



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO  
DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL USO DE BUPRENORFINA EN  
NEONATOS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIOVASCULAR”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSTGRADO EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. ALFREDO SALGADO SOSA**

**TUTOR**

**Dra. Mariela Bernabe García**

**Unidad de Investigación Médica en Nutrición Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.**

**CO-TUTOR**

**Dra. Olivia Madrigal Muñiz**

**Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.**

**COLABORADORES**

**Dr. Raúl Villegas Silva**

**Ex Jefe de la división de Pediatría Médica, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.**

**Dra. Virginia Gordillo Álvarez**

**Clínica del Dolor, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.**

**No FIS/IMSS/PROT MD09/727**

**México, D.F.**

**Mayo, 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

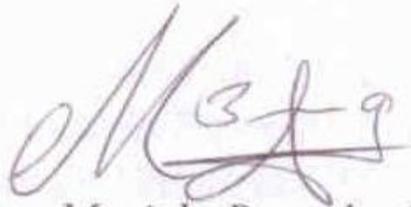


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

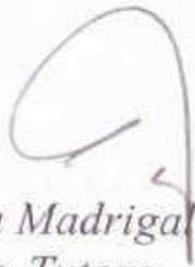
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



*Dra. Mariela Bernabe Garcia*  
*Tutora*

*Unidad de Investigación Médica en Nutrición*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*



*Dra. Olivia Madrigal Muñoz*  
*Co-Tutora*

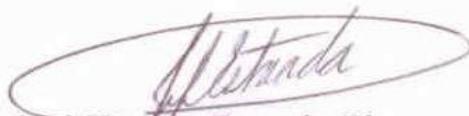
*Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*



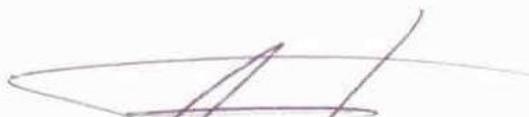
*Dra. Virginia Gordillo Álvarez*  
*Colaboradora*

*Clinica del Dolor, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*

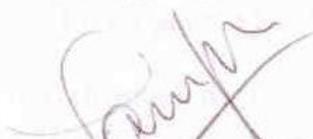
Jurado de Examen Profesional:



*Dr. José Vicente Estrada Flores*  
*Profesor Titular de la Especialidad de Neonatología*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*  
*Presidente.*



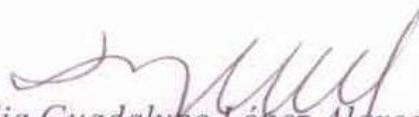
*Dr. Héctor J. González Cabello*  
*Encargado de la División de Educación en Salud*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*  
*Secretario.*



*Dra. Laura Carina Ferial Kaiser*  
*Pediatra Neonatóloga y Sinodal*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*  
*Vocal.*



*Dr. Guillermo Diego Rodríguez*  
*Anestesiólogo Algólogo Adscrito a Clínica del dolor y Sinodal*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*  
*Vocal.*



*Dra. Mardia Guadalupe López Alarcon*  
*Unidad de Investigación Médica en Nutrición*  
*Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.*

El presente trabajo se realizó bajo la asesoría de la Dra. Mariela Bernabe García y la Dra. Olivia Madrigal Muñoz, en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*Agradecimientos:*

A *Dios*, por permitirme seguir en este camino acompañado por Él a cada paso.

A *Alfredo y Elizabeth*, mis padres. Lo son todo para mí.

A *Leny y su familia*, mi familia.

A *Fanny*, por su increíble paciencia.

A la Dra. *Mariela*, por su valor, tenacidad y perseverancia. Doctora... ¡Se lo debo!

A la Dra. *Mardia y la UIMN*, por todo su apoyo.

A la *UCIN CMN SXXI*, por la oportunidad que me dieron.

## RESUMEN

### “EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL USO DE BUPRENORFINA EN NEONATOS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIOVASCULAR”

Salgado-Sosa Alfredo<sup>1</sup>, Bernabe-García Mariela<sup>2</sup>, Madrigal-Muñiz Olivia<sup>3</sup>, Villegas-Silva Raul<sup>4</sup>, Gordillo-Álvarez Virginia<sup>5</sup>, <sup>1</sup>Residente de segundo año de Neonatología, <sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica en Nutrición, CMN Siglo XXI, <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, <sup>4</sup> Ex Jefe de la división de Pediatría Médica, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, <sup>5</sup> Clínica del Dolor del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

**Antecedentes.** A los recién nacidos con cardiopatías congénitas que requieren cirugía, se les administran analgésicos que pueden generar efectos adversos importantes. Se ha reportado que los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga n-3 (LC-PUFAS n-3), como el ácido docosahexaenoico (DHA) tienen efecto antinociceptivo en modelos murino a través de: la síntesis de eicosanoides de menor potencia biológica, de modular canales iónicos, retrasar la transmisión del potencial de acción en fibras nerviosas, y aumentar la producción de beta-endorfina circulante. Esto no se ha evaluado en humanos.

**Objetivo.** Evaluar el efecto de la administración enteral de ácido docosahexaenoico (DHA) sobre la buprenorfina en términos de dosis acumulada, duración y rescates que recibieron los neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes recibieron aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico con datos derivados de un ensayo clínico doble ciego realizado de febrero del 2007 a junio del 2011 en la UCIN del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, donde se captaron neonatos programados a cirugía cardiovascular. Un grupo recibió 75 mg/kg/día de DHA y otro grupo aceite de girasol como control por vía enteral iniciando 2 días previos a la cirugía y hasta 6 días después de la misma. Se analizó el efecto del DHA sobre la dosis acumulada (suma de dosis por horario más rescates), la duración en días y los recates en (frecuencia de uso y dosis). La indicación de buprenorfina fue decidida por el personal de salud. Para comparar las variables cuantitativas entre grupos se aplicó la prueba t Student o U de Mann-Whitney, y para analizar las variables cualitativas se utilizó la prueba Exacta de Fisher. Para controlar por variables de confusión se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple.

**Resultados.** Se estudiaron a un total de 35 pacientes, 17 en el grupo DHA y 18 en el grupo control. El grupo DHA comparado con el grupo control recibió menos dosis acumulada de buprenorfina ( $16.8 \pm 10.3$  vs  $25.2 \pm 20.5$  mcg/kg,  $P = 0.029$ ) y tuvo una menor duración de uso de buprenorfina ( $2.7 \pm 1.7$  y  $4.2 \pm 2.2$  mcg/kg,  $P = 0.030$ ). En el análisis multivariado se encontró que el grupo DHA recibió 28.5 mcg/kg menos y 6.8 días menos de buprenorfina comparado con el grupo control durante su estancia en UCIN, después de ajustar por consumo de leche humana, dosis acumulada de ketorolaco, ácido acetilsalicílico, esteroides, duración de

ketorolaco, esteroides y uso de midazolam. No hubo diferencia en la frecuencia o dosis por rescates entre los grupos.

**Conclusión.** La administración aguda de DHA por vía enteral a neonatos programados a cirugía cardiovascular reduce la dosis acumulada y duración de uso de buprenorfina durante su estancia en UCIN, lo que sugiere que estos pacientes tuvieron menor necesidad de analgésicos opioides.

## ÍNDICE GENERAL:

<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Dolor</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Dolor en el periodo neonatal</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Uso de Buprenorfina como analgésico en Recién Nacidos en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y sus efectos adversos más importantes</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA)</b>	<b>4</b>
<b>1.5 Mecanismos moleculares de los LC PUFAs n-3 sobre el control del dolor</b>	<b>5</b>
<b>1.6 Efectos de los n-3 LC-PUFAS en el control de dolor en modelos experimentales</b>	<b>7</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Objetivo general</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Objetivos específicos</b>	<b>12</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>13</b>
<b>5.1 Hipótesis específicas</b>	<b>13</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>6.1 Diseño</b>	<b>14</b>
<b>6.2 Lugar</b>	<b>14</b>
<b>6.3 Universo de estudio</b>	<b>14</b>
<b>6.4 Criterios de selección</b>	<b>14</b>
<b>6.4.1 Criterios de inclusión</b>	<b>14</b>
<b>6.5 Selección de la Muestra del ensayo clínico</b>	<b>15</b>

6.6 Definición operativa de variables	16
6.7 Procedimientos para el estudio del análisis secundario	19
6.8 Cegamiento	19
6.9 Administración de la dosis en el ensayo clínico	19
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
8. ASPECTOS ÉTICOS	21
9. FINANCIAMIENTO	21
10. RESULTADOS	22
10.1 Variables demográficas	22
10.2 Uso de buprenorfina	23
10.3 Análisis de variables confusoras	24
10.4 Variables clínicas de los neonatos sometidos a cirugía durante su estancia en UCIN	26
10.5 Variables de seguridad para uso de DHA	27
10.6 Análisis multivariado	28
10.7 Poder estadístico	30
11. DISCUSIÓN	31
12. CONCLUSIONES	38
13. RECOMENDACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES	39
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
15. ANEXOS	48

## ÍNDICE DE CUADROS:

<b>Fármacos usados en la analgesia y sedación de los recién nacidos</b>	<b>3</b>
<b>Variables demográficas de neonatos sometidos a cirugía</b>	<b>22</b>
<b>Uso de buprenorfina en neonatos sometidos a cirugía</b>	<b>23</b>
<b>Variables confusoras de neonatos sometidos a cirugía durante la estancia en UCIN</b>	<b>25</b>
<b>Continuación de Variables confusoras (Perfil de ácidos grasos en membrana de eritrocitos al ingreso del estudio)</b>	<b>26</b>
<b>Variables clínicas</b>	<b>27</b>
<b>Variables de seguridad para uso de DHA</b>	<b>27</b>
<b>Modelo de regresión múltiple para evaluar el efecto de la administración de DHA sobre la dosis acumulada de buprenorfina</b>	<b>29</b>
<b>Modelo de regresión múltiple para evaluar el efecto de la administración de DHA sobre la duración de la administración de buprenorfina</b>	<b>29</b>

## 1. ANTECEDENTES.

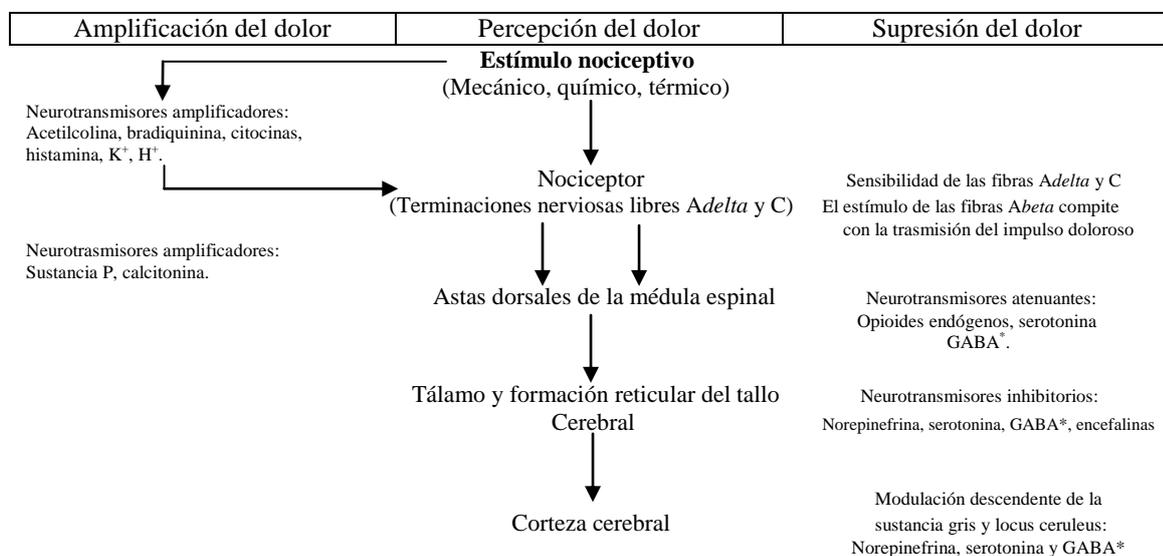
Este trabajo forma parte de una línea de investigación que evalúa los efectos del DHA sobre la profilaxis de complicaciones en neonatos hospitalizados. Los datos se derivan de un estudio previo donde se evaluó el efecto de la administración enteral aguda de DHA sobre la respuesta inflamatoria y la evolución clínica de neonatos sometidos a cirugía cardiovascular.

