



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
EPIDEMIOLOGÍA

Efecto de la suplementación con Beta-hidroxi-Beta-metilbutirato (HMB) sobre la composición corporal y capacidad funcional del paciente con síndrome post-COVID-19 para el periodo 2021-2023 en el Instituto nacional de enfermedades respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**Maestría en ciencias de la salud**

**PRESENTA**

L.N. Angelia Jiménez Valentín

**Tutor Principal:**

Dr. Arturo Orea Tejeda

Jefe del Servicio de Cardiología INER

**Miembros del Comité Tutor:**

Dra. Dulce González Islas

Coordinadora de Proyectos de Investigación, INER

Dra. Wendy Rodríguez García

Docente en la FESZ UNAM

Ciudad de México, noviembre del 2023.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mis padres cuyo amor incondicional, apoyo constante y sacrificio a lo largo de mi vida han brindado las bases para perseguir mis sueños académicos.

Agradezco a Eric, por ser un verdadero compañero de vida, que me ayuda a creer y crear.

Agradezco al Dr. Arturo Orea por ser un verdadero líder, quien con su sabiduría y cariño inculcaron el valor del conocimiento y la perseverancia.

Agradezco la paciencia de la Dra. Dulce Gonzales cuyas ideas y debates enriquecieron este trabajo.

# INDICE

1.MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 COVID -19.....	1
1.2 Epidemiología.....	1
1.3 Estructura viral.....	1
1.4 Patogénesis.....	2
1.5 Métodos de propagación.....	3
1.6 Signos y síntomas.....	3
1.7 Respuesta inflamatoria del COVID-19.....	5
1.8 Factores de riesgo para COVID-19 severo y mortalidad.....	6
1.9 Síndrome post-COVID-19.....	6
1.10 Epidemiología del síndrome post-COVID-19.....	7
1.11 Alteraciones músculo esqueléticas.....	8
1.12 Trastornos metabólicos e inflamatorios previos.....	8
1.13 Inflamación.....	9

1.14 Enzima convertidora de angiotensina .....	9
1.15 Edad.....	9
1.16 Obesidad .....	10
1.17 Inactividad física.....	11
1.18 Desnutrición .....	11
1.19 Antecedentes .....	12
1.20 Metabolismo del HMB .....	12
1.21 Absorción .....	14
1.22 Dosis y seguridad .....	14
1.23 Toxicidad y efectos adversos del HMB .....	14
2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	17
2.1 Pregunta de investigación.....	18
2.2 Hipótesis.....	18
2.3 Objetivo general.....	18
2.4 Objetivos específicos.....	18
2.5 Metodología.....	19
2.6 Población.....	19
2.7 Tamaño de muestra .....	20

2.8 Análisis estadístico .....	20
2.9 Procedimientos .....	22
2.10 Grupos de estudio .....	22
2.11 Antropometría .....	24
2.12 Ingesta dietética.....	24
2.13 Capacidad funcional.....	24
2.14 Comité de ética .....	26
3. RESULTADOS.....	27
4.DISCUSIÓN.....	34
5.CONCLUSIÓN.....	37
6.BIBLIOGRAFÍA.....	38
7.ANEXOS.....	44
Anexo 1 Cronograma de actividades.....	44
Anexo 2 Registro de toma de suplemento .....	45

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 COVID -19

En diciembre del 2019, en Wuhan, China se reportó un nuevo coronavirus, llamado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2) causante del síndrome de Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19).<sup>(1)</sup>

### 1.2 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estableció el 11 de marzo COVID-19 como pandemia.<sup>(1)</sup> Ha nivel mundial había casos de COVID-19 ,para el 25 de mayo de 2022, la OMS notifico 6,281.260 muertes.

(2)

En México , de acuerdo al instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el periodo de junio del 2021 se registró como primera causa de muerte en el país, seguido de las enfermedades del corazón.<sup>(3)</sup>

### 1.3 Estructura viral

Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios positivos con una envoltura, tienen los mayores genomas de ARN virales conocidos. Los genomas virales están formados por el terminal 5' y el terminal 3'. El terminal 5' constituye la mayor parte del genoma y contiene marcos de lectura abiertos, que codifican proteínas responsables de la replicación viral. El terminal 3' contiene las cinco proteínas estructurales; la proteína S media la unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula del huésped y entre las células infectadas adyacentes. La

proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la trasmisión y el ensamblaje del virus. La proteína M es la proteína más abundante y define la forma de la envoltura viral. La proteína E estructural, es la más pequeña de las proteínas estructurales que expresa en gran medida la célula infectada durante la replicación viral, finalmente, la proteína HE es responsable de la unión al receptor y la especificidad del hospedador.<sup>(4)</sup>

#### 1.4 Patogénesis

A lo largo de los años se han identificado algunos coronavirus provenientes de mamíferos y aves, estos forman parte de su reservorio, los impulsores ecológicos de la diversidad de CoV, han ocasionado en humanos infecciones del tracto respiratorio con síntomas, desde leves, hasta el síndrome de dificultad respiratoria grave (SDRA)<sup>(5)</sup>. Existen cuatro familias principales; alfa, beta, gamma y delta-coronavirus, los coronavirus alfa y beta se originan en mamíferos principalmente en murciélagos, se cree que son los que causan de enfermedades más graves y fatales en humanos.<sup>(6)</sup>

Los virus mutan constantemente, por lo que se esperan nuevas variantes. Son todas aquellas que su genoma tiene mutaciones con implicaciones fenotípicas establecidas o sospechadas y se ha identificado que causan transmisión comunitaria y múltiples casos.<sup>(7)</sup>

Para identificar una variante de preocupación se necesita una evaluación comparativa que demuestre uno de los siguientes cambios;

- Aumento de transmisibilidad o cambio nocivo en la epidemiología de COVID-19.
- Aumento de virulencia o cambio en la presentación de la enfermedad Clínica.

- Disminución de la eficacia de las medidas de salud pública y social o diagnósticos disponibles como vacunas y terapias.<sup>(7)</sup>

### 1.5 Métodos de propagación

La transmisión del COVID-19 se produce por rutas comunes, como transmisión directa, por contacto en vías aéreas a través de aerosoles. La tos, el estornudo, la inhalación de gotitas, el contacto con membranas mucosas orales, nasales y oculares son métodos comunes de la propagación del virus.<sup>(4)</sup>

### 1.6 Signos y síntomas

Algunos de los síntomas del COVID-19 son fiebre, tos, disnea, mialgia o fatiga, producción de esputo, cefalea, hemoptisis y diarrea en algunos casos.<sup>(8)</sup>

Los pacientes pueden tener síntomas graves, otros leves, incluso ser asintomáticos.<sup>(6)</sup> En casos graves, se produce un patrón típico de progresión de la enfermedad y surgen síntomas como dificultad para respirar debido a la neumonía desarrollando SDRA.<sup>(5)</sup>

Tabla 1. Manifestación clínica de la infección por SARS-CoV-2 <sup>(5)</sup>

Sistema de órganos involucrado	Inicio de la enfermedad (enfermedad leve)	Enfermedad Moderada	Enfermedad severa	Signos diagnósticos
<b>Respiratorio-Pulmonar</b>	Tos Dolor de garganta Rinorrea Estornudos Tos seca	Neumonía Disnea Hipoxemia moderada	Hipoxemia severa Síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) Insuficiencia respiratoria Muerte(si no se trata)	Disminución de saturación de O <sub>2</sub> Las radiografías de tórax muestran opacidades en vidrio esmerilado
<b>Cerebral</b>	Hipoxemia-anosmia Hipogeusia-Ageusia Disturbio visual Fatiga, somnolencia	Cefalea Náuseas Vómito Mareo Mialgia Ataxia Encefalopatía	Enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares de grandes vasos) Convulsiones Meningoencefalitis Neuropatía Síndrome de Guillain-Barré SDRA neurogénico Coma	Creatina quinasa elevada con mialgia La resonancia magnética cerebral muestra hiperintensidades en regiones con infarto o encefalitis. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo o tejidos cerebrales en algunos pacientes.
<b>Gastrointestinal</b>	Náuseas vómitos Diarrea Acidez	Pérdida de apetito Dolor e hinchazón abdominal	Hemorragia gastrointestinal Diseminación viral gastrointestinal	Enzimas y bilirrubinas hepáticas elevadas Detección de SARS-CoV-2 en muestras de heces
<b>Cardíaco</b>	Dolor de pecho Arritmia, Taquicardia sinusal	Inflamación cardíaca, Infiltración inmunocítica	Cardiomiopatía Insuficiencia cardíaca aguda	ECG anormal (intervalos Etc. prolongados, ST elevado) Enzimas cardíacas elevadas (Troponina cardíaca específica) y péptido natriurético cerebral elevados.
<b>Renal</b>	Proteinuria Hematuria	Lesión renal aguda	Insuficiencia renal	Detección de necrosis tubular y SARS-CoV-2 en riñón
<b>Vascular</b>	Coagulación sanguínea	Trombo embolismo arterial o venoso Tormentas de citosinas	Embolia pulmonar Oclusiones de grandes vasos Coagulación intravascular diseminada	Dímero D elevado, interleucina-6, otras citocinas, ferritina y lactato deshidrogenasa PT / PTT prolongado
<b>Mental / psiquiátrico</b>	Estado de ánimo deprimido Ansiedad Insomnio Enfado Temor	Depresión Trastorno de estrés postraumático	Exacerbación de trastornos neurológicos o psiquiátricos (por ejemplo, Alzheimer o adicción)	Calcio y fósforo plasmáticos elevados (indicativo de estrés)

