available from: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2016/ev-09-2016-10-AG2722-0086.pdf>
9. Haak BW, Levi M, Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit: *Curr Opin Crit Care*. 2017 Apr;23(2):167–74.
10. Lankelma JM, Van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, Van Der Poll T, De Vos WM, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017 Jan;43(1):59–68.
11. Ojima M, Motooka D, Shimizu K, Gotoh K, Shintani A, Yoshiya K, et al. Metagenomic Analysis Reveals Dynamic Changes of Whole Gut Microbiota in the Acute Phase of Intensive Care Unit Patients. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1628–34.
12. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsher B, Kade M, et al. Membership and Behavior of Ultra-Low-Diversity Pathogen Communities Present in the Gut of Humans during Prolonged Critical Illness. Clemente J, Dominguez Bello MG, editors. *mBio*. 2014 Oct 31;5(5):e01361-14.

13. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, et al. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. Green Tringe S, editor. *mSphere*. 2016 Aug 31;1(4):e00199-16.
14. Zuo T. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website. 2020. 159(3):944–55.
15. Hospital General Ibarra. Ibarra, Ecuador, Andrés Velez P, López F, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. Quito, Ecuador, Montalvo M, Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador, et al. Microbiota y sepsis. *Horiz Méd Lima*. 2022 Jul 7;22(2):e1692.
16. Ravi A, Halstead FD, Bamford A, Casey A, Thomson NM, Van Schaik W, et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genomics* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Jul 24];5(9). Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/mgen/10.1099/mgen.0.000293>
17. Cheng X, Zhang Y, Li Y, Wu Q, Wu J, Park SK, et al. Meta-analysis of 16S rRNA microbial data identified alterations of the gut microbiota in COVID-19 patients during the acute and recovery phases. *BMC Microbiol*. 2022 Nov 14;22(1):274.
18. L. N. MARTINUZZI A, E. KECSKES C. Soporte Nutricional y Metabolismo en Cuidados Críticos Fundamentos y guía práctica [Internet]. January 2021. BUENOS AIRES - BOGOTÁ - MADRID - MÉXICO: editorial medica panamericana; Available from: <file:///C:/Users/Laura/Downloads/b451-pli5.pdf>
19. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Dec;14(1):189.
20. Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*. 2018 Dec;46(6):751–60.
21. 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 Dec 7;11(12):3002.
22. Yin Y, Hountras P, Wunderink RG. The microbiome in mechanically ventilated patients: *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Apr;30(2):208–13.
23. Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure: *Curr Opin Crit Care*. 2017 Apr;23(2):143–8.
24. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Mar;20(2):131–7.

25. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*. 2016 Jan;4(1):59–72.
26. Bhalodi AA, Van Engelen TSR, Virk HS, Wiersinga WJ. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jan 1;74(Supplement\_1):i6–15.
27. McClave SA, Lowen CC, Martindale RG. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: The gut in stress. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):19–36.
28. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018 Dec;22(1):239.
29. Szychowiak P, Villageois-Tran K, Patrier J, Timsit JF, Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care*. 2022 Jan 5;12(1):3.
30. Mustansir Dawoodbhoy F, Patel BK, Patel K, Bhatia M, Lee CN, Moochhala SM. Gut Microbiota Dysbiosis as a Target for Improved Post-Surgical Outcomes and Improved Patient Care: A Review of Current Literature. *Shock*. 2021 Apr;55(4):441–54.
31. Livanos AE, Snider EJ, Whittier S, Chong DH, Wang TC, Abrams JA, et al. Rapid gastrointestinal loss of Clostridial Clusters IV and XIVa in the ICU associates with an expansion of gut pathogens. Wilson BA, editor. *PLOS ONE*. 2018 Aug 1;13(8):e0200322.
32. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Yamakawa K, et al. Rapid and Sustained Long-Term Decrease of Fecal Short-Chain Fatty Acids in Critically Ill Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J Parenter Enter Nutr*. 2015 Jul;39(5):569–77.
33. Davison JM, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition*. 2019 Mar;59:29–36.
34. Mustansir Dawoodbhoy F, Patel BK, Patel K, Bhatia M, Lee CN, Moochhala SM. Gut Microbiota Dysbiosis as a Target for Improved Post-Surgical Outcomes and Improved Patient Care: A Review of Current Literature. *Shock*. 2021 Apr;55(4):441–54.

### **ANEXOS:**

|   |    |       |          |
|---|----|-------|----------|
| Link  | de | Excel | Anexado: |
| <a href="https://docs.google.com/spreadsheets/d/13BjgrkW0HV_AvYbpPuwvAIAEHZ0IMEKu/edit#gid=1441762830">https://docs.google.com/spreadsheets/d/13BjgrkW0HV_AvYbpPuwvAIAEHZ0IMEKu/edit#gid=1441762830</a> |    |       |          |