### 1.1 Dolor.

El dolor se define como “sensación desagradable y experiencia emocional asociadas con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño” de acuerdo a la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (1). Dolor *nociceptivo* representa la sensación asociada con la detección de un potencial estímulo nocivo de daño tisular, y tiene una función protectora. El *dolor inflamatorio* se asocia con el daño tisular y la agregación a éste de células inflamatorias que promueven la reparación (2), ambos tipos de dolor están presentes y la cirugía cardiovascular.

En la figura 1 se explican con detalle las vías del dolor así como los estímulos de amplificación y de supresión del mismo (3).

**Figura 1. Mecanismos de amplificación y supresión del dolor.**



\*Acido Gamma-amino butírico.

## **1.2 Dolor en el periodo neonatal.**

Se ha sugerido que no es hasta la semana 30 que el feto tiene la capacidad anatómica y funcional de sentir dolor. A pesar de eso, se ha comprobado que el feto siente dolor, dadas las manifestaciones de estrés manifestadas a partir de las semana 16 (4, 5).

Los indicadores fisiológicos de dolor en recién nacidos de término incluyen: incremento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial, de la frecuencia respiratoria y disminución de la saturación de oxígeno (6). Los prematuros además manifiestan incremento de la presión intracraneal (7).

Los niños de término expuestos a estrés extremo o sometidos a cirugía, reaccionan de forma más intensa a procedimientos nociceptivos posteriores (8). Es decir que a pesar de ser memorias dolorosas precoces, pueden ser codificadas como memoria procesual (mediante la cual se almacenan sistemas y procedimientos de cómo hacer las cosas) y llevar a repercusiones y cambios en las respuestas motoras, cognitivas y afectivas, así como en la sensibilidad a los estímulos dolorosos (9) y como consecuencia se disminuye el umbral de dolor a estímulos posteriores.

La mayoría de los pacientes atendidos en UCIN del Hospital de Pediatría requieren intervenciones quirúrgicas o son sometidos a procedimientos que implican estímulos dolorosos, por lo que el uso de analgésicos es frecuente. Los medicamentos que bloquean la liberación o producción de estos químicos constituyen la primera línea de terapia analgésica (10). En el cuadro 1 se muestran los medicamentos y las dosis empleadas (11, 12).

**Cuadro 1. Fármacos usados en la analgesia y sedación de los recién nacidos.**

Fármaco y familia	Dosis en Bolo (/kg)	Dosis en infusión (/kg/h)	Intervalo de aplicación por día (c/hrs)
<b>Analgésicos No Esteroideos (AINES)</b> Paracetamol Ketorolaco	10-20 mg 0.5 mg		8 a 6 12 a 8
<b>Opioides</b> Fentanilo Buprenorfina Morfina	2-10 mcg 2-3 mcg 50-100 mg	1-5 mcg 10-15 mcg	12 a 6 8 a 4 8 a 4
<b>Benzodiacepina</b> Midazolam	50-100 mcg	30-40 mcg	8 a 6
<b>Agonista selectivo <math>\alpha_2</math>-adrenoceptor</b> Dexmedetomidina	0.5-1 mcg	0.2-0.7 mcg	
<b>Anestésico local</b> Lidocaína 1%	3 mg		

### **1.3 Uso de Buprenorfina como analgésico en Recién Nacidos en la UCIN del Hospital de Pediatría y sus efectos adversos más importantes:**

Los procedimientos de cirugía cardiovascular en recién nacidos pueden ser complejos y son seguidos de dolor postquirúrgico severo y es claro que una cirugía mayor con analgesia inadecuada es inaceptable en estos pacientes lo que se justifica la implementación de medidas para el control del mismo (13, 14).

En el cuadro 1 se describen los medicamentos analgésicos, dosis e intervalos de aplicación de los mismos, empleados en nuestro servicio para el control del dolor, así como medicamentos sedantes y relajantes empleados como manejo adyuvante en el tratamiento de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, mismos que se emplean de acuerdo a la valoración subjetiva del clínico responsable, apoyado también por la apreciación del personal relacionado directamente en su atención (personal de enfermería y residentes), empleando incluso “*dosis de rescate*”, que para fines prácticos, son dosis complementarias al esquema

indicado de analgesia, las cuales son aplicadas por el personal médico también de manera subjetiva, basados en manifestaciones clínicas atribuibles a dolor. En el caso del fentanilo y el ketorolaco, sin embargo se indican con dosis horaria y sin rescates, mientras que cuando se usa la buprenorfina se indica con dosis horaria más rescates, por lo que se espera que este último muestre mayor variabilidad entre grupos de estudio que se describirán en el desarrollo de nuestro trabajo. Cabe mencionar que en la UCIN no se cuenta con ningún protocolo estandarizado para la evaluación del dolor, uso de analgésicos y sedantes en nuestros pacientes.

La buprenorfina es un analgésico opioide semi-sintético derivado de la tebaína con propiedades agonistas sobre los receptores *mu* y antagonistas sobre los *kappa*, cuyas propiedades farmacocinéticas como efectos fisiológicos ya se han estudiado tanto en población pediátrica (15) como en neonatos pretérmino (16). Su uso tiene el riesgo de dependencia, taquicardia, hipotensión, hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar y dismotilidad intestinal debido a su inmadurez, por lo que los recién nacidos desarrollan tolerancia más rápidamente que los niños de mayor edad (17, 18). Una de las complicaciones que puede ser fatal es el sinergismo entre opioides con benzodiazepinas como el midazolam (17), dicho efecto se ha reportado en adultos humanos (19), lo que sugiere que esto podría presentarse en neonatos, cuyo uso es frecuente en nuestra unidad.

#### **1.4 Ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (LC-PUFA).**

Se ha reportado que los LC PUFAs n-3 disminuyen las dosis administradas de AINES en enfermedades crónicas (20, 21) mediante la inhibición de la síntesis de TNF e IL-1, lo que sugiere el mejor control del dolor crónico (20–28), esto no se ha estudiado en modelos de dolor agudo en humanos, solo en modelos murinos como se detallará posteriormente. Los LC-PUFAs son aquellos que contienen 2 o más dobles ligaduras, se clasifican en n-3 y n-6 de acuerdo a la localización de la última doble ligadura con relación a grupo metilo de la

molécula (29). Ambos se consideran indispensables porque los mamíferos no los pueden sintetizar, ya que carecen de las enzimas necesarias para insertar la doble ligadura en la posición n-3 y n-6; por lo tanto, es necesario el aporte a través de la dieta (30). La dieta occidental aporta un alto contenido del precursor de la familia n-6, el ácido linoleico (LA), ya que sus fuentes son los aceites vegetales como el de maíz, cártamo, girasol y soya. Mientras que el precursor de la familia n-3, el ácido alfa-linolénico (ALA) se encuentra en el pescado como salmón, trucha, arenque, anchoas, atún, entre otros (29, 30).

El principal producto final del LA es el ácido araquidónico (AA) y del ALA, los productos finales más importantes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). La producción de estos metabolitos a partir de sus precursores se realiza mediante una serie de pasos enzimáticos (elongación, desaturación y *beta*-oxidación) por las mismas enzimas (31).

Los lípidos como el AA son importantes componentes de las membranas celulares y de los compartimientos del interior de la célula, debido a que son sustratos para la síntesis de mediadores de la inflamación (32).

### **1.5 Mecanismos moleculares de los LC PUFAs n-3 sobre el control del dolor.**

Aún son incipientes los estudios en modelos animales de dolor agudo. Dentro de los mecanismos atenuantes del dolor mediados por los LC PUFAs n-3 están los siguientes:

→ *Efecto sobre la respuesta inflamatoria.* El alto consumo de LC PUFAs n-3 (EPA y DHA) compiten como sustratos con el AA en las membranas celulares en la etapa temprana de la respuesta inflamatoria; estos ácidos grasos son sustratos para la COX y LOX-5 compitiendo con el AA. Sin embargo, estas enzimas tienen mayor afinidad por los LC PUFAs n-3, reduciendo la formación de PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub> (proinflamatorios) en su lugar se producen PGI<sub>3</sub>, PGE<sub>3</sub> y TXA<sub>3</sub> y LTB<sub>5</sub> los cuales tienen menor poder inflamatorio, disminuyendo la

producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, y TNF-*alfa*), que también son mediadoras de dolor y fiebre (31, 33-36).

→*Efecto neuroprotector.*

- Los LC PUFAs n-3 mantienen la integridad de las células nerviosas contra el daño inducido por isquemia y neurotransmisores excitatorios, previniendo la acumulación neuronal de  $Ca^{2+}$  e inhibiendo sus canales. El  $Ca^{2+}$  actúa como activador en las terminales presinápticas para la liberación de los mencionados neurotransmisores excitatorios, moderando de esa forma la transmisión del estímulo doloroso. Suprimen la activación de los canales de  $Na^+$ , los cuales al despolarizarse transmiten la señal a través de la célula nerviosa (33, 36-39).
- Los LC-PUFAs n-3 pueden alterar la respuesta los canales de  $K^+$  en el Sistema Nervioso Central (SNC) y de esa forma, proteger a la célula del estímulo excitatorio que resulta de la activación de receptores específicos postsinápticos de NMDA (N-metil-D-aspartato) (33, 38) que actúan como componentes en la [plasticidad neuronal](#) y [memoria](#) de la señal dolorosa.
- Tienen la capacidad de reducir el estrés oxidativo preservando la integridad estructural y mejorando el flujo sanguíneo hacia las células nerviosas (33).

→*Inhibición de la Proteína Kinasa Neuronal.* Los LC-PUFAs n-3 inhiben el AMPc de la proteína cinasa, proteína cinasa C (PKC), proteína cinasa  $Ca^{2+}$ /Calmodulina y proteína cinasa mitógeno-activada (MAPK), las cuales son activadas posterior a una lesión o activación de la respuesta inflamatoria, contribuyendo de esa forma a los cambios en los canales iónicos descritos previamente; mientras que la MAPK parece regular la sensibilidad central tanto en el dolor inflamatorio como el neuropático (36).

→*Resolvinas y protectinas.* Se ha descrito nuevas vías en la respuesta inflamatoria en las que utilizando a los LC PUFAs n-3 como sustratos por selectividad, se producen mediadores con

acción resolutive de la respuesta inflamatoria (30, 40), éstos son las Resolvinas (RvD1 y RvE1 que son sintetizadas de DHA y EPA respectivamente) y protectinas (neuroprotectinas porque están presentes en tejidos nerviosos), que con acción sinérgica con las lipoxinas (la cual es un potente agonista de la anti-inflamación endógena) reducen el tráfico de neutrófilos, reducen la producción de citocinas, radicales libres y disminuyen de esa forma la magnitud y el tiempo de la respuesta inflamatoria (41–45). Las PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub> involucradas directamente en la generación de dolor e hiperalgesia, son inhibidas por la lipoxina A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) (32, 41).