## 1.7 Respuesta inflamatoria del covid-19

La infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria, se reclutan macrófagos y monocitos que responden a la infección liberando una cascada de citoquinas y células T y B.<sup>(9)</sup>

La mayoría de los individuos eliminan la infección en el pulmón, la respuesta inmunitaria retrocede y se recuperan, sin embargo, algunos producen una respuesta inmunitaria disfuncional, liberando una tormenta de citoquinas que media la inflamación pulmonar generalizada, algunos de estos sujetos con COVID-19 grave requieren ingreso a la UCI, en los cuales se observan niveles altos de IL-2, IL-7, IL-10 factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF), CD14+ CD16+ monocitos.<sup>(9)</sup> La presencia de células inflamatorias puede mediar el daño del pulmón a través de secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno.<sup>(9)</sup>

## 1.8 Factores de riesgo para COVID-19 severo y mortalidad

En un meta-análisis realizado por Mohammad y Cols., los principales factores de riesgo de muerte de los pacientes con COVID-19, fueron: edad mayor de 60 años, sexo masculino, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, EPOC, y cáncer<sup>(10)</sup>

## 1.9 Síndrome post-COVID-19.

Los sobrevivientes a la infección por coronavirus han referido síntomas persistentes. Si bien la definición en la línea de tiempo POST-COVID está evolucionando. Algunas de las definiciones para las fases posteriores a la infección por COVID-19, depende de algunos signos y síntomas en diferentes momentos.<sup>(11)</sup>

Se ha definido como COVID-19 agudo cuando los síntomas continúan hasta 4 semanas. COVID-19 subagudo incluye aquellos síntomas y signos presentes de 4 a 12 semanas.<sup>(11,12)</sup>

El síndrome de post-COVID-19 se define como la persistencia de signos y síntomas que persisten por más de 12 semanas posteriores a COVID-19 y no atribuibles a otros diagnósticos. Las persistencias de síntomas se asocian a la gravedad de la COVID-19.<sup>(12,13)</sup>

### Síntomas más comunes en pacientes con síndrome post-COVID19<sup>(13)</sup>

Sistema de órganos involucrado	Síntomas
Sistema respiratorio	Disnea y tos.
Cardiovasculares	Opresión en el pecho ,palpitaciones.
Síntomas neurológicos	Deterioro cognitivo ,cefalea, alteración del sueño, mareos y delirio.
Síntomas Gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia y disminución del apetito.
Síntomas músculo esqueléticos	Dolor de articulaciones, dolor muscular
Síntomas psicológicos /psiquiátricos	Síntomas de depresión, síntomas de ansiedad.
Síntomas de Oído /nariz y garganta	Tinnitus ,dolor de oídos, dolor de garganta ,Perdida del gusto y/o olfato.
Síntomas dermatológicos	Erupciones en la piel.
Síntomas generalizados	Fatiga, fiebre y dolor.

#### 1.10 Epidemiología del síndrome post-COVID-19

De acuerdo a la Oficina Nacional de Estadísticas de Reino Unido, la prevalencia de los signos y síntomas es del 20% a las cinco semanas y 10% a las 12 semanas.<sup>(14)</sup>

Sin embargo, otro estudio mostró persistencia de 65% de los sujetos, más de 12 semanas y 20% de los sujetos habría restringido las actividades de la vida diaria, ocasionando un impacto en la fuerza laboral, ya que el 80 % de los encuestados limitó la capacidad para trabajar.<sup>(15)</sup>

Aunado a esto, Logue y Cols,<sup>(16)</sup> encuestaron personas con infección por COVID-19 confirmada , el 85% no fueron hospitalizadas , el 33% de estos y el 31% de los hospitalizados reportaron al menos un síntoma persistente seis meses después del diagnóstico.

Un metanálisis realizado por Fernández y Colsl.,<sup>(17)</sup> mostró que la prevalencia de síntomas post-COVID fue del 45.9% a los 90 días después de la infección en pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

### 1.11 Alteraciones músculo esqueléticas

El dolor muscular, fatiga e intolerancia al ejercicio son los síntomas más frecuentes en las personas hospitalizadas por SARS-CoV2, estudios recientes ubican la fatiga como el tercer síntoma más común, después de la fiebre y tos en personas sintomáticas.<sup>(18)</sup>

Las alteraciones músculo esqueléticas son el resultado de una amplia gama de factores que están interrelacionados entre ellos, ser mayor de 60 años, trastornos metabólicos e inflamatorios previos, hipoxia, inmovilización, desnutrición, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, uso de glucocorticoides.<sup>(18-20)</sup> La prevalencia de los síntomas relacionados con el músculo esquelético induce alteraciones en las estructuras y funciones del músculo debido a la variedad de manifestaciones clínicas, los síntomas relacionados con los músculos pueden variar de leve a grave. Los pacientes con COVID-19 grave suelen ser más sensibles a desarrollar una miopatía aguda

Estudios previos de pandemias como SARS-2002 compararon con adultos sanos, de la misma edad y género vs sobrevivientes de infecciones moderadas y graves por SARS, estas comparaciones mostraron disfunciones músculo esqueléticas.<sup>(20)</sup>

### 1.12 Trastornos metabólicos e inflamatorios previos

Los trastornos metabólicos e inflamatorios previos a la infección por COVID-19 más comunes, son: diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades, cardiovasculares, cáncer etc.<sup>(8)</sup>

### 1.13 Inflamación

Con respecto a la inflamación, en los pacientes con COVID-19 grave tienen mayores niveles de: IL-6, ferritina sérica, la cual conduce a la tormenta de citoquinas y elevación de IL-10, proteína C reactiva.<sup>(21)</sup> De manera que, el exceso de citoquinas inflamatorias en condiciones hipercatabólicas se asocia con un incremento del estrés oxidativo promoviendo la producción de moléculas corrosivas que causan daño severo a los miocitos.<sup>(23,24)</sup>

Así mismo, la infección viral desencadena una respuesta de células T o macrófagos y citoquinas proinflamatorias, causando daño muscular y la destrucción de fibras musculares.<sup>(24)</sup> A su vez, la inflamación aguda favorece los procesos que conducen a sarcopenia. La concentración elevada de marcadores inflamatorios, tal como la proteína C reactiva (PCR) IL-6 y TNF- $\alpha$  se ha observado fuertemente asociada con sarcopenia y fragilidad de COVID-19 <sup>(21)</sup>

### 1.14 Enzima convertidora de angiotensina

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2(ACE2) para unirse a la célula como método de propagación. Los receptores de ACE2 están ubicados en diversos órganos y sistemas del cuerpo, entre éstos, el músculo, lo que ayuda a explicar los efectos adversos sobre la masa muscular en pacientes que contraen COVID-19. <sup>(26)</sup>

### 1.15 Edad

Así también, la edad es un factor de riesgo para COVID-19 grave, una gran amenaza en adultos mayores, que suelen manifestar algún grado de fragilidad o desgaste muscular previo a la infección, posterior a ésta es probable que presenten lesiones más importantes en la estructura muscular. <sup>(25,27,29)</sup>

## 1.16 Obesidad

El exceso de masa grasa produce una inflamación sistémica de bajo grado , que puede provocar alteraciones en mecanismos respiratorios y enfermedades metabólicas.<sup>(29)</sup>

En sujetos con COVID-19, la obesidad es un indicador de peor pronóstico de la enfermedad, ya que se ha asociado a mayor ingreso a UCI y requerimiento de ventilación mecánica.<sup>(29, 31, 32,33)</sup>

Existe evidencia que los pacientes con exceso de grasa abdominal y algunas comorbilidades ya antes mencionadas activan vías inflamatorias activando adipocinas, filtración de macrófagos, mastocitos y linfocitos T que producen una variedad de citosinas y quimiocinas contribuyendo al efecto inflamatorio, así también el factor necrosis tumoral, leptina y hormona del crecimiento inducen resistencia a la insulina. Se ha demostrado que este estado a promueve la ganancia de masa grasa y catabolismo muscular.<sup>(34,35)</sup>

Además, la obesidad se caracteriza por mayor producción de ácidos grasos que se almacenan y también se extienden a otros tejidos incluyendo el músculo esquelético, allí se acumulan como tejido adiposo intramuscular y también intramiocelular, estos contiene tricilglicerol y derivados del glicerol, e inducen un efecto lipotóxico muscular caracterizado por disminución de la contracción de fibras musculares la fuerza y potencia muscular.<sup>(36,37)</sup>