→*Efecto en los péptidos opioides.* En nuestro conocimiento los LC-PUFAs n-3 alteran los niveles plasmáticos de péptidos opioides (46), mismos que generan sensaciones de placer al estar presentes en suficiente concentración.

### **1.6 Efectos de los n-3 LC-PUFAS en el control de dolor en modelos experimentales.**

Los mecanismos mediante los cuales modulan la atenuación del dolor aún no son claros y están en fase de estudio. Karen Wagner y cols., publicaron que los ácidos grasos epoxigenados derivados del DHA y EPA: epoxydocosapentaenoico (EpDPEs) y epoxyeicosatetraenoico (EpETEs) respectivamente, modulaban la señal nociceptiva en ratones, al suprimir los productos del citocromo P450 por la Epóxido Hidrolasa soluble (sEH) durante la fase inflamatoria aguda. La sEH es la enzima que regula los niveles de los ácidos grasos epoxigenados endógenos (AA, DHA y EPA) (47).

Morisseau y cols., reportaron mayores concentraciones de ácido epoxydocosapentaenoico (derivado de DHA) en las vías del dolor localizadas en SNC, así como una mejor distribución en las terminales nociceptivas de médula espinal con la aplicación de estímulos dolorosos a ratas, concluyendo que presentaron una función antihiperalgésica (48)

Zhong Xu y cols., demostraron las resolvinas a dosis bajas en ratones redujeron el dolor inflamatorio por vías centrales y periféricas después de administrar 0.3-20 ng de RvE1 vía

periférica, con lo que se redujo la expresión de citocinas proinflamatorias provocadas por estímulos dolorosos químicos, redujo el dolor inflamatorio modulando la plasticidad sináptica en las neuronas de las astas dorsales, suprimió la acción de TRPV1 (los cuales integran una variedad de procesos sensibilizadores en las terminales periféricas), bloqueó la acción del TNF-*alfa* y la hiperactividad de los receptores NMDA. También determinaron la presencia de receptores específicos para resolvinas ubicadas en los ganglios de las raíces dorsales: los ChemR23, que mediante su activación en neuronas presinápticas y postsinápticas tienen acciones antinociceptivas (49).

Veigas y cols., reportó que la administración de aceite de pescado al 4% (fuente de EPA+DHA) en ratones indujo un periodo de latencia más prolongado en la transmisión del impulso eléctrico al aplicarles un estímulo doloroso y encontró una menor área de inmunoreactividad en los ganglios de la raíz dorsal después de la aplicación de un estímulo térmico doloroso, y en células nerviosas identificó una menor expresión de los genes del dolor con respecto a un grupo que recibió aceite de cártamo (50).

En un estudio realizado en ratones por Nakamoto y cols., encontró un incremento significativo de la latencia de las señales en ratones que recibieron estímulos dolorosos térmicos con efecto dosis-respuesta al comparar la administración de DHA en 5, 15, 25 mmol/kg (Gpo DHA) con controles que recibieron aceite de olivo. Dicho resultado fue inhibido/abolido en un subgrupo de ratones que fueron pretratados con Naloxona (1 mg/kg) antes de la administración del DHA. Así mismo, se les aplicaron estímulos químicos (Acido acético y formalina) intraperitoneales valorando la respuesta de acuerdo al número de estiramientos y contracciones corporales como escala de dolor, con lo que concluyeron que el DHA redujo significativamente el dolor comparado con los controles (51).

En otro estudio del mismo autor, encontró que la antinocicepción inducida por el DHA fue mediada por la estimulación de los receptores *mu* y *delta*, y por la producción de *beta*-

endorfina en un grupo de ratones a los que se les proporcionó DHA (25 mmol/kg) y previamente se les aplicaron un estímulo doloroso con ácido acético y antagonistas de los receptores *mu* (*beta*-funaltrexamina: beta-FNA), *delta* (naltrindole) y *kappa* (nor-binaltorfina: nor-BNI). También reportó la inhibición del efecto antinociceptor del DHA (75-100 nmol/ratón), cuando se administró previamente Anti *beta*-endorfina. Adicionalmente, los niveles de *beta*-endorfina en plasma fueron significativamente mayores en el grupo que recibió DHA (52).

En resumen, los reportes del efecto de los LC-PUFAS n-3 sobre el dolor agudo, son en modelos murinos y no existen estudios que lo evalúen en humanos, por lo que no sabemos si exista disminución del dolor en recién nacidos que se someten a una cirugía al utilizar el DHA por vía enteral. En este estudio se evaluó el efecto del DHA sobre el uso de buprenorfina neonatos sometidos a cirugía cardiovascular y de esa forma su efecto atenuante del dolor.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Todo procedimiento quirúrgico en recién nacidos amerita manejo analgésico considerando que a partir de la semana 16 de gestación se tiene la capacidad de sentir dolor (5, 53), en especial las cirugías de tórax requieren un manejo analgésico excepcional en este tipo de pacientes, por la alta sensibilidad en esta región anatómica, con el objetivo de suprimir el dolor, ansiedad, respuestas al estrés, estabilizar los signos vitales, facilitar el manejo ventilatorio al reducir el consumo de oxígeno (13, 14). Rutinariamente se utilizan opiodes como fentanilo y buprenorfina para proporcionar analgesia en neonatos sometidos a cirugía, pero su uso puede resultar en efectos adversos como la depresión respiratoria, taquicardia, hipotensión, hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar, dismotilidad intestinal (8, 17), la disminución de su depuración, y las altas concentraciones del medicamento en el SNC en este tipo de pacientes, favorece el desarrollo temprano de tolerancia y dependencia (18).

Por lo anterior se requieren estrategias para optimizar, y en lo posible disminuir el uso de analgesia en este tipo de pacientes. Estudios recientes en modelos experimentales de dolor agudo han reportado que los LC-PUFAs n-3, como el DHA, disminuyeron el dolor y sus mediadores (48-52). Sin embargo, los estudios en humanos con dolor agudo no han sido reportados.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿La administración enteral de ácido docosahexaenoico (DHA) reduce el uso de buprenorfina (en términos de dosis acumulada, duración y rescates) en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular durante su hospitalización en la UCIN?

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

Se conoce que el uso prolongado de la buprenorfina como tratamiento del dolor se puede asociar a efectos adversos en pacientes (10, 17, 18, 54). A nuestro conocimiento no existen estudios que reporten la magnitud de las complicaciones por el uso de analgésicos opiodes en neonatos en la literatura científica o en el Hospital de Pediatría, CMN SXXI.

Por otro lado, se conoce que los pacientes con cardiopatía congénita corresponden hasta un 40% de los pacientes de la UCIN y son la primera causa de ingreso a este servicio en el Hospital de Pediatría (55). Estos pacientes con frecuencia se someten a cirugía para su tratamiento, por lo que son un buen modelo de dolor agudo.

La alta frecuencia de las intervenciones quirúrgicas como tratamiento para las malformaciones congénitas del corazón (que es un tema prioritario del Hospital de Pediatría) y los efectos adversos del uso de analgésicos opiodes como la buprenorfina, justifica la búsqueda de estrategias que disminuyan su uso para mejorar la evolución clínica.

## **4. OBJETIVOS.**

### **4.1 Objetivo general.**

Evaluar el efecto de la administración enteral de ácido docosahexaenoico (DHA) sobre la buprenorfina en términos de dosis acumulada, duración y rescates que recibieron los neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes reciban aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.

### **4.2 Objetivos específicos.**

- Determinar el efecto de la administración enteral de DHA sobre la dosis acumulada de buprenorfina administrados en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular durante su hospitalización en la UCIN.
- Comparar el efecto de la administración enteral de DHA sobre la duración de buprenorfina administrado en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular durante su hospitalización en la UCIN.
- Comparar el efecto de la administración enteral de DHA sobre el uso y dosis acumulada de rescates de buprenorfina administrados en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular durante su hospitalización en la UCIN.

## **5. HIPÓTESIS.**

La administración enteral de DHA reduce el uso de buprenorfina términos de dosis acumulada, duración y rescates en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes reciben aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.

### **5.1 Hipótesis específicas.**

- ❑ El DHA por vía enteral disminuye la dosis acumulada de buprenorfina en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes reciban aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.
- ❑ El DHA por vía enteral disminuye la duración de buprenorfina en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes reciban aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.
- ❑ El DHA por vía enteral disminuye los rescates en términos de uso y dosis acumulada con buprenorfina en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular comparados con quienes reciban aceite de girasol durante su hospitalización en la UCIN.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1 Diseño:**

Se realizó un análisis secundario de datos derivados de un ensayo clínico doble ciego, realizado de febrero del 2007 a junio del 2011.

### **6.2 Lugar:**

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación en Nutrición del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS. Los pacientes se captaron en la UCIN del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

### **6.3 Universo de estudio:**

Niños menores de un mes de edad postnatal que requirieron de cirugía cardiovascular como fístula sistémico pulmonar (tipo Blalock-Taussing modificada) o plastía de arco aórtico que son las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en ésta población.

### **6.4 Criterios de selección:**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión:**

a) Del ensayo clínico controlado:

- Edad gestacional mayor a 32 semanas.
- Peso adecuado para su edad postnatal de acuerdo a Lubchenco si tuvo menos de 2 semanas de edad (56), si tuvo más de dos semanas, se utilizaron las curvas de “National Center of Health Statistics” (NCHS) (57). Para recién nacidos prematuros se utilizaron las curvas de Marks (58).
- Tracto intestinal funcional que le permitiera tolerar al menos el estímulo enteral mínimo para recibir el DHA o aceite de girasol.

b) Del análisis secundario:

- Pacientes que recibieron buprenorfina y que tuvieron datos completos para realizar el análisis estadístico.
- Estancia mínima de 7 días posterior a la cirugía en UCIN.

### **6.5 Selección de la Muestra del ensayo clínico.**

No probabilístico. El muestreo para el ensayo clínico fue por conveniencia. Se incluyeron a todos los niños que ingresaron a la UCIN y cumplieron los criterios de inclusión.

## 6.6 Definición operativa de variables:

Independientes	Definición operativa de las variables	Tipo de variable y unidades
Administración de DHA o Aceite de girasol	Administración de 75 mg de DHA/kg/día, contenido 188 uL/kg/día y dividido en 2 dosis (Neuromins, marca Martek, Inc.) o aceite de girasol en el grupo control. La administración fue peri operatoria, iniciando 2 días previos a la cirugía hasta 6 días post cirugía.	Cualitativa nominal: -DHA -Control
<b>Dependientes</b>		
Dosis acumulada de Buprenorfina	Cantidad de Buprenorfina total administrada al paciente posterior a la cirugía y durante su estancia en UCIN, la cual decidió el médico tratante en forma cegada y de acuerdo a la condición clínica del niño.	Cuantitativa: mcg/kg
Duración de Buprenorfina	Tiempo de administración de Buprenorfina al paciente posterior a la cirugía y durante su estancia en la UCIN, el cual decidió el médico tratante en forma cegada y de acuerdo a la condición clínica del niño.	Cuantitativa: Días
Rescates de Buprenorfina	Administración de dosis de Buprenorfina complementarias al esquema indicado, esto por las mayores necesidades de analgesia del paciente, los cuales decidió el médico tratante en forma cegada y de acuerdo a la condición clínica del niño.	Cuantitativa dicotómica: Uso: Frecuencia y porcentaje. Dosis acumulada: Cuantitativa: mcg/kg
<b>Demográficas</b>		
Edad gestacional al nacer	Periodo de tiempo transcurrido entre la concepción y el nacimiento, calculado por personal médico en las primeras horas de vida extrauterina.	Cuantitativa: Semanas
Genero	Sexo asignado de acuerdo a los caracteres físicos externos del paciente.	Cualitativa dicotómica: Masculino Femenino
Apgar a los 5 minutos	Calificación asignada a los neonatos por el personal médico de acuerdo a las características: Frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja, color (59).	Cuantitativa: Calificación
Edad postnatal.	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día del ingreso al estudio.	Cuantitativa: Días
Peso	Unidad asignada el día del ingreso al estudio de acuerdo a la medición de la masa del paciente.	Cuantitativa: Gramos
Longitud	Unidad asignada el día del ingreso al estudio de acuerdo a la medición de la talla del paciente.	Cuantitativa: Centímetros
Perímetro cefálico	Unidad asignada el día del ingreso al estudio de acuerdo a la dimensión del cráneo del paciente medida a nivel de la prominencia del occipucio hasta la prominencia frontal.	Cuantitativa: Centímetros
Tipo de cirugía	Procedimiento quirúrgico que se le realizó al paciente durante el estudio.	Cualitativa dicotómica: -Fístula sistémico pulmonar -Coartectomía
<b>De confusión</b>		
Uso de Fentanilo	Administración de Fentanilo como analgésico en bolo o en infusión posterior al evento quirúrgico en las dosis comentadas en el cuadro 1.	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje

## Continuación de definición operativa de variables:

De confusión	Definición operativa de las variables	Tipo de variable y unidades
Duración de Fentanilo	Tiempo de administración de fentanilo posteriores a la cirugía durante la estancia en la UCIN.	Cuantitativa: Días
Dosis acumulada de Fentanilo	Cantidad de fentanilo total administrada posterior a la cirugía y durante la estancia del paciente en UCIN, la cual decidió el médico tratante en forma cegada y de acuerdo a la condición clínica del niño.	Cuantitativa: mcg/kg
Uso de rescates de Fentanilo	Administración de dosis de fentanilo complementarias al esquema indicado, esto por las mayores necesidades de analgesia del paciente, los cuales decidió el médico tratante en forma cegada y de acuerdo a la condición clínica del niño.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada en rescates de Fentanilo	Cantidad de fentanilo utilizada en dosis de rescate desde la cirugía hasta el egreso de la UCIN.	Cuantitativa: mcg/kg
Uso de Ketorolaco	Administración de ketorolaco durante su estancia en la UCIN	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Ketorolaco	Cantidad de ketorolaco total administrada al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: mcg/kg
Duración de Ketorolaco	Tiempo de administración de ketorolaco al paciente posteriores a la cirugía y durante su estancia en la UCIN.	Cuantitativa: Días
Uso de Ácido Acetilsalicílico	Administración de Ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario durante su estancia en UCIN.	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Ácido Acetilsalicílico	Cantidad de Ácido acetilsalicílico total administrada al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: mg/kg
Duración de Ácido Acetilsalicílico	Tiempo de administración de Ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: Días
Uso de Midazolam	Administración de midazolam como sedante en las dosis comentadas en el cuadro 1 mientras se cuantificó el uso de analgésicos opioides.	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Midazolam	Cantidad de midazolam total administrada al paciente durante la cuantificación del uso de analgésicos opioides.	Cuantitativa: mcg/kg
Duración de Midazolam	Tiempo de administración de midazolam al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: Días
Uso de Esteroides sistémicos	Administración al paciente de dexametasona o metilprednisolona como anti inflamatorio durante su estancia en la UCIN.	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Esteroides sistémicos.	Cantidad de Dexametasona y Metilprednisolona cuyas dosis se homogeneizaon en su bioequivalencia a Dexametasona (60), administrada al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: mcg/kg
Duración de Esteroides sistémicos	Tiempo de administración de Dexametasona y Metilprednisolona al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: Días
Uso de Prostaglandina E1	Administración de Prostaglandina E1 durante la estancia en UCIN del paciente.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Prostaglandina E1	Cantidad de Prostaglandina E1 administrada durante el periodo de tiempo transcurrido en la hospitalización en UCIN.	Cuantitativa: mcg/kg
Ingestión de leche humana durante el seguimiento	Cantidad de leche humana administrada al paciente durante toda su estancia en la UCIN.	Cuantitativa: kcal/kg/día

## Continuación de definición operativa de variables:

De confusión	Definición operativa de las variables	Tipo de variable y unidades
Perfil de ácidos grasos	Cuantificación de ácidos grasos en sangre prequirúrgicos: Linoléico (LA, 18:2 n-6), Linolénico (LNA, 18:3 n-3), Araquidónico (AA, 20:4 n-6), Eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3), Docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), Ácido oleico, EPA + DHA, Ac. Grasos n-3 (LNA+EPA+DHA), Ac. Grasos n-6 (LA+AA), AA/DHA n-6/n-3.	Cuantitativo: Porcentaje del total de ácidos grasos
<b>Variables Clínicas</b>		
Estado de gravedad	Condiciones clínicas y paraclínicas de acuerdo a criterios considerados por la valoración SNAP II (61) previo al evento quirúrgico.	Cuantitativa: Puntuación de acuerdo a SNAP II
Duración de cirugía	Medición del periodo de tiempo transcurrido durante el evento quirúrgico.	Cuantitativo: Minutos
Fentanilo transquirúrgico	Administración de fentanilo durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Fentanilo transquirúrgico	Cantidad de fentanilo administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Midazolam transquirúrgico	Administración de midazolam durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Midazolam transquirúrgico	Cantidad de midazolam administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Diacepam transquirúrgico	Administración de diazepam durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Diacepam transquirúrgico	Cantidad de diazepam administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Vecuronio transquirúrgico	Administración de vecuronio durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Vecuronio transquirúrgico	Cantidad de vecuronio administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Rocuronio transquirúrgico	Administración de rocuronio durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Rocuronio transquirúrgico	Cantidad de rocuronio administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Ketamina transquirúrgico	Administración de ketamina durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis de Ketamina transquirúrgico	Cantidad de ketamina administrada durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa: mcg/kg
Esteroides sistémicos durante la cirugía.	Administración de dexametasona o metilprednisolona durante el evento quirúrgico.	Cualitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de esteroides sistémicos transquirúrgicos,	Cantidad de dexametasona o metilprednisolona homogeneizados en su bioequivalencia a Dexametasona (60) administrados durante el evento quirúrgico con dosis equivalente a dexametasona.	Cuantitativa: mcg/kg
Prostaglandina E1 transquirúrgica	Administración de Prostaglandina E1 durante el evento quirúrgico.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje

### Continuación de definición operativa de variables:

De seguridad para uso de DHA	Definición operativa de las variables	Tipo de variable y unidades
Eventos de sangrado	Eventos de sangrado evidentes a cualquier nivel, reportados durante la estancia del paciente en UCIN.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Uso de Enoxaparina	Administración de enoxaparina durante la estancia en UCIN del paciente.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Enoxaparina	Cantidad de Enoxaparina administrada durante el periodo de tiempo transcurrido en la hospitalización en UCIN.	Cuantitativa: mg/kg
Duración de Enoxaparina	Tiempo de administración de enoxaparina al paciente durante su estancia en UCIN.	Cuantitativa: Días
Uso de Ranitina	Administración de Ranitidina durante la estancia en UCIN del paciente.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Ranitina	Cantidad de Ranitidina administrada durante el periodo de tiempo transcurrido en la hospitalización en UCIN.	Cuantitativa: mg/kg
Uso de Omeprazol	Administración de Omeprazol durante la estancia en UCIN del paciente.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje
Dosis acumulada de Omeprazol	Cantidad de Omeprazol administrada durante el periodo de tiempo transcurrido en la hospitalización en UCIN.	Cuantitativa: mg/kg
Uso de Sucralfato	Administración de sucralfato durante la estancia en UCIN del paciente.	Cuantitativa dicotómica: Frecuencia y porcentaje

### 6.7 Procedimientos para el estudio del análisis secundario:

Se tomaron los expedientes del ensayo clínico y se realizó la suma de las dosis y de los días para su captura en el editor de datos del programa estadístico. Una vez capturado, se validaron los datos con las hojas de trabajo.

### 6.8 Cegamiento.

El estudio fue doble ciego porque tanto el paciente, como el médico tratante que indicó el analgésico y el residente que cuantificó las dosis acumuladas, dosis totales de rescates aplicados y los días de uso de los diferentes analgésicos, así como los medicamentos confusores permanecieron cegados al tratamiento hasta el análisis de datos.

### 6.9 Administración de la dosis en el ensayo clínico.

El DHA o aceite de girasol se administró desde 2 días antes de la cirugía y 6 días posteriores a la misma, inmediatamente antes de la toma de leche del recién nacido dividido en 2 dosis (mañana y noche para mantenerlo disponible en circulación por un mayor tiempo). Para

administrar el DHA o aceite de girasol se utilizó una jeringa estéril y la sonda orogástrica que se utilizaba para su alimentación; si no tenía sonda, se administró por vía bucal colocando la jeringa en el carrillo.

La dosis de DHA se calculó siguiendo las recomendaciones de la Comisión Europea (2003) que estableció como recomendación máxima el 1% del total de ácidos grasos como LC-PUFA n-3 ó DHA para el contenido de sucedáneos de leche humana, imitando las concentraciones reportadas para la leche humana (62), la ingestión diaria de DHA en niños alimentados al seno materno depende del contenido en la leche y del volumen ingerido. Si consideramos que un niño recibe 765 ml/día aproximadamente de leche humana entre el primero y los 6 meses de edad, con un contenido de lípidos promedio de 41.3 g/l, los niños que consumen leche con un contenido alto normal consumen aproximadamente 315 mg de DHA al día (62). Con la dosis calculada en el presente estudio los niños de 3 kg recibieron 225 mg de DHA al día.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **Descriptivo (63).**

Los datos se analizaron con los programas estadísticos SPSS y MINITAB. La descripción de variables cuantitativas con distribución normal se reportó como media y desviación estándar; si no mostraron distribución normal se transformaron a logaritmos. Si no se normalizaron se reportaron como mediana e intervalo. La significancia estadística se estableció con  $P < 0.05$ .

Los variables cualitativas o dicotómicas se muestran como frecuencias y proporciones.

## **Inferencial.**

- **Bivariado**

Para realizar las comparaciones entre el grupo DHA y control se aplicó la prueba **U de Mann-Whitney**. Para analizar las variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba **t Student** y para analizar las variables cualitativas se utilizó la **prueba Exacta de Fisher**.

- **Multivariado**

Para controlar por variables de confusión se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS.**

El análisis de datos secundarios, de trata de una investigación sin riesgo debido a que se utilizaron datos derivados de expedientes de un ensayo clínico controlado doble ciego, el cual se registró como un proyecto con riesgo mayor al mínimo y fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría con el No 2005/3603/72.

## **9. FINANCIAMIENTO:**

Éste proyecto fue financiado por el Fondo para la investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número FIS/IMSS/PROT MD09/727.