## 1.17 Inactividad física

### Admisión en cuidados intensivos

Las estancias hospitalarias prolongadas por COVID-19 oscila entre  $30.18 \pm 11.06$  días; Otro factor determinante en las alteraciones músculo esqueléticas en pacientes con COVID-19 grave es el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con una duración media de estancia en UCI de 8 a 12 días, que puede dar lugar a mayor restricción de movimiento. Aunado a esto, estos sujetos muestran peor estado nutricional, más el uso de glucocorticoides y bloqueadores neuromusculares, lo que conducen a la atrofia muscular, acelerando la pérdida del tamaño y función de las fibras musculares, afectando tanto los músculos periféricos como respiratorios, de manera que contribuye al desarrollo de disfunciones físicas, mentales y cognitivas que va más allá de la hospitalización<sup>(29,35,39)</sup>

## 1.18 Desnutrición

La desnutrición es un elemento clave del compromiso funcional que se asocia a mal pronóstico.<sup>(39)</sup> Los pacientes con COVID-19 grave refieren síntomas como la anorexia, náusea y vómitos que conducen a desnutrición, además se han observado niveles disminuidos de albúmina sérica, pre-albúmina y hemoglobina.<sup>(29,41,42,43)</sup> En un estudio realizado por Xiaobo Zhao y Cols.,<sup>(43)</sup> se observó en pacientes hospitalizados por SARS-Cov-2, que el 92% de la población tenía riesgo de desnutrición y el 16% mostraba elevado riesgo de desnutrición. Además, que aquellos pacientes con un peor estado nutricional, tuvieron mayor estancia hospitalaria.<sup>(44)</sup> Esto puede estar relacionado con el estado hipercatabólico, trastornos endocrinos causados por la disminución de función inmunológica, reposo en cama, estrés inflamatorio, pérdida de apetito y fatiga, promoviendo un balance energético negativo.<sup>(46,47)</sup>

### 1.19 Antecedentes

El B-Hidroxi-B- Metilbutirato (HMB) es un metabolito del aminoácido de la leucina y su producción es endógena en animales y en humanos.<sup>(47)</sup> El mecanismo de acción del HMB en el organismo, se basa principalmente en la capacidad para preservar la integridad de la membrana celular del miocito, reducir la eficiencia de las vías proteolíticas, lo que resulta mejorar en el tamaño y la fuerza muscular.<sup>(49-52)</sup>

Además, algunos estudios in vivo apuntan a que el HMB mejora la proliferación de células musculares en las fibras de contracción rápida.<sup>(48)</sup>

### 1.20 Metabolismo del HMB

El metabolismo de la leucina para la producción de HMB; la mayor parte se lleva a cabo en el hígado, las concentraciones de HMB varían de 1 a 4  $\mu$  mol , esta cantidad puede aumentar de 5 a 6 veces mediada por alimentos que contengan leucina .<sup>(50)</sup>

La primera fase para el metabolismo de la leucina es su trasaminación reversible, se convierte en  $\alpha$ -cetoisocaproato (alfa-KIC) , dependiendo si alfa-KIC se encuentra en la mitocondria o en el citoplasma , se convertirá en isovaleril-coenzima A (isovaleril-CoA), esta reacción está mediada por la enzima KIC deshidrogenasa o HMB por dioxigenasa<sup>(47)</sup>

El 95 % de la conversión de isovaleril-CoA es dentro de las mitocondrias hepáticas y sólo el 5% de la leucina se convierte en HMB en el citosol.<sup>(51)</sup>

Por otra parte, Isovaleril-CoA se metaboliza mediante diferentes transformaciones en acetil-CoA y otros compuestos.<sup>(50)</sup> El metabolismo del HMB en el citosol implica la unión de la molécula de coenzima A (CoA), seguido de la conversión del compuesto resultante en betahidroxi-beta-

metilbutiril coenzima A(HMG-CoA) que es el principal metabolito del HMB en el cuerpo. Con la participación de la reductasa, la HMG-CoA se transforma en ácido mevalónico, precursor para la síntesis de colesterol. <sup>(52)</sup> Además la cantidad del HMB excretado en la orina depende de la dosis, en dosis bajas de HMB (1g/día) la cantidad excretada es del 14%, mientras en dosis altas (3g/día) es de 29%.<sup>(53)</sup>

Investigaciones recientes mencionan dos mecanismos adicionales a través de lo cual el HMB puede tener efecto positivo en el anabolismo de las proteínas musculares. <sup>(68,69)</sup> Uno de estos es la activación de la vía de la quinasa m-TOR, el segundo mecanismo es el aumento en el nivel de transcripción del gen, del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). <sup>(54)</sup>

El efecto de HMB en la vía de la quinasa mTOR

La función de la vía mTOR es regular procesos de transcripción, traducción, proliferación y crecimiento celular, promover la síntesis de proteínas.<sup>(49,70)</sup> El papel que juega la quinasa mTOR, es importante en adaptar a las fibras musculares como resultado de esfuerzo físico intenso , así también como la estimulación hormonal y nutricional.<sup>(57)</sup>

El efecto de HMB en la vía de estimulación de la síntesis de la hormona del crecimiento /factor de crecimiento similar a la insulina-1(GH/IGF-1)

El IGF-1 tiene un fuerte efecto anabólico e hipertrofia de fibras musculares. En algunos estudios se administró 320mg/kg de HMB en ratas durante 4 semanas y se observó que la expresión de fue ARNm-GH en un 65% y los niveles de GH de un 20% , después del periodo de la suplementación , el ARNm hepático de IGF-1 aumentó un 30% y la concentración de IGF-1 un 20%.<sup>(58)</sup>

### 1.21 Absorción

La absorción del HMB parece ser rápida y completa. Se ha demostrado que los niveles de este metabolito, se elevan en el plasma después de 30 minutos 1 gramo, alcanzando su pico máximo 2 horas después de la ingestión, después de una dosis oral de 3 gramos, los niveles plasmáticos alcanzan un máximo de 480nm aproximadamente después de una hora, la absorción no aumenta con la ingestión simultanea de glucosa.<sup>(59)</sup>

### 1.22 Dosis y seguridad

De acuerdo con la literatura revisada, la dosis óptima sugerida de HMB es de 3 g/d en población joven, sin embargo , no está claro si esa dosis es la ideal en condiciones clínicas o envejecimiento o si pueden requerir más para optimizar los efectos, se ha observado que un consumo de hasta 6g/diarios no muestra ningún efecto sobre enzimas hepáticas , función renal, colesterol, glóbulos blancos , hemoglobina o glucosa en sangre , de igual forma se ha estudiado en poblaciones sanas y clínicas , los estudios concluyen que es seguro y sin efectos adversos a corto plazo , mejorando masa corporal magra , fuerza , aparición retardada en el dolor muscular, marcadores de daño muscular y meseta de consumo de oxígeno.<sup>(60)(61)</sup>

### 1.23 Toxicidad y efectos adversos del HMB

En diferentes estudios no se han encontrar efectos tóxicos por el consumo de HMB, y buena tolerancia en los consumidores.

Tal es el ejemplo, lo muestra Wilson y Col.,<sup>(62)</sup> no observaron efectos adversos en la ingesta de B-Hidroxi-B- Metilbutirato cuando se administraba 5.000mg/kg/día, aproximadamente 450g de HMB para un hombre de 90kg.

Anteriormente se ha mencionado buena tolerancia en distintas poblaciones.

Lan-chi-Hsieh y Cols.,<sup>(63)</sup> evaluaron el efecto del HMB durante siete días, sobre la inflamación y metabolismo de las proteínas en pacientes con EPOC, después de la intervención se observó aumento en el peso, presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) y disminución de PCR en comparación al grupo control.

Posteriormente, en el año 2010 Lan-chi-Hsieh y Col.,<sup>(64)</sup> nuevamente en un ensayo clínico sobre el efecto del HMB, esta vez en ancianos postrados en cama, se administró 2 gramos diarios vía sonda, durante 28 días. El objetivo del estudio, fue evaluar el efecto en la composición corporal y metabolismo de proteínas. Los resultados mostraron mejoría en circunferencia de cintura, cadera, pantorrilla, disminución del BUN y UUN (nitrógeno ureico) en pacientes con suplementación con HMB.