## 10. RESULTADOS.

Se estudiaron a un total de 35 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiorácica y completaron el estudio, a 17 se le suministraron DHA y a 18 aceite de girasol como control y se encontraron los siguientes resultados:

### 10.1 Variables demográficas.

No hubo diferencia significativa en la edad gestacional para ambos grupos, predominó el género masculino en el grupo DHA y el femenino en el grupo control, sin ser estadísticamente diferente. El Apgar a los 5 minutos fue similar en ambos grupos, así como la edad postnatal al ingreso al estudio, el peso, la longitud y el perímetro cefálico. Tampoco hubo diferencia significativa en cuanto al tipo de cirugía en ambos grupos (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Variables demográficas de neonatos sometidos a cirugía.**

	GRUPO		Valor P
	DHA n = 17	CONTROL n = 18	
<b>Al nacer</b>			
Edad gestacional, semanas <sup>π</sup>	38.6 ± 1.9	37.9 ± 1.9	0.291 <sup>‡</sup>
Género			
Masculino*	10 (58.8)	8 (44.4)	0.505 <sup>†</sup>
Apgar			
Minuto 5, < 8	0	2	0.484 <sup>†</sup>
≥ 8	15	14	
<b>Al ingreso del estudio</b>			
Edad postnatal, días <sup>π</sup>	20.8 ± 10.1	19.37 ± 13.9	0.741 <sup>‡</sup>
Peso, g <sup>π</sup>	2 904 ± 570	3 037 ± 502	0.473 <sup>‡</sup>
Longitud, cm <sup>π</sup>	50.0 ± 2.6	50.0 ± 2.0	0.974 <sup>‡</sup>
Perímetro cefálico, cm <sup>π</sup>	33.8 ± 1.9	33.4 ± 1.3	0.517 <sup>‡</sup>
<b>Tipo de cirugía</b>			
Fístula sistémico pulmonar*	8 (47.1)	11 (61.1)	0.505 <sup>†</sup>
Coartectomía*	9 (52.9)	7 (38.9)	

\*Frecuencia (porcentaje) <sup>π</sup> Promedio ± desviación estándar

<sup>‡</sup> Comparaciones entre grupos con prueba t de Student, prueba de hipótesis de dos colas

<sup>†</sup> Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher, prueba de hipótesis de dos colas

## 10.2 Uso de Buprenorfina.

Para el uso de buprenorfina, se observó que fueron 17 sujetos quienes la recibieron en el grupo DHA y 18 sujetos en el grupo control. La dosis acumulada en mcg/kg fue en promedio menor para el grupo DHA comparada con el control ( $P = 0.029$ ), lo cual fue estadísticamente y clínicamente significativo. Para la duración en días del uso de buprenorfina también se observó que fue menor en el grupo DHA comparado con el grupo control ( $P = 0.030$ ). En relación al uso de rescates y dosis acumulada de los mismos de buprenorfina, fueron similares entre los grupos (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Uso de buprenorfina en neonatos sometidos a cirugía.**

	GRUPO		Valor P
	DHA n = 17	CONTROL n = 18	
Uso de Buprenorfina*	17 (100)	18 (100)	
Dosis acumulada de Buprenorfina, mcg/kg <sup>π</sup>	16.8 ± 10.3	25.2 ± 20.5	0.029 <sup>‡</sup>
Duración de Buprenorfina, días <sup>π</sup>	2.7 ± 1.7	4.2 ± 2.2	0.030 <sup>‡</sup>
Uso dosis de rescate de Buprenorfina*	7 (41.2)	12 (66.7)	0.120 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de rescates de Buprenorfin, mcg/kg <sup>π</sup>	2.91 ± 1.9	3.83 ± 3.9	0.163 <sup>‡</sup>

\*Frecuencia (porcentaje) <sup>π</sup> Promedio ± desviación estándar

<sup>‡</sup> Comparaciones entre grupos con prueba t de Student, prueba de hipótesis de una cola

<sup>†</sup> Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher, prueba de hipótesis de una cola

### **10.3 Análisis de variables confusoras.**

No hubo diferencias entre los grupos en el uso, dosis acumulada o duración de fentanilo o ketorolaco, y tampoco en el uso y dosis acumulada de prostaglandinas (Cuadro 4).

El ácido acetilsalicílico mostró una tendencia a ser mayor en la dosis acumulada ( $P = 0.065$ ) y en la duración ( $P = 0.082$ ) en el grupo control (Cuadro 4).

Otro potencial confusor que se analizó fue el midazolam que mostró una tendencia estadística a ser mayor en la dosis acumulada en el grupo control ( $P = 0.064$ ) sin tener significancia estadística, sin embargo si la tuvo en cuanto a la duración del uso en días que fue menor en el grupo DHA ( $P = 0.034$ ) comparado con el grupo control (Cuadro 4).

Así mismo, se analizó el uso y dosis acumuladas de metilprednisolona y dexametasona homogeneizadas (metilprednisolona equivalentes a la dosis de dexametasona para ambos grupos) (69), que fueron utilizados en número similar de pacientes en ambos grupos, sin diferencia en las dosis acumuladas, pero con tendencia a utilizarse con mayor duración en el grupo control ( $P = 0.087$ ) (Cuadro 4).

No hubo diferencias en la ingestión de leche materna en ambos grupos (Cuadro 4).

En la determinación del perfil de ácidos grasos no encontramos diferencias en ningún ácido graso individual, en la suma de los componentes principales de cada familia, ni en la razón AA/DHA (Cuadro 5).

**Cuadro 4. Variables confusoras de neonatos sometidos a cirugía durante la estancia en UCIN.**

	GRUPO		Valor P
	DHA n = 17	CONTROL n = 18	
Uso de Fentanilo*	6 (35.3)	7 (38.9)	1.000 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Fentanilo, mcg/kg <sup>π</sup>	45.1 ± 3.7	46.2 ± 5.7	0.976 <sup>‡</sup>
Duración de Fentanilo, días <sup>π</sup>	2.0 ± 2	2.4 ± 2.6	0.676 <sup>‡</sup>
Uso de dosis de rescate de Fentanilo*	5 (29.4)	5 (27.8)	1.000 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Fentanilo en rescates, mcg/kg <sup>¶</sup>	16.1 ± 16.6	16.0 ± 15.1	0.992 <sup>‡</sup>
Uso de Ketorolaco*	15 (88.2)	11 (61.1)	0.121 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Ketorolaco, mg/kg <sup>π</sup>	4.9 ± 3.1	6.6 ± 4.9	0.325 <sup>‡</sup>
Duración de Ketorolaco, días <sup>π</sup>	4.0 ± 2.0	5.2 ± 3.6	0.344 <sup>‡</sup>
Uso de Acido Acetilsalicílico*	5 (29.4)	6 (33.3)	1.000 <sup>†</sup>
<b>Dosis acumulada de Ácido acetilsalicílico, mg/kg<sup>π</sup></b>	<b>34.5 ± 29</b>	<b>105.1 ± 69.7</b>	<b>0.065<sup>‡</sup></b>
Duración de Ácido acetilsalicílico, días <sup>π</sup>	3.4 ± 2.5	12.3 ± 9.7	<b>0.082<sup>‡</sup></b>
Uso de Midazolam*	12 (70.6)	12 (66.7)	1.000 <sup>†</sup>
<b>Dosis acumulada de Midazolam, mcg/kg<sup>¶</sup></b>	<b>527.2 ± 2.6</b>	<b>1678.8 ± 5.5</b>	<b>0.064<sup>§</sup></b>
<b>Duración de Midazolam, días<sup>¶</sup></b>	<b>2.04 ± 2.04</b>	<b>4.7 ± 2.8</b>	<b>0.034<sup>§</sup></b>
Uso de Esteroides*	7 (41.8)	6 (33.3)	0.733 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Esteroides, mcg/kg <sup>¶</sup>	1929 ± 1605	5406 ± 6159	0.237 <sup>‡</sup>
Duración de Esteroides, días <sup>π</sup>	2.0 ± 1.2	5.2 ± 3.5	<b>0.087<sup>‡</sup></b>
Uso de Prostaglandina E1*	2 (11.8)	5 (27.8)	0.402 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Prostaglandina E1, mcg/kg <sup>π</sup>	5.3 ± 6.2	38.6 ± 48.8	0.208 <sup>‡</sup>
Ingestión de leche humana, kcal/kg/día			
Durante intervención <sup>¶</sup>	8.87 [0, 36.36]	1.31 [0, 37.6]	0.119 <sup>§</sup>
Durante seguimiento <sup>¶</sup>	7.76 [0, 32]	5.9 [0, 19.4]	0.391 <sup>§</sup>

\*Frecuencia (porcentaje) <sup>π</sup> Promedio ± desviación estándar

<sup>¶</sup> Mediana [mínimo, máximo]

<sup>‡</sup> Comparaciones entre grupos con prueba t de Student.

<sup>†</sup> Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher

<sup>§</sup> U-Mann-Whitney

**Cuadro 5. Continuación Variables confusoras (Perfil de ácidos grasos en membrana de eritrocitos al ingreso del estudio).**

Ácidos grasos, %	GRUPO		Valor P <sup>‡</sup>
	DHA n = 12	CONTROL n = 16	
Linoléico (LA, 18:2 n-6)	9.23 ± 1.65	9.13 ± 1.8	0.880
Linolénico (LNA, 18:3 n-3)	0.75 ± 0.43	0.55 ± 0.37	0.200
Araquidónico (AA, 20:4 n-6)	11.96 ± 5.52	12.73 ± 5.37	0.715
Eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3)	0.49 ± 2.21	0.39 ± 1.7	0.380
Docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3)	4.00 ± 2.47	3.76 ± 2.05	0.780
Ácido oleico (OO, 18:1 n-9)	20.97 ± 5.12	20.70 ± 3.61	0.880
EPA + DHA <sup>¶</sup>	3.66 [2, 9]	3.80 [2, 7]	0.430
Ac. Grasos n-3 (LNA+EPA+DHA)	5.07 ± 1.46	4.38 ± 1.53	0.346
Ac. Grasos n-6 (LA+AA)	21.19 ± 5.02	21.86 ± 5.66	0.740
AA/DHA	3.32 ± 1.04	3.69 ± 0.88	0.320

Media ± DE

¶ Mediana [mínimo, máximo]

‡ Comparaciones entre grupos con t de student

#### 10.4 Variables clínicas de los neonatos sometidos a cirugía durante su estancia en UCIN.

Se analizaron estado de gravedad prequirúrgica, duración de la cirugía y medicamentos utilizados durante la misma como: Analgésicos, sedantes, miorelajantes, esteroides sistémicos homogeneizados en la dosis de dexametasona (60), prostaglandina E1 y no encontramos ninguna diferencia entre el grupo DHA y el control (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Variables clínicas.**

	GRUPO		Valor P
	DHA N = 17	PLACEBO n = 18	
Gravedad pre-cirugía (SNAP II) <sup>¶</sup>	5 [0, 20]	5 [0, 35]	0.515 <sup>§</sup>
Duración de cirugía, min <sup>¶</sup>	120 [45, 350]	120 [30, 180]	0.702 <sup>§</sup>
Uso de Fentanilo*	17 (100)	18 (100)	
Dosis de Fentanilo, mcg/kg <sup>π</sup>	22.34 ±2.42	24.5 ±2.16	0.735 <sup>‡</sup>
Uso de Midazolam*	10 (58.8)	7 (38.9)	0.330 <sup>†</sup>
Dosis de Midazolam, mcg/kg <sup>π</sup>	217.17 ±2.6	117.49 ±3.31	0.257 <sup>‡</sup>
Uso de Diacepam	1	6	
Dosis de Diacepam, mcg/kg <sup>¶</sup>	205	712.5 [333, 1111]	0.134 <sup>§</sup>
Uso de Vecuronio*	12 (70.6)	13 (72.2)	
Dosis de Vecuronio, mcg/kg <sup>π</sup>	185.87 ±1.698	223.25 ±2.07	0.482 <sup>‡</sup>
Uso de Rocuronio*	6 (35.3)	5 (27.7)	0.728 <sup>†</sup>
Dosis de Rocuronio, mcg/kg <sup>π</sup>	939.28 ±692.65	2021 ±1980.8	0.239 <sup>‡</sup>
Uso de Ketamina*	9 (53)	11 (61.1)	0.746 <sup>†</sup>
Dosis de Ketamina, mcg/kg <sup>π</sup>	1132.67 ±1149.9	1402.05 ±1055.36	0.592 <sup>‡</sup>
Uso de esteroides (Dexametasona y metilprednisolona)*	10 (58.8)	10 (55.5)	
Dosis de esteroides equivalentes a dexametasona, mcg/kg <sup>π</sup>	1017.3 ±317.4	1326 ±750	0.254 <sup>‡</sup>
Uso de Prostaglandina E1	0	1	

\*Frecuencia (porcentaje) <sup>π</sup> Promedio ± desviación estándar

<sup>¶</sup> Mediana [mínimo, máximo]

<sup>‡</sup> Comparaciones entre grupos con prueba t de Student

<sup>†</sup> Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher

<sup>§</sup> U-Mann-Whitney

### 10.5 Variables de seguridad para uso de DHA.

El efecto adverso potencial más importante asociado al uso de DHA que se ha documentado es el sangrado (64), por lo que se analizaron los eventos de sangrado durante la hospitalización, el uso y dosis de protectores de la mucosa gástrica (ranitidina, omeprazol y sucralfato) por eventos de sangrado en tubo digestivo, así como el uso, dosis acumulada y duración de enoxaparina usado como anticoagulante que estuviera condicionando dichos sangrados. No obstante, no encontramos diferencias entre los grupos en ninguna de las variables (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Variables de seguridad para uso de DHA.**

	GRUPO		Valor P
	DHA n = 17	CONTROL n = 18	
Eventos de sangrado*	0	3 (16.6)	0.230 <sup>†</sup>
Uso de Ranitidina*	3 (17.6)	6 (33.3)	0.447 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Ranitidina, mg/kg <sup>π</sup>	5.8 ±2.44	16.38 ±18.75	0.378 <sup>‡</sup>
Uso de Omeprazol*	1 (5.9)	4 (22.2)	0.340 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Omeprazol, mg/kg <sup>π</sup>	3.5	2.88 ±11.50	0.800 <sup>‡</sup>
Uso de Sucralfato	0	1	
Uso de Enoxaparina*	5 (29.4)	8 (44.4)	0.495 <sup>†</sup>
Dosis acumulada de Enoxaparina, mg/kg <sup>π</sup>	11.2 ±10.12	11.27 ±4.107	0.613 <sup>‡</sup>
Duración de uso de Enoxaparina <sup>π</sup>	5.2 ±26	8.12 ±65	0.222 <sup>‡</sup>

\*Frecuencia (porcentaje) <sup>π</sup> Promedio ± desviación estándar

<sup>¶</sup> Mediana [mínimo, máximo]

<sup>‡</sup> Comparaciones entre grupos con prueba t de Student, prueba de hipótesis de dos colas

<sup>†</sup> Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher, prueba de hipótesis de dos colas

<sup>§</sup> U-Mann-Whitney

## 10.6 Análisis multivariado.

El grupo DHA recibió 28.5 microgramos por kilo menos de buprenorfina comparado con el grupo control durante su estancia en UCIN, después de ajustar por consumo de leche humana, dosis acumulada de ketorolaco, ácido acetilsalisílico y esteroides (Cuadro 8). El modelo predice el 88.5% de la variabilidad observada en las dosis acumuladas de buprenorfina durante la estancia en UCIN y la significancia del modelo es limítrofe (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Modelo de regresión múltiple para evaluar el efecto de la administración de DHA sobre la dosis acumulada de buprenorfina.**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	P	R <sup>2</sup>
Intercepto	41.443	8.361	4.96	0.008	
<b>Grupo DHA*</b>	<b>-28.498</b>	<b>8.837</b>	<b>3.22</b>	<b>0.032</b>	
Ingestión de leche humana	-1.894	1.539	-1.23	0.286	
Dosis acumulada de Ketorolaco	0.500	1.064	0.47	0.663	
Uso de Acido Acetilsalicílico	7.23	8.93	0.81	0.47	
Dosis acumulada de Esteroides	0.000196	0.001136	0.17	0.871	
				0.052	0.885

\* Comparado con grupo control.

El grupo DHA recibió 6.8 días menos de buprenorfina comparado con el grupo control durante su estancia en UCIN, después de ajustar por consumo de leche humana, duración de ketorolaco, esteroides y uso de midazolam (Cuadro 9).

El modelo predice el 89% de la variabilidad observada en la duración de uso de buprenorfina y la significancia del modelo quedó limítrofe (Cuadro 9).

**Cuadro 9. Modelo de regresión múltiple para evaluar el efecto de la administración de DHA sobre la duración de la administración de buprenorfina en días.**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	P	R <sup>2</sup>
Intercepto	9.14	2.06	4.44	0.011	
<b>Grupo DHA*</b>	<b>-6.80</b>	<b>1.58</b>	<b>-4.29</b>	<b>0.013</b>	
Ingestión de leche humana	-0.05	0.25	-0.22	0.840	
Duración de administración de Ketorolaco	-0.17	0.20	-0.86	0.436	
Duración de administración de Esteroides	-0.23	0.28	-0.83	0.453	
Uso de Midazolam	2.74	1.49	1.83	0.141	
				0.047	0.89

\* Comparado con grupo control.

### **10.7 Poder estadístico:**

Se compararon las medias y desviaciones estándar de las variables de dosis acumulada y duración de buprenorfina, considerando una muestra de 17 sujetos por grupo (65).

- a) Dosis acumulada de buprenorfina: grupo DHA  $14.6 \pm 10.3$  ug/kg y control  $25.2 \pm 20.5$  ug/kg, con el que se obtuvo un poder estadístico de 97%.
- b) Duración de uso de buprenorfina: grupo DHA  $3.1 \pm 1.9$  días y control  $5.4 \pm 3.48$ , con el que se obtuvo un poder estadístico de fue de 99%.

Lo anterior corrobora los resultados en el análisis estadístico bivariado, ya que no hubo déficit de poder en las variables que no fueron estadísticamente diferentes entre grupos.

## 11. DISCUSIÓN.

El presente trabajo sugiere que la administración peri-operatoria aguda de DHA puede reducir la dosis acumulada y duración del uso de buprenorfina en un modelo de dolor agudo humano, resultado de un procedimiento quirúrgico mayor como la cirugía cardiotorácica, aún después de ajustar por confusores.

Consideramos que la administración del DHA fue aguda, ya que el aporte inició 2 días previos a la cirugía y durante 6 días posteriores al procedimiento quirúrgico, lo que hace factible su posible aplicación. Esto es trascendente, ya que en humanos se conoce que los efectos benéficos de los LC-PUFAs n-3 como el DHA, se presentan después de una administración crónica (al menos durante cuatro semanas) que favorece su incorporación a las membranas celulares (66). No obstante, evidencia reciente generada por nuestro grupo de investigación demostró que los neonatos pueden incorporar rápidamente estos ácidos grasos a las membranas de leucocitos si se encuentran en un proceso inflamatorio agudo (64).

Entre los mecanismos más conocidos se encuentra el de la incorporación de los LC-PUFAs a la membrana celular, donde sirven como sustrato para las enzimas LOX 5, COX 2 y citocromo P450, las cuales sintetizan eicosanoides y ácidos grasos epoxigenados encargados de la vasoconstricción, la quimiotaxis celular y el dolor. Sin embargo, cuando se generan a partir del EPA o DHA en lugar del AA, estos son de menor potencia biológica (29–31, 33, 34, 45, 47); por ejemplo el LTB<sub>5</sub> derivado del EPA es de 10 a 100 veces menos potentes que el LTB<sub>4</sub> derivado del EPA (45).

Otro mecanismo que atenúa el dolor es el de las resolvinas; potentes mediadores bioactivos que se sintetizan a través de la LOX 5, la COX 2, a partir de EPA y DHA como sustratos, que son convertidos enzimáticamente a RvE1 y RvD1, respectivamente (39–44, 49, 67). Las

resolvinas se unen a los receptores acoplados a proteína G (GPCRs), inhibiendo el dolor. Uno de estos receptores es el ChemR23 que se expresa en macrófagos, microglia, células dendríticas, neuronas de los ganglios de las raíces dorsales y del cordón espinal (67). Otro receptor de la misma familia en humanos es el GPR32, un GPCR específico del tejido neuronal encargado de transmitir la señal nociceptiva, el cual es inactivado por la RvD1 (67). La potencia analgésica de las resolvinas también se atribuye en parte a su capacidad de inhibir las acciones de los canales de potencial receptor transitorio (TRP) (67), los cuales como se describió previamente son integradores de una variedad de señales nociceptivas en las terminales periféricas (37, 68) y han sido implicados en la génesis del dolor inflamatorio (67, 68). La RvE1 inhibe también a TRPV1, mientras que RvD1 inhibe a TRPA1, TRPV3 y TRPV4 (69).

Por otro lado, la plasticidad sináptica del cordón espinal que es inducida por daño tisular está implicado en la génesis del dolor persistente o crónico (70) y la RvE1 puede normalizar dicha plasticidad inhibiendo la fosforilación de la cinasa regulada por señal extracelular (pERK) inducida por TNF-*alfa* y la liberación de glutamato que activa a los receptores presinápticos N-Metil D-Aspartato (NMDAr), ambos con función neurotransmisora del estímulo del dolor hacia las astas dorsales del cordón espinal (67, 68).

La RvE1 y la RvD1 también inhiben la translocación del Factor Nuclear *kappa* B (NF-*κ*B) hacia el núcleo, con lo que se bloquea la biosíntesis de mediadores pro-inflamatorios como citocinas (TNF-*alfa*, IL-1*beta*, IL-6 e IL-12) e inducen la expresión de citocinas anti-inflamatorias como el TGF-*beta* e IL-10 que hacen la contención de las inflamatorias, reduciendo directamente la inflamación, la fiebre y secundariamente el dolor (41, 43, 47, 67); esto también se ha reportado en modelos animales de dolor agudo relacionados eventos quirúrgicos (44, 49, 67).

Otros elementos bioactivos son las protectinas PD1 o NPD1 que cumplen funciones de reducción de la respuesta inflamatoria en el sistema neural favoreciendo su protección (71), entre éstas: bloquean los anti-CD28 inducidos por interferon *gamma* y TNF-*alfa* de los linfocitos ayudadores (Th) 1, lo que sugiere que la PD1 están involucrada en la inducción de las propiedades de contención de los linfocitos Th2 contra linfocitos Th1. Las protectinas reducen la infiltración de polimorfonucleares (PMN) solas y en adición con la RvE1 (42), también estabiliza los canales iónicos en las células de la microglia (41), con lo que también disminuye la transmisión de la señal de dolor. Lo anterior, explica los efectos del DHA sobre la reducción del proceso inflamatorio y de forma secundaria la menor necesidad de analgesia.

Otro mecanismo que explica nuestros resultados es el sugerido por Bhatena (46), quien refiere que los ácidos grasos insaturados pueden atravesar la barrera hemato-encefálica, siendo más activos los insaturados n-6 y n-3. El incremento en las concentraciones de LC-PUFAs n-3 modulan la neurotransmisión en el SNC, específicamente el DHA incrementa la captación de dopamina, la cual actúa a nivel del sistema endógeno inhibitorio del dolor por circuitos descendentes y cuyos receptores se encuentran ubicados en múltiples áreas del SNC, incluyendo hipotálamo, amígdala, cara rostral del cíngulo, región periacueductal de la sustancia gris y hasta la médula, estas neuronas al activarse tanto por dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina disminuyen directamente el tráfico nociceptivo (72), se refuerza la unión de los péptidos opioides, encefalinas y *beta*-endorfinas a sus receptores con lo que se aumenta el efecto antinociceptivo (46).