Por otra parte, en algunos estudios la suplementación con leucina en personas sanas que realizan ejercicio no mostraron ningún efecto sobre la masa muscular o fuerza, lo cual indica que no hay algún papel anabólico de la leucina cuando la fisiología en población sana.<sup>(65)</sup>

En otro estudio realizado por Olivera y Cols., se utilizó la suplementación y en pacientes con bronquiectasias por fibrosis quística, el tratamiento nutricional para el grupo intervención fue con Ensure advance que contenía 18g de proteína con 1.5 de HMB y 1.7g de fibra más rehabilitación pulmonar, para el grupo control solo con rehabilitación pulmonar, durante 12 semanas. El grupo con HMB aumentó el índice de masa libre de grasa, ángulo de fase, fuerza mano, calidad de vida comparado con el grupo control.<sup>(66)</sup>

En un ensayo piloto sobre el impacto de la suplementación con HMB (2.4g diarios) y ejercicio diario preoperatorio en el hogar (entrenamiento de fuerza, caminata y entrenamiento de resistencia) en pacientes con sarcopenia con cáncer gástrico, se observó aumento en la velocidad de la marcha y fuerza, incluso en pacientes con menor duración de participación. Los pacientes que participaron durante 3 semanas o más mostraron aumento en la masa muscular, reduciendo complicaciones posoperatorias.<sup>(67)</sup>

En el estudio realizado por Malafarina y Cols., en pacientes con fractura de cadera, la suplementación vía oral de Ensure plus Advance con enriquecido con 2.3 gramos de HMB más 449 mg de calcio que ingerían dos veces por día más dieta estándar, lograron evitar la pérdida de peso durante la estancia hospitalaria, mejor fuerza y valores de proteínas totales, disminución de marcadores de inflamación, en el grupo intervención después de 6 semanas.<sup>(68)</sup>

Peng y Cols., en un estudio cuyo objetivo fue explorar el impacto de la suplementación de HMB en adultos frágiles de 65-80 años, los participantes del estudio recibieron 3g de HMB al día. Para el grupo control, únicamente se administró dieta estándar. Los resultados que se obtuvieron fueron: aumento en la masa muscular, aumento en el peso, mejoría en la prueba de caminata, prueba de la silla y concentración de vitamina D. Para identificar el estado de nutrición se ocupó la prueba de evaluación nutricional en versión corta (MNNA-SF) mostraron menor riesgo de desnutrición en comparación con el grupo control.<sup>(69)</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Derivado de la pandemia por COVID-19, existe un gran número de pacientes que actualmente tienen síndrome post-COVID19, se estima que el 45.9% de los infectados, persistió con signos y síntomas 90 días después de la infección por SARS-Cov-2. Entre las manifestaciones más comunes se encuentra la pérdida de la función física y debilidad muscular. El tejido muscular es de los tejidos más comprometidos durante la infección por SARS-Cov-2 debido a largas estancias hospitalarias, incremento del estado de inflamación, desequilibrio en la síntesis de proteica, con un aumento en la proteólisis y disminución del anabolismo, aumento de apoptosis y disminución de la capacidad regenerativa de célula, que conduce a trastornos metabólicos (aumento de tejido adiposo). El síndrome POST-COVID-19 tiene un impacto negativo adicional en la actividad física al influir negativamente en el rendimiento y calidad del músculo.

Se ha informado que el 18.49% de pacientes post-COVID-19 tienen sarcopenia, si bien, actualmente existen pocos estudios que informen en conjunto el estado en la composición corporal y funcionamiento en pacientes que padecen síndrome post-COVID-19.

Por otra parte, a la fecha no existe un tratamiento nutricional establecido, la suplementación con HMB ha demostrado en diversas poblaciones incrementar la masa muscular y fuerza muscular. Por lo cual, nosotros proponemos un tratamiento nutricional suplementando con 3 g de HMB al día, promoviendo mejorar la calidad muscular de los pacientes, y con ello, la capacidad funcional, calidad de vida y pronóstico de los pacientes con síndrome post-COVID-19

## 2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la suplementación con HMB sobre la composición corporal y capacidad funcional en pacientes con síndrome Post-COVID-19 comparado con sujetos sin suplementación?

## 2.2 Hipótesis

La suplementación con HMB mejorará en un 10% en la composición corporal y la capacidad funcional en sujetos Síndrome con POST-COVID-19 comparado con aquellos sin suplementación.

## 2.3 Objetivo general

Evaluar el efecto de la suplementación con HMB sobre la composición corporal y capacidad funcional de sujetos con síndrome POST-COVID-19 en del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

## 2.4 Objetivos específicos

Evaluar el efecto de la suplementación con HMB sobre la composición corporal en pacientes con síndrome POST-COVID-19.

Conocer el efecto de la suplementación con HMB sobre la capacidad funcional en pacientes con síndrome POST-COVID-19.

## 2.5 Metodología

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado

## 2.6 Población

Pacientes con síndrome post-COVID-19 que requirieron hospitalización en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Criterios de selección

### Criterios de Inclusión

- Pacientes con síndrome post-COVID-19 que requirieron hospitalización
- Pacientes con 12 semanas o más después del alta hospitalaria
- Pacientes con disnea de acuerdo al informe del grupo europeo de trabajos sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con depleción muscular de acuerdo al informe del grupo europeo de trabajos sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer o VIH.
- Pacientes que hayan tenido alguna cirugía previa a los 3 meses
- Pacientes con enfermedad hepática grave
- Pacientes que reciban suplementación nutricional

- Pacientes que participen en otro protocolo de investigación
- Pacientes con filtración glomerular <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Pacientes con artritis reumatoide o alguna enfermedad neurológica.

## 2.7 Tamaño de muestra

Para estimar el tamaño de muestra se utilizó la fórmula para comprar medias, aceptando un error tipo 1 de 0.05 y con un poder estadístico del 80% los datos que se utilizaron se basaron en la prueba de la silla Peng y cols., con un delta posterior a la intervención de 0.04 ±2.68 en el grupo que recibió HMB, 0.15 ± 3.21 en el grupo control.(69)

Donde

$\alpha=5\%$

$$n = \frac{\sigma^2[Z(\alpha)+Z(\beta)]^2}{\Delta^2}$$

B=80%

DE=0.98

$\Delta^2= 0.71$

Por tanto;  $n = 19 \times 1.2$  (factor de perdida) = **24** sujetos por grupo de estudio.

## 2.8 Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante software estadístico (STATA.14) Las variables cualitativas se presentaron con frecuencia y porcentaje. Para las variables cuantitativas se realizó una prueba de normalidad de Shapiro Wilk para determinar normalidad, aquellas con distribución normal se presentaron en media y desviación estándar, mientras que las variables sin normalidad se presentaron en mediana y percentiles 25 y 75. Con la finalidad de comparar los grupos de estudio

se realizó una prueba de  $\chi^2$  o F de Fisher para las variables categóricas y t student o U de Mann-Whitney en las variables continuas.

#### Análisis por intención a tratar

Se evaluó el efecto de la suplementación con HMB sobre la composición corporal y capacidad funcional, por medio de ANOVA de medias repetida o Kruskal Wallis según corresponda, en ambos grupos sin ajustar por diabetes, apego, uso de glucocorticoides.

#### Evaluación del efecto del HMB ajustada por diabetes, apego, uso de glucocorticoides

Para evaluar el efecto de la suplementación con HMB sobre la composición corporal y capacidad funcional, se evaluó por medio de ANOVA de medias repetida o Kruskal Wallis según corresponda.

Se realizó un análisis de odds ratio con la finalidad de determinar si los sujetos del grupo intervención tenían mayor riesgo de aumentar 10 % de índice de masa muscular apendicular y la capacidad funcional.

Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## 2.9 Procedimientos

- Los sujetos que fueron hospitalizados en el INER se citaron aproximadamente de 2 – 3 meses después de su egreso hospitalario para una valoración por parte del servicio de consulta externa.
- Para todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, se invitaron a participar al protocolo de investigación.
  1. Se invitó a participar a todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.
  2. Se pidió firmar el consentimiento informado.
  3. Con ayuda de la lista de aleatorización se asignaron los pacientes al grupo de intervención o grupo control.
  4. Se inició, el procedimiento de valoración de la consulta basal
  5. Posteriormente, se indicó la fecha de la consulta subsecuente

### Asignación a los grupos de tx

La asignación fue aleatoria por bloques (Anexo 1) con base a una lista el cual contiene números asignados de cada uno de los tratamientos, ya sea con suplementación o control.

Un miembro del equipo de nutrición se encargó de la lista y menciono al investigador el tipo de tratamiento asignado.

## 2.10 Grupos de estudio

Grupo con suplementación con  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB)

Los sujetos de este grupo recibieron una suplementación de 3 g/día de HMB. Se entregaron al paciente 90 sobres, cada uno con 3g del suplemento HMB, se indicó su consumo diario, disuelto en 50 ml de agua. Además, se dio un tratamiento nutricional con 1.2g/kg de proteínas, 50-55% de hidratos de carbono y 25-30% lípidos de su requerimiento calórico. Se dio un menú muestra con referencia y se explicó el intercambio de equivalentes para mejorar el apego.

A los pacientes asignados al grupo control, se les dio un tratamiento nutricional con 1.2g/kg de proteína, 50-55% hidratos de carbono y 25-30% lípidos de su requerimiento calórico. Se dio un menú muestra con referencia y se explicó el intercambio de equivalentes para mejorar el apego.

Tiempo de seguimiento

90 días, una valoración cada 45 días, un total de 3 consultas

Consulta inicial(basal)

La primera visita se obtuvieron los datos generales del paciente, edad sexo, comorbilidades, actividad física y tratamiento farmacológico se recopilaron a partir de la aplicación de un cuestionario.