En el mismo sentido, Nakamoto y cols., reportaron en modelos murinos que la administración de DHA vía oral mostró un efecto dosis-respuesta analgésico (51); este efecto fue confirmado al administrarles un bloqueador específico de los receptores opioides *mu* y *delta*. En un segundo estudio el autor, confirmó el efecto analgésico a dosis-respuesta, e identificó el incremento en las concentraciones plasmáticas de beta-endorfina; en ambos estudios, este

efecto fue anulado cuando los sujetos fueron pre-tratados con antagonistas de los receptores *mu* y *delta* (52).

Aunque los pacientes del presente estudio también recibieron fentanilo, el cual es otro medicamento opioide ampliamente utilizado en nuestro servicio, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en el uso, la dosis acumulada, ni en el tiempo de utilización. Esto podría explicarse porque el fentanilo que es un opioide agonista puro que se utilizó a corto plazo no sólo para el manejo del dolor, sino para disminuir la ansiedad, facilitar el manejo ventilatorio y optimizar las medidas de confort empleadas en el paciente en el periodo post-quirúrgico inmediato, pero si las condiciones del paciente lo permitían, se sustituía por buprenorfina (la cual tiene acción agonista-antagonista) con el fin de no desarrollar taquifilaxia y nos permite el retiro de la asistencia mecánica ventilatoria.

El ácido acetilsalicílico es un AINE que se utiliza a dosis bajas como antiagregante plaquetario (73) en los pacientes y es detonador de la síntesis de mediadores resolutores de la inflamación como la lipoxina activada por aspirina (LAP) y la resolvina D1 activada por aspirina (AT-RvD1) sintetizadas por COX-2 y LOX- 5 (41, 42, 67); sin embargo, en nuestro estudio el grupo control mostró una tendencia a recibir mayor dosis de ácido acetyl salicílico comparado con el grupo DHA (Cuadro 4,  $P = 0.065$ ), por lo que consideramos que no se sobreestimó el efecto del DHA. El midazolam se analizó por su efecto sedante y supresor de las manifestaciones de dolor, como variable confusora, pero se observó que la dosis acumulada tendió a ser menor en el grupo DHA ( $P = 0.064$ ) comparada con el grupo control, mientras que su duración fue menor en el grupo DHA (Cuadro 4,  $P = 0.034$ ). Lo anterior mostró que los confusores que podrían disminuir el dolor o la percepción del dolor por el clínico se administraron en menor dosis en el grupo DHA, lo cual está en contra de nuestra hipótesis. Adicionalmente, el uso y dosis de ketorolaco y de esteroides cuyo efecto anti-inflamatorio reduce el dolor y por tanto, podrían ser confusores, no fueron diferentes entre los

grupos. La participación de todos los potenciales confusores mencionados se analizó en diferentes modelos multivariados, lo que permitió cuantificar aquellos que tuvieron efecto en el uso de buprenorfina y ajustar el efecto del DHA por éstos.

La Prostaglandina E1 que como se describió previamente, es inductor químico de la respuesta inflamatoria, que se usa en la UCIN como parte del manejo de pacientes con cardiopatía para mantener la permeabilidad del conducto arterioso y la vida de los niños (73) no fue diferente entre los grupos, por lo que tampoco mostró un efecto confusor.

El grupo DHA mostró una tendencia a recibir un mayor aporte de leche humana, la cual contiene elementos inmunomoduladores y también es fuente de DHA (74), por lo que podría aumentar en el efecto antiinflamatorio y favorecer la disminución de dolor en los pacientes. Sin embargo, después de ajustar por la ingestión de leche humana en el análisis multivariado la reducción de la dosis y de la duración de buprenorfina en el grupo DHA se mantuvo.

Consideramos que el estudio tiene como limitantes que no se empleó una escala de evaluación del dolor para medir de forma estandarizada los datos de dolor de los niños. Otra limitante es que los resultados se derivan de un estudio previo que se dirigió a analizar el efecto de la administración de DHA sobre la respuesta inflamatoria inducida por un trauma quirúrgico y su repercusión en la evolución clínica; por lo tanto, el diseño del estudio no se dirigió de inicio a la evaluación del efecto del DHA sobre el dolor de los niños. Por lo que sería indispensable analizar su efecto registrando otros estímulos dolorosos como: Uso prolongado de sondas (pleurales, vesicales), reintubaciones, colocación de catéteres venosos centrales, de diálisis peritoneal, drenajes abdominales. No obstante, se estima que no hubo sesgo en la indicación de buprenorfina dado que la intervención con DHA se mantuvo cegada al personal tratante y todas las variables analizadas se registraron de forma prospectiva.

En este estudio no fue posible evaluar los eventos adversos relacionados al uso de analgésicos debido a que éstos no se pueden atribuir únicamente al uso de analgésicos; por ejemplo taquicardia, hipotensión, hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar y dismotilidad intestinal que también se presentan en los pacientes que desarrollan sepsis y/o falla orgánica. Aunque no fue tema de esta tesis, el 20% de los pacientes del grupo DHA desarrollaron sepsis comparados con el 50% del grupo placebo ( $P = 0.077$ ). Mientras que en el grupo DHA el 7% de los pacientes desarrollaron al menos una falla orgánica comparados con el 61% del grupo placebo ( $P = 0.001$ ).

El tamaño de muestra fue limitado, no obstante el cálculo de poder estadístico mostró que fue suficiente para identificar las diferencias entre los grupos en las variables.

Aunque se ha reportado que el uso de ácidos grasos n-3 tiene como potencial efecto adverso el sangrado, por su mecanismo de acción a nivel de la afectación en la síntesis de tromboxanos que actúan como activadores plaquetarios (64), se ha reportado que el DHA a las dosis que se utilizaron en este estudio son seguras incluso en pacientes pretérmino (75-79). No obstante, en el presente estudio se cuantificaron los eventos de sangrado durante la estancia en la UCIN, presentándose 3 eventos únicamente en el grupo control, de los cuales 2 fueron de tubo digestivo y uno se trató de hemorragia pulmonar; también se evaluó el uso de protectores de la mucosa gástrica como un indicador indirecto de sangrado a nivel digestivo, pero no hubo diferencia entre los grupos en uso y dosis acumuladas (Cuadro 7). Así mismo, no observamos diferencias entre los grupos en el uso y la dosis acumulada de enoxaparina (Cuadro 7), anticoagulante que también podría ocasionar eventos de sangrado.

Aunque el ensayo clínico sería el más adecuado para probar la hipótesis, el análisis secundario de un ensayo clínico, permitió registrar datos de manera prospectiva y meticulosa,

por lo que ofrecen la ventaja de que los datos son confiables y permitieron evaluar nuestra hipótesis.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, se analizaron pacientes con características uniformes, ya que se captaron pacientes de un mismo servicio, por lo que los criterios de manejo fueron similares. Por otro lado, la buprenorfina es un analgésico opioide con propiedades agonistas sobre los receptores *mu* y antagonistas sobre los *kappa*, que le confiere un efecto llamado “techo”, es decir que tiene la propiedad de que los incrementos en sus dosis producen menos efectos adversos asociados y le da un perfil de seguridad suficiente para el incremento de dosis y rescates en caso necesario para el tratamiento del dolor moderado a severo en recién nacidos (3). Por lo anterior, ésta mostró suficiente variabilidad en su indicación para identificar los cambios en las necesidades de analgesia de los neonatos estudiados. Finalmente, los estudios del efecto antinociceptivo de los LC-PUFAs n-3 en modelos de dolor agudo son recientes en animales (47, 49–51), y hasta el momento no existe ningún reporte que muestre resultados en contra de dicha hipótesis.

## **12. CONCLUSIONES.**

La administración aguda de DHA por vía enteral a neonatos programados a cirugía cardiovascular reduce la dosis acumulada y duración de uso de buprenorfina durante su estancia en UCIN, lo que sugiere que estos pacientes tuvieron menor necesidad de analgésicos opioides.

A nuestro conocimiento, este trabajo es original porque no existen reportes en la literatura que evalúen el efecto antinociceptivo del DHA en neonatos o población pediátrica sometidos a cirugía como modelo de dolor agudo, pero sobre todo es trascendente porque se podría mejorar la atención de los niños al reducir las complicaciones asociados al uso prolongado de buprenorfina en esta población.

### **13. RECOMENDACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES:**

La administración de DHA enteral podría aplicarse en un mayor número de pacientes en otras unidades de cuidados intensivos neonatales para evaluar si existe consistencia con estos resultados y con un mejor diseño, como el ensayo clínico aleatorizado que permita establecer causalidad.

Lo anterior permitiría evaluar el uso, dosis y duración de otros analgésicos, registrando todos los eventos potenciales que pudieran incrementar los estímulos dolorosos como reintubaciones, colocación y retiro de dispositivos invasivos como sondas, catéteres, terminales de generadores externos, curaciones de heridas, etc., para ser analizados como covariables.

Además, sería indispensable aplicar escalas de medición de dolor de forma prospectiva para evaluar el efecto del DHA sobre la percepción dolor de los pacientes críticamente enfermos.

Esta intervención podría extenderse a pacientes con otros tipos de estímulo doloroso y/o con otros tipos de cirugía o procedimientos invasivos.

#### **14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Moreno C, Prada DM. Fisiopatología del dolor clínico. *Asoc Col Neurología* 2004; 2: 9-21.
2. Woolf CJ. What is this thing called pain?. *J Clin Invest* 2010; 120: 3742–3744.
3. Mathew PJ, Mathew JL. Assessment and management of pain in infants. *Postgrad Med J* 2003; 79: 438–443.
4. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 2005; 294: 947-954.
5. Smith RP, Gitau R, Glover V, Fisk NM: Pain and stress in the human fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 161-165.
6. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics* 1999; 104-113.
7. Franck LS. Some pain, some gain: reflections on the past two decades of neonatal pain research and treatment. *Neonatal Netw* 2002; 21: 37-41.
8. Taddio A, Katz J. Pain, opioid tolerance and sensitization to nociception in the neonate. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 291-302.
9. Grunau RE, Holsti L, Peters JWB. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonat Med* 2006; 11: 268-275.
10. Verghese ST, Hannallah RS. Acute pain management in children. *J Pain Res* 2010; 3: 105–123.
11. Villegas R, Arriaga JJ. Cuidados generales en recién nacidos que requieren cirugía. *PAC Neonatología* 2. 2005; 5: 317-325.
12. Garetto E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV. *Acta Pediátrica* 2009; 98: 932–939.

13. Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Pediatr Anesth* 2012; 22: 19–24.
14. Bueno M, Kimura AF, de Mattos Pimenta CA. Pharmacological analgesia in neonates undergoing cardiac surgery. [Rev Lat Am Enfermagem](#). 2008; 16: 727-732.
15. Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R. Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. *Br J Clin. Pharmac* 1989; 28: 202-204.
16. Barrett DA, Simpson J, Rutter N, Kurihara-Bergstrom T, Shaw1 PN, Davis SS. The pharmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates. *Br J Clin Pharmac* 1993; 36: 215-219.
17. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Update on the clinical use of buprenorphine in opioid-related disorders. *Can Fam Physician* 2012; 58:37-41.
18. Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, Carcillo J, Newth CJL, Prodhan P, Dean JM, Nicholson CE. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125: 1208–1225.
19. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998; 93(9):1385-1392
20. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003; 63: 845-853.
21. Geusens P, Wouters C, Nijs J Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12 month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 824-829.
22. Kremer JM. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:349-351.

23. Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W. Antiinflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 27-36.
24. Nieto N, Torres MI, Ríos, Gil A. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr* 2002; 132: 11-19;
25. Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 388-396.
26. Beluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 339-342.
27. Beluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1557-1560.
28. Kris-Etherthon PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 2747-2757.
29. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 47. 2008: 147–155.
30. De Caterina R. N-3 Fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439-2450.
31. Galli C, Calder P. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: A critical review. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 123–139.
32. Arita M, [Bianchini F](#), [Aliberti J](#), Sher A, Chiang N, [Hong S](#), [Yang R](#), [Petasis NA](#), [Serhan CN](#). Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005; 201: 713–722
33. Fetterman JW Jr, Zdanowicz MMM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 1169-1179.

34. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345-358.
35. López-Alarcón M, Garza C, Prado M, García-Zúñiga PA, Barbosa L. Breastfeeding's protection against illness-induced anorexia is mediated partially by docosahexaenoic acid. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 32–38.
36. Shapiro H, Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system?. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 219–224.
37. Burgess G, Williams D. The discovery and development of analgesics: New mechanisms, new modalities. *J Clin Invest* 2010; 120: 3753–3759.
38. Raouf R, Quick K, Word JN. Pain as a channelopathy. *J Clin Invest* 2010; 120(11):3745–3752.
39. Harris A, Goldberg LG. Spinal anaesthesia with nupercaine and procaine: a comparative study. *Ann Surg* 1931; 94: 934–938.
40. Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 200–215.
41. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: Novel Endogenous Anti-inflammatory and Preresolving Lipid Mediators and Pathways. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 101-137.
42. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *TRENDS in immunology*; 2007; 28: 176-182.
43. Serhan C, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M. Moresins: novel macrophage mediators with potent anti inflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206; 15-23.
44. Serhan C, Yang R, Yacoubian S. Anti-inflammatory and Preresolving Lipid Mediators. *Annu Rev Pathol Mech* 2008; 3; 279-312,

45. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Rev* 2010; 68(5): 280–289.
46. Bhathena SJ. Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system. [Nutr Neurosci](#) 2006; (1-2): 1-10.
47. Wagner K, Inceoglu B, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase inhibition, epoxygenated fatty acids and nociception. *Prostaglandins & other Lipid Mediat* 2011. Doi: 10.1016.
48. Morisseau C, Inceoglu B, Schmelzer K, Tsai HJ, Jinks SL, Hegedus CM, Hammock BD. Naturally occurring mono epoxides of EPA and DHA are bioactive antihyperalgesic lipids. *J Lipid Res* 2010: 1-35.
49. Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Rong-Yang, Serhan NC, Ji RR. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med* 2010; 16: 592–597.
50. Veigas JM, Williams PJ, Halade G. Fish oil concentrate delays sensitivity to thermal nociception in mice. *Pharmacological Research* 2011; 63: 377–382.
51. Nakamoto K, Nishinaka T, Mankura M, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice. *Biol. Pharm. Bull* 2010; 33: 1070-1072.
52. Nakamoto K, Nishimaka T. [Possible involvement of  \$\beta\$ -endorphin in docosahexaenoic acid-induced antinociception](#). *Eur J Pharmacol.* 2010; (666): 100-104.
53. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 507-520.
54. Whit Hall R, Rolla M. Shbarou. Drugs of Choice for Sedation and Analgesia in the NICU *Clin Perinatol.* 2009; 36(1): 15–26.
55. Kitaoka CY. Prevalencia y letalidad de las cardiopatías congénitas en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel. Tesis de subespecialidad en Neonatología. UNAM 2005.

56. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E, Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
57. Growth charts of National Center of Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Published on may 30, 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
58. Marks KH, Maisels JM, Moore E, Gifford K, Friedman Z. Growth in sick premature infants –a longitudinal study. *J Pediatr* 1979; 94: 282-285.
59. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32: 260–267.
60. Riedemann P, Gutiérrez M, Radrigan F, Estrada V, Villalobos A. Guía clínica artritis reumatoidea. Santiago, Chile: Minsal. 2007: 1-41.
61. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of Pediatrics*. 2001; 138: 92-100.
62. European Commission. Scientific Committee on Food. Report of Scientific Committee on Food on the Review of Essential Requirements of infant formulae and follow-on formulae. Mayo 18, 2003: 1-211.
63. Dawson B, Trapp RG, Research questions about two separate or independent groups. En: Dawson B, Trapp RG eds. *Basic and clinical biostatistics*. 4<sup>th</sup> edition. New York; Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004: 134-161.
64. López-Alarcón M, Bernabe-García M, del Valle O, Gonzalez-Moreno G, Martínez-Basilea A, Villegas R. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1 $\beta$  response and clinical course of septic neonates. *Nutrition* (2011), doi:10.1016/j.nut.2011.07.016.
65. Pagano M. Hypothesis testing. En: Pagano M, Gauvreau K. (Eds) *Principles of biostatistics*. Belmont : Duxbury Press, 1993 ; 1 : 211-234.

66. Calder PC, Yaqoob P. Understanding Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Postgraduate Medicine*. 2009; 121: 148-157.
67. Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends in Neurosciences*. 2011, doi:10.1016/j.tins.2011.08.005.
68. Dubin E, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010; 120: 3760–3772.
69. Xu ZZ. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med*. 2010; 16: 592-597.
70. Ji RR, [Kohno T](#), [Moore KA](#), [Woolf CJ](#). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends Neurosci*. 2003; 26: 696-705.
71. Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2007; 10: 136-141.
72. Bohn LM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine Transporter Knock-Out Mice. *J Neurosci* 2000; 20(24): 9040–9045.
73. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manual de prescripción pediátrica*, 14 Edición. México, D.F.: Intersistemas editors, 2008: 113-115.
74. Catherine J. Field. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005; 135: 1–4.
75. Smithers LS, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1049-1056.
76. Smithers LG, Gibson RA, McPhee AJ, Makrides M. Effect of two doses of docosahexaenoic acid (DHA) in the diet of preterm infants on infant fatty acid status: results from the DINO trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79:141-146.

77. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, Wilson K, Ryan P. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:175-182.
78. [Innis SM](#), [Adamkin DH](#), [Hall RT](#), [Kalhan SC](#), [Lair C](#), [Lim M](#), [Stevens DC](#), [Twist PF](#), [Diersen-Schade DA](#), [Harris CL](#), [Merkel KL](#), [Hansen JW](#). Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr*. 2002; 140:547-554.
79. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Isaacs EB, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110:73-82.

## ANEXO 1. REGISTRO DE INGESTIÓN DE LECHE HUMANA DURANTE EL ESTUDIO

Nombre de la madre: \_\_\_\_\_  
 Hoja N° \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_  
 Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	

Fecha	Cantidad de leche humana que recibió (mL)
Hora	
07:00 h	
10:00 h	
13:00 h	
16:00 h	
19:00 h	
22:00 h	
01:00 h	
04:00 h	



Nº de incubadora     Grupo 

A	B
---	---

 Nº de expediente

IV. Diagnósticos de egreso del estudio	Fecha dd/mm/aa
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____

V. Recibió el suplemento (DHA ó placebo)						
Día de Estudio	Fecha dd/mm/aa	Sí*	No*	Hora (h : min.)		Observaciones
				Dosis 1	Dosis 2	
-2						
-1						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

\*Marque con una x

VI. Variables clínicas	Fecha inicio dd/mm/aa	Fecha término dd/mm/aa	Duración (días)
------------------------	--------------------------	---------------------------	-----------------

Estancia Hospitalaria \_\_\_\_\_

Tipo de cirugía \_\_\_\_\_

Duración de la cirugía (h:min) \_\_\_\_\_ Tiempo total de bomba (min.) \_\_\_\_\_

Tiempo con isquemia durante la cirugía (paro circulatorio)(min.) \_\_\_\_\_

Sangrado durante cirugía (mL) \_\_\_\_\_ Tansfusión durante cirugía \_\_\_\_\_

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--

Nº de incubadora

Grupo  **A**   **B**

Nº de expediente

VII. Complicaciones post-cirugía (dentro de los 30 días post-cirugía en UCIN): Re-intubación, neumonía, re-operación, enterocolitis, íleo, reflujo gastro-esofágico, hemorragia cerebral y mortalidad.	Fecha dd/mm/aa
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	

VIII. Estado nutricio al ingreso del estudio				
Día	Fecha	Peso	Longitud	Perímetro Cefálico
Nº	dd/ mm/ aa	(g)	(cm)	(cm)
1.	__/__/__	_____	_____	_____
2.	__/__/__	_____	_____	_____
3.	__/__/__	_____	_____	_____
		X = _____	X = _____	X = _____
Al ingreso del estudio		Percentil peso/edad: _____	Percentil peso/talla: _____	Ref. _____

IX. Muestras de sangre	Fecha dd/mm/aa	Hora h:min	Vol. (mL)		Responsable de la toma y procesam.	Observaciones
			EDTA	Heparina		
Basal						
Cierre de Hx Qx.						
24 h post-cirugía						
48 h post-cirugía						
7 días post-cirugía						



HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES



Nombre  
Diagnóstico

Cédula  
cama

Sexo

Edad  
Peso Anterior

Fecha

Hoja No.  
Peso Actual

FC	FR	T	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	TRATAMIENTO
+	+	+																									<b>TURNO MATUTINO</b>
190	110	40																									Fórmula: Dextrostix
180	100																										Labstix orina      Heces
170	90	39																									
160	80																										Laboratorio
150	70	38																									Rx      Nebulizaciones
140	60																										
130	50	37																									
120	40																										
170	30	36																									
100	20																										
90	15	35																									
-	-	-																									
TA sistólica																											<b>TURNO VESPERTINO</b>
Diastólica																											Fórmula: Dextrostix
Media																											Labstix orina      Heces
PVC																											
Sat O <sub>2</sub>																											Laboratorio
PC/PA																											Rx      Nebulizaciones
Lien cap																											
PPI																											
PPFE																											
Ciclos																											
Ti																											
PMVA																											
FIO <sub>2</sub>																											
Ingresos VO																											
Medicamentos																											
Sangre y der.																											
Soluciones IV.																											
NPT																											
Otros																											
Total																											
Uresis																											
Evacuación																											
SOG																											
Drenajes																											Laboratorio
Otros																											
Total																											Rx      Nebulizaciones
Pérdidas			Ingr.	Egre.	Balan.	Uh	Ingr.	Egre.	Balan.	Uh	Ingr.	Egre.	Balan.	Uh													
Insensibles																											

COLORES: VERDE= RESPIRACION    AZUL= FRECUENCIA CARDIACA    ROJO= TENSION ARTERIAL Y TEMPERATURA

ANEXO 3. Hoja de enfermería

**ANEXO 3. Hoja de enfermería (Reverso)**

Notas de Enfermería						Notas de Enfermería						Notas de Enfermería					
Firma						Firma						Firma					
Gasometría																	
Hora						Medicamentos: Dosis y horario						Soluciones Parenterales, Sangre y Derivados Medicamentos en Infusión					
PH																	
PO <sub>2</sub>																	
PCO <sub>2</sub>																	
DB																	
HCO <sub>3</sub>																	
Sat O <sub>2</sub>																	
NPT	Actual	Cambios	Laboratorio	Anterior	Actual												
CHO			Hb														
Prot			Hto														
Lipid			Leucos														
			PMN														
Na			Bandas														
			Linfos														
K			Plaquetas														
			Na														
Liq			K														
			Bilirrubinas														
Gluc/Kg/ min			TGO														
			TGP														
Con gluc			TP														
			TTP														
			Creatinina														
			Urea														
			BUN														
			Albumina														
			Otros														
			Cultivos														