Se aplicó el cuestionario de antecedentes de COVID-19 se registró el peso al ingreso y egreso de la hospitalización, fecha de ingreso y egreso, algunas características que hayan presentado durante la hospitalización por COVID-19, síntomas actuales, estos datos fueron corroborados por el expediente clínico.

### 2.11 Antropometría

Para la evaluación antropométrica, se obtuvo el peso por medio de la báscula digital marca SECA 813, con ayuda del estadímetro de pared marca SECA 206 se obtuvo la talla, para estas evaluaciones los sujetos estaban descalzos. La composición corporal se evaluó por impedancia bioeléctrica (BIA) de cuerpo entero, se utilizó equipo de monofrecuencia de cuatro polos Quatum X, RJL System, utilizando la técnica estándar: Colocando a la persona en posición supina con los brazos separados del tronco unos 30° y piernas separadas uno 45°, libres de corriente de aire y eléctricos portátiles. La zona se limpió con alcohol y los electrodos se colocaron en mano y pie unilateral. Se registró la resistencia, reactancia para determinar la proporción de masa libre de grasa (FFM) y masa grasa (FM) y ángulo de fase.

### 2.12 Ingesta dietética

Durante la valoración nutricional se realizó el recordatorio de 24 horas en cada evaluación, para estimar su consumo de alimentos y obtener el nivel de energía, micronutrientes y macronutrientes del paciente, posteriormente se analizó con software Food Processor

### 2.13 Capacidad funcional

La capacidad funcional se midió a partir de:

fuerza de agarre: con ayuda de un dinamómetro de marca Smedley T-18, los sujetos se colocaron de pie con brazos extendidos, paralelo al tronco utilizando la técnica de fuerza máxima ejercida por cada mano sin apoyo, las mediciones se repitieron 3 veces, alternando en mano, con separación de 1 min para evitar fatiga, este valor se registró en kg.

Prueba de la silla de 30 segundos: la cual consistió en sentarse y levantarse lo más rápido posible, sin usar los brazos durante 30, con la técnica sugerida por Takai Y col.,<sup>(70)</sup>. Se registró el número de repeticiones que realizaron en 30 segundos.

Consultas de seguimiento (6 semanas)

Durante la segunda consulta se realizó recordatorio de 24 horas., evaluación de composición corporal (estatura, peso, porcentaje de masa grasa y índice de masa muscular apendicular) fuerza de mano y prueba de la silla. Se resolvieron las dudas de los pacientes sobre su tratamiento nutricional.

Ultima consulta (3 meses)

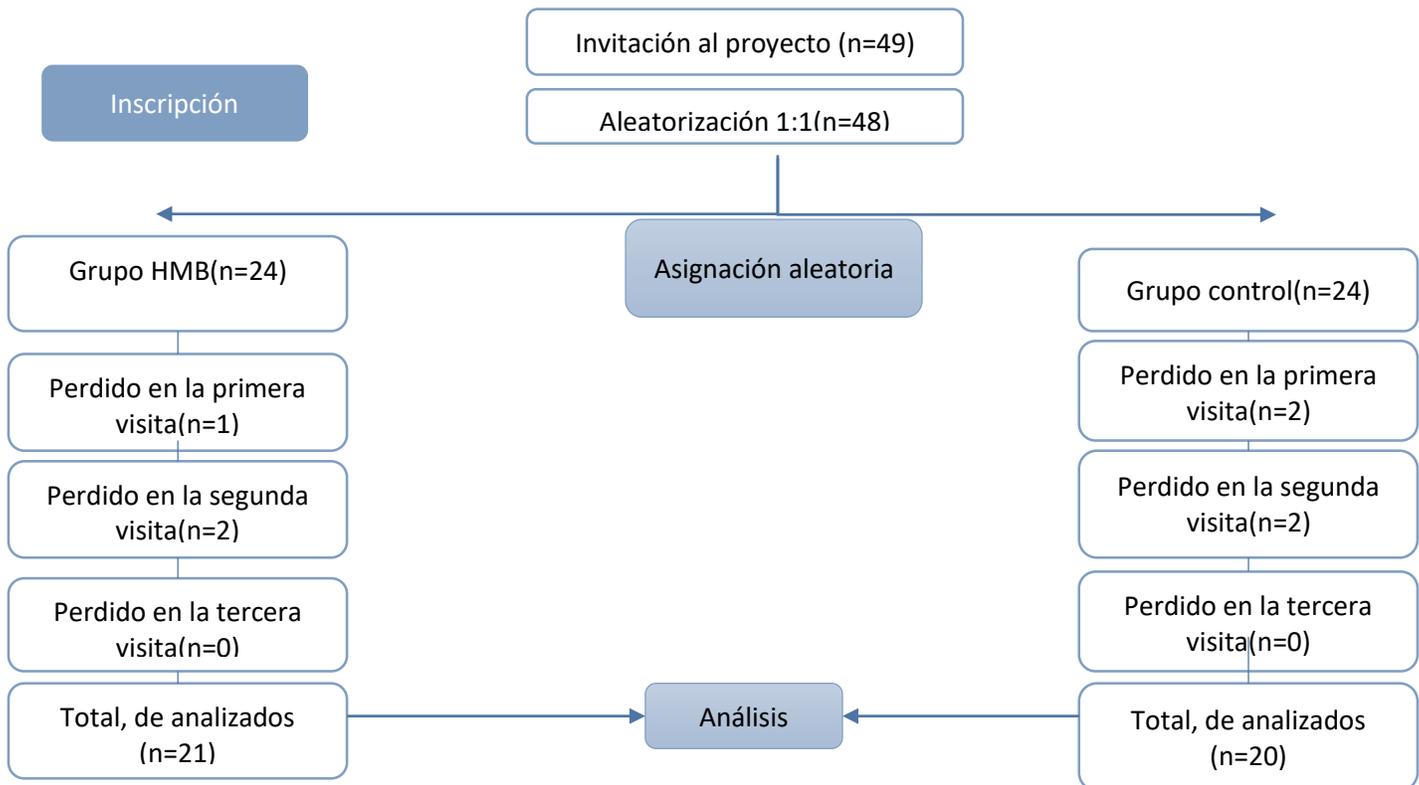
Se realizaron las mismas evaluaciones que se realizaron durante la primera consulta.

## 2.14 Comité de ética

Éste estudio se condujo de acuerdo con los principios éticos establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos. Este estudio se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas, Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Fortaleza Brasil, 2013 y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, 1975; Venecia, Italia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, Sudáfrica, 1996; Edimburgo, Escocia, 2000 y Seúl, Corea, 2008, respectivamente) (<http://www.wma.net>), así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-6) y cualquiera que represente la mayor protección al individuo. Además, el estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto. No. de probación: C71-20.

### 3. RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio de todos los participantes



En total se aleatorizaron 41 participantes que cumplían con los criterios de inclusión, todos ellos fueron aleatorizados en dos grupos donde se asignó 24 para cada uno (Figura 1)

Del grupo HMB, un participante que habían sido invitado al estudio no acudieron a su primera evaluación, posteriormente dos pacientes no se tomaron en cuenta para el análisis por falta de apego del tratamiento con HMB  $\geq$  80%.

21 pacientes en el grupo HMB y 20 del grupo control completaron el estudio, los cual se ingresaron los datos para el análisis.

**Tabla 2.**Características basales de los sujetos

	Total (n=41)	Grupo Control (n=20)	Grupo HMB (n=21)	p
Edad (años)	68 (56-74)	71(57-74)	68(55-77)	0.990
Hombre, n(%)	27(65.8)	13(65.0)	14(66.6)	0.910
Peso (kg)	65±13.9	72.0±16.8	72.8 ± 19.08	0.890
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.5±5.8	27.6 ±6.1	27.3±5.7	0.880
Enfermedades crónicas				
Obesidad, n (%)	25(60.9)	11(55.0)	14(66.6)	0.444
Diabetes, n (%)	15(36.5)	3[15.0]	12(57.1)	<b>0.005</b>
HTA, n (%)	19(46.3)	8 (40)	11 (46.3)	0.427
Dislipidemia, n (%)	7(17.0)	2(10.0)	5(23.8)	0.240
IC, n (%)	3(7.5)	1(5)	2(9.5)	0.578
Enf.Tiroidea, n (%)	3(7.5)	1(5)	2(9.5)	0.578
Enfermedades Respiratorias				
EPOC, n (%)	2(4.8)	2(10.0)	0 (0)	0.137
ASMA, n (%)	2(4.8)	1(5)	1(4.7)	0.972
SAHOS, n (%)	4(9.7)	2(10)	2(9.7)	0.959
TEP, n (%)	2(5)	1(5)	1(4.7)	0.972
Días de hospitalización	21(8-42)	21[8- 32]	21(9-45)	0.854
Ventilación mecánica, n(%)	27(65.8)	11(55)	16(76.1)	0.153
Pérdida de peso(kg)	-9.9 ± 6.5	-10.5±7.5	-9.3±5.5	0.672
Rehabilitación o ejercicio, n (%)	33(80.4)	20(100.0)	13(61.9)	0.368

Nota: IMC=Índice de Masa Corporal ,HTA=hipertensión arterial, IC= Insuficiencia Cardíaca, EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica , SAOS=Síndrome de apnea Obstructiva del sueño , TEP= Tromboembolia Pulmonar

La mediana de edad de la población fue de 68[56-74] años, el 65% fueron hombres

En cuanto a las enfermedades crónicas, 60.9% tuvo obesidad 43.3% hipertensión arterial sistémica, el 65% requirió ventilación mecánica. La mediana de estancia hospitalaria fue de 21

[8-42] con una pérdida de peso durante la hospitalización de  $9.9 \pm 6.5$  posterior a la hospitalización, el 68.2 % de los sujetos recibió rehabilitación pulmonar (Tabla 2).

**Tabla 3.** Evaluación del efecto de la suplementación con B-hidroxi-metilbutirato (HMB) sobre la composición corporal y capacidad funcional. Análisis por intención a tratar.

	Grupo	Basal	Final	p intra grupo	$\Delta$	P Entre los grupos
<b>Fuerza (kg)</b>	Control n= 20	18.35 $\pm$ 8.62	23.75 $\pm$ 11.34	0.001	5.1	0.375
	HMB n=21	22.37 $\pm$ 7.62	25.22 $\pm$ 7.34	0.039	3.1	
<b>Prueba de la silla (Rep/30s)</b>	Control	9.20 $\pm$ 7.12	9.75 $\pm$ 6.35	0.888	0.17	0.124
	HMB	8.75 $\pm$ 4.95	11.5 $\pm$ 4.51	0.018	3.12	
<b>IMMA (kg)<sup>1</sup></b>	Control	2.53 $\pm$ 0.47	2.77 $\pm$ 0.59	0.004	0.24	0.284
	HMB	2.59 $\pm$ 0.67	2.71 $\pm$ 0.64	0.141	0.11	
<b>Ángulo de fase °</b>	Control	4.81 $\pm$ 1.20	5.80 $\pm$ 1.55	0.003	0.90	0.767
	HMB	5.14 $\pm$ 1.10	5.84 $\pm$ 0.88	0.008	0.77	
IMMA, Índice de masa muscular apendicular (kg).						

En la tabla 3 se presenta el efecto de la suplementación con 3 g de HMB después de tres meses de seguimiento, donde se puede observar un incremento en la fuerza muscular tanto en los sujetos del grupo HMB (3.1kg,  $p=0.039$ ) como los sujetos del grupo control (5.1, $p=0.001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio, Con respecto a la prueba de la silla, los sujetos del grupo HMB tuvieron un incremento en el número de repeticiones (3.12, $p=0.018$ ). Mientras que, el grupo control se observó un incremento del índice de masa muscular apendicular (0.24kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.004$ ). Sin embargo, no se mostró significancia estadística entre los grupos.

El efecto de B-hidroxi-metilbutirato(HMB) en la composición corporal y capacidad funcional se muestra en la tabla 4 , se encontró la diferencia en la prueba de la silla, para el grupo con HMB, que mejoro el número de repeticiones [8.75 ±4.9 a 11.5 ± 4.5], p=0.007 en comparación con el grupo control [9.20 ± 7.12 a 9.75± 6.35], p=0.765, se observó una disminución de -0.38, esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.045).

**Tabla 4.** Efecto de la suplementación con B-hidroxi-metilbutirato (HMB) sobre la composición corporal y capacidad funcional. Análisis por protocolo.

	Grupo	Basal	Final	p intra grupos	Δ	p Entre grupos
<b>Fuerza (kg)</b>	Control n=20	18.35± 8.62	23.75±11.34	<b>0.003</b>	4.70	0.605
	HMB n=19	22.37± 7.62	25.25± 7.34	<b>0.022</b>	3.53	
<b>Silla<sup>1</sup> (Rep/30s)</b>	Control	9.20 ± 7.12	9.75±6.35	0.765	-0.38	<b>0.045</b>
	HMB	8.75± 4.95	11.50±4.51	<b>0.007</b>	3.68	
<b>IMMA(kg)<sup>2</sup></b>	Control	2.53± 0.47	2.77 ±0.59	<b>0.019</b>	0.18	0.855
	HMB	2.59± 0.67	2.71±0.64	<b>0.031</b>	0.16	
<b>Ángulo de fase °</b>	Control	4.81± 1.20	5.80± 1.55	<b>0.009</b>	0.76	0.737
	HMB	5.14± 1.09	5.84± 0.88	<b>0.002</b>	0.90	
IMMA, Índice de masa muscular apendicular (kg).						

En la variable fuerza de mano en el grupo control [18.35 ± 8.62 a 23.75 ±11.34], p=0.003, el incremento de 4.7kg durante el seguimiento, mientras para el grupo con HMB [22.3± 6.62 a 25.2 ±7.34], p=0.022 se observó un cambio de 3.53 kg, los grupos no fueron diferentes (p=0.605).

Se observaron cambios en índice de masa muscular apendicular durante el seguimiento. En el grupo control, hubo un aumento de [2.53 ± 0.47 a 2.77 ±0.59], se observó un cambio del 0.18kg,

el grupo con HMB [ $2.59 \pm 0.67$  a  $2.71 \pm 0.64$ ],  $p=0.031$  con un cambio de 0.16 kg, al comparar ambos grupos entre sí, no se encontraron diferencias significativas ( $p=0.855$ ).

En la evaluación del ángulo de fase para el grupo con HMB se observó un cambio de  $5.14 \pm 1.09$  a  $5.84 \pm 0.88$ ,  $p=0.002$  con un cambio de 0.90 grados. En el grupo control [ $4.81 \pm 1.20$  a  $5.80 \pm 1.55$ ] con una variación de cambio 0.76 grados, este cambio fue significativo ( $p=0.009$ ). Al comparar los grupos, no se encontraron diferencias ( $p=0.737$ ).

Tabla 5. Consumo de alimentos por recordatorio de 24 horas, evaluación durante el seguimiento.

	Grupo	Basal	Final	p intra grupos	Δ	p entre grupos
Calorías (cal/kg)	Control	27.16 ± 13.29	18.41 ± 10.68	<b>0.021</b>	-8.74	<b>0.047</b>
	HMB	24.28 ± 12.58	23.94 ± 12.07	0.873	-0.34	
Proteína (g/kg)	Control	1.06 ± 0.54	0.77 ± 0.39	<b>0.055</b>	-0.28	<b>0.036</b>
	HMB	0.841 ± 0.07	0.99 ± 0.14	0.304	0.15	
Carbohidratos (g/kg)	Control	3.90 ± 1.76	2.36 ± 1.43	<b>0.005</b>	-1.54	<b>0.010</b>
	HMB	3.43 ± 2.35	3.54 ± 2.20	0.775	0.107	
Lípidos (g/kg)	Control	7.65 ± 5.04	6.18 ± 4.39	0.294	-1.47	0.914
	HMB	7.43 ± 3.99	5.78 ± 3.45	0.064	-1.64	
Fibra (g/kg)	Control	0.34 ± 0.14	0.27 ± 0.18	0.151	-0.06	0.157
	HMB	0.27 ± 0.12	0.29 ± 0.19	0.642	0.01	
<b>Ácidos grasos</b>						
Oleico (gr)	Control	22.03 ± 22.5	16.27 ± 8.5	0.233	-5.75	0.579
	HMB	19.14 ± 11.80	11.78 ± 5.80	<b>0.014</b>	-7.36	
<b>Aminoácidos esenciales</b>						
Isoleucina (gr)	Control	2.07 ± 0.93	1.89 ± 1.02	0.529	-0.18	0.118
	HMB	1.64 ± 0.89	2.1 ± 0.96	0.101	0.49	
Leucina (gr)	Control	3.89 ± 1.80	3.24 ± 1.57	0.181	-0.64	<b>0.053</b>
	HMB	2.98 ± 1.43	3.70 ± 1.56	0.135	0.71	
Lisina (gr)	Control	2.79 ± 1.83	2.60 ± 1.46	0.674	-0.19	0.081
	HMB	2.03 ± 1.33	2.98 ± 1.51	0.051	0.95	
Metionina (gr)	Control	1.06 ± 0.57	0.94 ± 0.51	0.433	-0.12	0.074
	HMB	0.79 ± 0.43	1.08 ± 0.50	0.072	0.28	
Fenilalanina (gr)	Control	2.15 ± 0.86	1.77 ± 0.89	0.127	-0.38	0.069
	HMB	1.71 ± 0.92	2.04 ± 0.92	0.220	0.33	
Treonina (gr)	Control	1.82 ± 0.93	1.60 ± 0.83	0.374	-0.22	0.080
	HMB	1.41 ± 0.73	1.82 ± 0.82	0.109	0.415	
Triptófano (gr)	Control	0.53 ± 0.24	0.45 ± 0.24	0.244	-0.08	0.114
	HMB	0.43 ± 0.24	0.53 ± 0.27	0.196	0.09	
Valina (gr)	Control	2.4 ± 1.08	2.05 ± 1.05	0.264	-0.34	0.083
	HMB	1.87 ± 0.97	2.34 ± 1.05	0.142	0.47	

Al analizar el consumo de alimentos por recordatorio de 24 horas, durante el seguimiento. La ingesta calórica por cada kilogramo de peso en el grupo HMB [24.28 ± 12.58 a 23.94 ± 12.07]p=0.873, que tuvo una reducción de -0.34 kcal. En el grupo control la reducción de

calorías fue de [27.16 ±13.29 a 18.41 ± 10.68], p=0.021, con una reducción de -8.74 kcal durante el seguimiento. Al comparar los grupos la diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.047)

Respecto al consumo de proteína, en el grupo HMB se observó un aumento de 0.15 vs -0.28 g, el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa(p=0.036). entre ambos

El consumo de carbohidratos mostró diferencias, en el grupo control [3.90 ± 1.76 a 2.36 ± 1.43], p= 0.005 con una diferencia de -1.54g, para el grupo HMB [3.43 ± 2.35 a 3.54 ± 2.20], p=0.775, al comparar ambos grupos fueron diferentes (p=0.010).

En el consumo del ácido graso oleico, se observó una reducción de su consumo durante el seguimiento en el grupo HMB [19.14 ± 11.80 a 11.78±5.80], p=0.014, una diferencia de -7.36 gramos, no fue estadísticamente significativa al comparar los grupos (p=0.579).

Únicamente la leucina, uno de los aminoácidos esenciales, mostró una diferencia entre los grupos. En el grupo con HMB, hubo un aumento [0.71 g vs -0.64 g]. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa(p=0.053).

El consumo de lípidos, fibra y los restantes aminoácidos esenciales no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6. Sujetos que mejoraron el 10 % de la composición corporal y la capacidad funcional

	Total (n=41)	Control (n=20)	HMB (n=21)	p	OR	IC 95%
Fuerza, (>10%)	22(59.4)	11(64.7)	11(55)	0.549	0.66	0.17-2.51
Prueba de la silla, (>10%)	21(63.6)	10(62.5)	11(64.7)	0.895	1.1	0.26-4.54
IMMA, (>10%)	17(41.4)	10(50)	7(33.3)	0.279	0.5	0.14-1.76
Ángulo de fase, (>10%)	23(58.9)	13(68.4)	10(50)	0.242	0.46	0.12-1.70
IMMA, Índice de masa muscular apendicular (kg).						

Considerando el 10% del cambio en la medición de composición corporal y capacidad funcional a través del seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

#### **4. DISCUSIÓN**

Este estudio examinó la efectividad de la suplementación con HMB en sujetos con síndrome Post-COVID-19 y se comparó la composición corporal y capacidad funcional con aquellos que no recibieron la suplementación.

Los hallazgos obtenidos indican que los pacientes con suplementación con 3g de HMB, durante 12 semanas, mejoraron la capacidad funcional en comparación con grupo control, evidenciando un aumento en la prueba de la silla el número de repeticiones, esta diferencia fue estadísticamente significativa (tabla 4)

La evaluación de la prueba de la silla, resulta útil para evaluar la función y fuerza de las extremidades inferiores, así como el control del equilibrio en adultos mayores, una de las evaluaciones más utilizadas en el entorno clínico.<sup>(77,78)</sup>

Peg y Col.,<sup>(69)</sup> evaluaron la eficacia de la suplementación con 3g HMB+ ensure plus advance en adultos mayores de 65 años con fragilidad, los hallazgos encontrados fue una mejora en la prueba de la silla en pacientes que recibieron suplementación, lo cual fue estadísticamente significativa.

Los componentes que se toman en cuenta en la prueba de la silla, como la velocidad en la que se realiza, la posición del cuerpo ha demostrado, como afecta los pares de torsión, ángulos, velocidad y la fuerza ejercida por los músculos, influyendo en la dinámica del movimiento del

cuerpo, el levantarse sin ayuda es muy importante para un estilo de vida independiente, por lo que la debilidad, el dolor hacen más difícil de ejecutar.<sup>(75)</sup> La relación que hay entre la edad y los cambios funcionales ha sido debidamente documentada en la literatura científica. No obstante, se ha corroborado de manera que individuos de la tercera edad presentan un deterioro en su capacidad funcional, enfrentando mayor susceptibilidad a la dependencia en sus actividades, la evaluación de la capacidad funcional emerge como un aspecto fundamental, con el fin de prevenir las adversas repercusiones derivadas del síndrome post-COVID-19 y facilitar la aplicación de procesos de rehabilitación.<sup>(76)</sup>

En nuestro estudio al evaluar la fuerza ambos grupos mostraron cambios durante el seguimiento, al comparar estas diferencias entre grupos no fueron significativas, de igual manera Berton L. y col., no encontraron diferencias significativas al recibir 1.5g de HMB durante 8 semanas en la fuerza de mano e índice de masa muscular apendicular.<sup>(71)</sup>

A diferencia en estudio realizado por Ekinici y col., evaluó el efecto del HMB en pacientes adultos mayores con fractura de cadera mejoraron fuerza después de suplementación con 3 g de HMB+ 36g proteína+1000 UI de vitamina D durante 30 días ( $7.13 \pm 4.01$  a  $8.63 \pm 3.83$ ,  $p=0.013$ ) el grupo control no mostro diferencias significativas durante el seguimiento.<sup>(72)</sup>

La eficacia del HMB ya se ha probado en muchos escenarios, incluso para mejorar la masa y la función muscular en relación al envejecimiento y enfermedades caquéticas<sup>(77)</sup>. En el presente estudio, no pudimos identificar algún efecto en el índice de masa muscular apendicular, como ha demostrado otros estudios.

Es importante señalar que existe información limitada sobre los efectos de combinar HMB y ejercicio en personas frágiles o con movilidad reducida, estos estudios exploraron la suplementación con fractura de cadera <sup>(78)</sup> y bronquiectasias por fibrosis no quística <sup>(66)</sup>, ambos mostraron mejoras musculares y de fuerza después de la suplementación con HMB+ ejercicio, esta intervención fue muy corta a comparación con nuestro estudio.

Un ensayo piloto en pacientes sarcopénicos con cáncer gástrico encontró que un programa de ejercicio diario preoperatorio en el hogar con apoyo de suplementación con 2.4 g diarios de HMB, redujo la sarcopenia y complicaciones posoperatorias.<sup>(67)</sup>

El hecho de que estos estudios hayan encontrado mejoras en la composición corporal después de 6 semanas de intervención de ejercicio de alta frecuencia en conjunto con suplementación con HMB, indica el efecto positivo en comparación con aquellos sin suplementación, podría tratar de un mayor beneficio, cuando se combinan.

Lo cual demostraría un efecto positivo en la suplementación con HMB durante los programas de rehabilitación para ayudar a personas mayores, a recuperar su capacidad funcional.

Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño de muestra, ya que el cálculo se obtuvo mediante la prueba de la silla, lo que indica un bajo poder estadístico en las otras variables de interés. se requiere un mayor reclutamiento en pacientes con esta condición para evaluar los beneficios del HMB, en la composición corporal y capacidad funcional.

## 5. CONCLUSIÓN

Existen estudios que presentan los posibles mecanismos que pueden afectar en la composición corporal y capacidad funcional de los pacientes infectados, sin embargo, las manifestaciones del síndrome post COVID-19 son un conglomerado de síntomas y signos debido a múltiples factores biológicos ya descritos, al comienzo de la pandemia ocasionada por el COVID-19 , los esfuerzos al inicio de la pandemia se centraron en contener la propagación y evitar el contagio , actualmente es evidente que los profesionales de la salud , deben ocuparse del estado de salud de los supervivientes del COVID-19 , de hecho los hallazgos que se han generado en los últimos años , han identificado deficiencias del síndrome post-COVID-19. La administración de 3g de HMB en pacientes con síndrome post-COVID19 durante 12 semanas, mejora la capacidad funcional, y puede tener mejores beneficios a largo plazo, promoviendo un estado saludable. Además de señalar los beneficios de la suplementación, este estudio describe las características y el impacto del síndrome post-COVID19.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH, Joint MC. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
2. World Health Organization. Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19). Informe de una consulta de la OMS/FID.
3. INEGI. Estadística de defunciones registradas de Enero a Junio 2021. Vol. 2021. México; 2022.
4. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753–8.
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–86.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
7. Jiménez, Zaragoza Christian Arturo, Paredes Martínez José Héctor, Gutiérrez Vargas Rosaura Idania, Escondrillas Maya Carlos RGKG. 31° INFORME EPIDEMIOLÓGICO DE LA SITUACIÓN DE COVID-19 [Internet]. Ciudad de Mexico; 2021. Available from: <https://www.gob.mx/salud>
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
10. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *Frontiers in medicine*. Switzerland; 2020. p. 459.
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–15.
12. National Institute for Health and Care Excellence, Practitioners RC of G, Scotland HI. COVID-19 rapid guideline : managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guidel [Internet]. 2020;(18 December 2020):1–35. Available from: <https://www.nice.org.uk/terms-and->
13. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021 Jan;372:n136.
14. Office for National Statistics (ONS) [Internet]. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020. Available from: <https://>

[//www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications](https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications)

15. National Institute for Health Research (NIHR) [Internet]. 16 de marzo de 2021. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/>
16. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Feb 19;4(2):e210830–e210830. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
17. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;92(April):55–70.
18. Ali AM, Kunugi H. Skeletal muscle damage in covid-19: A call for action. *Med*. 2021;57(4):1–8.
19. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, Rizzo G, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(8):2029–31.
20. Lau HM-C, Lee EW-C, Wong CN-C, Ng GY-F, Jones AY-M, Hui DS-C. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(6):1134–40.
21. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun;58(7):1021–8.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *Lancet* (London, England). 2020. p. 1033–4.
23. Welch C, Greig C, Masud T, Wilson D, Jackson TA. COVID-19 and acute sarcopenia. *Aging Dis*. 2020;11(6):1345.
24. Pitscheider L, Karolyi M, Burkert FR, Helbok R, Wanschitz J V, Horlings C, et al. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3411–7.
25. Morley JE, Vellas B. Editorial: COVID-19 and Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(4):364–5.
26. Disser NP, Micheli AJ De, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. 2020;1197–204. Available from: <https://sites.google.com/view/saludpublica-unam-boletin/covid/home>
27. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? Vol. 11, *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020. p. 863–5.
28. Zhan T, Liu M, Tang Y, Han Z, Cheng X, Deng J, et al. Retrospective analysis of clinical characteristics of 405 patients with COVID-19. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520949039.
29. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* (Silver Spring). 2020 Jul;28(7):1195–9.

30. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26;323(20):2052–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
31. Pietri L, Giorgi R, Bégu A, Lojou M, Koubi M, Cauchois R, et al. Excess body weight is an independent risk factor for severe forms of COVID-19. *Metabolism* [Internet]. 2021;117:154703. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049521000032>
32. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021 Jan;143(2):135–44.
33. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Dec;22(12):1145–58.
34. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881–7.
35. Adams JM, Pratipanawat T, Berria R, Wang E, DeFronzo RA, Sullards MC, et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes*. 2004;53(1):25–31.
36. Coen PM, Goodpaster BH. Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):391–8.
37. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Aug;19(1):274.
38. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. Vol. 297, *JAMA*. United States; 2007. p. 1772–4.
39. Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):345–52.
40. Cheng A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106110.
41. Liu G, Zhang S, Mao Z, Wang W, Hu H. Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):876–83.
42. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–6.
43. Zhao X, Li Y, Ge Y, Shi Y, Lv P, Zhang J, et al. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Jan;45(1):32–42.
44. Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;41:423–8.

45. Plata-Salamán CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):1009–12.
46. Sieske L, Janssen G, Babel N, Westhoff TH, Wirth R, Pourhassan M. Inflammation, Appetite and Food Intake in Older Hospitalized Patients. *Nutrients*. 2019 Aug;11(9).
47. Sabourin PJ, Bieber LL. Formation of beta-hydroxyisovalerate by an alpha-ketoisocaproate oxygenase in human liver. *Metabolism*. 1983 Feb;32(2):160–4.
48. Asadi A, Arazi H, Suzuki K. Effects of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate-free Acid Supplementation on Strength, Power and Hormonal Adaptations Following Resistance Training. *Nutrients*. 2017 Dec;9(12).
49. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC, et al. Effect of leucine metabolite  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol* [Internet]. 1996 Nov 1;81(5):2095–104. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2095>
50. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyrate (HMB). *J Nutr Biochem*. 1997;8(6):300–11.
51. Van Koevering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol*. 1992 Jan;262(1 Pt 1):E27-31.
52. RUDNEY H. The biosynthesis of beta-hydroxy-beta-methylglutaric acid. *J Biol Chem*. 1957 Jul;227(1):363–77.
53. Vukovich MD, Dreifort GD. Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on the onset of blood lactate accumulation and V(O)<sub>2</sub> peak in endurance-trained cyclists. *J strength Cond Res*. 2001 Nov;15(4):491–7.
54. Eley HL, Russell ST, Baxter JH, Mukerji P, Tisdale MJ. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Oct;293(4):E923-31.
55. Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, Giannocco G, Nunes MT. Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB $\beta$ ) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2011 Apr;21(2):57–62.
56. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*. 2004 Aug;18(16):1926–45.
57. Hornberger TA. Mechanotransduction and the regulation of mTORC1 signaling in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Sep;43(9):1267–76.
58. Fiorotto ML, Schwartz RJ, Delaughter MC. Persistent IGF-I overexpression in skeletal muscle transiently enhances DNA accretion and growth. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2003 Jan;17(1):59–60.
59. Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC. beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr*. 2000 Aug;130(8):1937–45.
60. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition*. 2013 Jan;29(1):29–36.
61. Rahman A, Wilund K, Fitschen PJ, Jeejeebhoy K, Agarwala R, Drover JW, et al. Elderly persons with ICU-acquired weakness: the potential role for  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -

- methylbutyrate (HMB) supplementation? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jul;38(5):567–75.
62. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutr Metab (Lond).* 2008 Jan;5:1.
  63. Hsieh L-C, Chien S-L, Huang M-S, Tseng H-F, Chang C-K. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):544–50.
  64. Hsieh L-C, Chow C-J, Chang W-C, Liu T-H, Chang C-K. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(2):200–8.
  65. Blomstrand E, Hassmén P, Ekblom B, Newsholme EA. Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise — effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol [Internet].* 1991;63(2):83–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00235174>
  66. Oliveira G, Oliveira C, Doña E, Palenque FJ, Porrás N, Dorado A, et al. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clin Nutr.* 2016 Oct;35(5):1015–22.
  67. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2017 Sep;20(5):913–8.
  68. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas [Internet].* 2017;101(November 2016):42–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.010>
  69. Peng L-N, Cheng Y-C, Yu P-C, Lee W-J, Lin M-H, Chen L-K. Oral Nutritional Supplement with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(6):767–73.
  70. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kanehisa H, Kawakami Y, Fukunaga T. Sit-to-stand test to evaluate knee extensor muscle size and strength in the elderly: a novel approach. *J Physiol Anthropol.* 2009;28(3):123–8.
  71. Berton L, Bano G, Carraro S, Veronese N, Pizzato S, Bolzetta F, et al. Effect of oral beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on physical performance in healthy old women over 65 years: an open label randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141757.
  72. Ekinci O, Yanık S, Terzioğlu Bebitoğlu B, Yılmaz Akyüz E, Dokuyucu A, Erdem Ş. Effect of Calcium  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: A Randomized Controlled Study. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2016 Dec;31(6):829–35.

73. Bohannon RW. Measurement of Sit-to-Stand Among Older Adults. *Top Geriatr Rehabil* [Internet]. 2012;28(1). Available from: [https://journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/fulltext/2012/01000/measurement\\_of\\_sit\\_to\\_stand\\_among\\_older\\_adults.3.aspx](https://journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/fulltext/2012/01000/measurement_of_sit_to_stand_among_older_adults.3.aspx)
74. Ikeda ER, Schenkman ML, Riley PO, Hodge WA. Influence of Age on Dynamics of Rising from a Chair. *Phys Ther* [Internet]. 1991;71(6):473–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/71.6.473>
75. Burdett RG, Habasevich R, Pisciotto J, Simon SR. Biomechanical comparison of rising from two types of chairs. *Phys Ther*. 1985 Aug;65(8):1177–83.
76. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889–96.
77. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Aug;8(4):529–41.
78. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas*. 2017 Jul;101:42–50.

## 7. ANEXOS

### Anexo 1 Cronograma de actividades

Actividad	2021			2022						2023	
	Ago	Sep/Oct	Nov/Dic	Ene/ /Feb	Mar/Abr	May/ Jun	Jul/ Ago	Sep/Oct	Nov/Dic	Ene/ Feb	Mar/Abr
Revisión de la literatura											
Redacción de Marco teórico											
Planteamiento del problema y justificación											
Objetivos e Hipótesis											
Descripción de metodología											
Revisión y aprobación de comité de Ética											
Creación de base											
Reclutamiento de muestra											
Análisis de resultados											
Interpretación de resultados											
Redacción de conclusiones											



## Anexo 2 Registro de toma de suplemento

- 1) Marque el cuadro a la derecha cada día que tome el suplemento  
 2) Anote si siente algún efecto adverso en cada toma del suplemento



Dosis 1 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 2 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 3 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 4 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 5 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 6 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 7 comentarios si presenta algún efecto
Dosis 8 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 9 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 10 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 11 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 12 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 13 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 14 comentarios si presenta algún efecto
Dosis 15 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 16 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 17 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 18 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 19 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 20 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 21 comentarios si presenta algún efecto
Dosis 22 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 23 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 24 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 25 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 26 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 27 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 28 comentarios si presenta algún efecto
Dosis 29 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 30 comentarios si presenta algún efecto	Dosis 30 comentarios si presenta algún efecto				