



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**Efecto de la administración de ácido  
docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral  
de pacientes críticamente enfermos  
atendidos en una UCIN**

**ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN NEONATOLOGIA**

Presenta:

**María Soledad Galván Luna<sup>1</sup>**

Tutores:

**Mariela Bernabe García<sup>2</sup>**

**Héctor Jaime González Cabello<sup>3</sup>**

1. Médico residente de neonatología con sede en el HP CMN Siglo XXI
2. Doctora en Ciencias de la Salud, de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI
3. Médico Neonatólogo, Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

**MÉXICO, D.F. MAYO 2014**

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



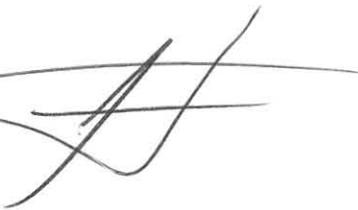
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

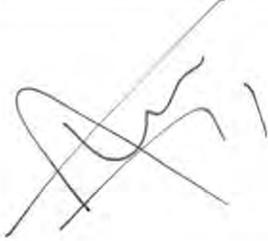
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**TUTORES DE TESIS PARA ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN NEONATOLOGÍA**

<p><b>DRA. MARIELA BERNABE GARCIA.</b></p> <p>Doctora en Ciencias de la Salud, de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	
<p><b>DR. HÉCTOR JAIME GONZÁLEZ CABELLO.</b></p> <p>Médico Neonatólogo, Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	

**JURADO DE EXAMEN FINAL DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN NEONATOLOGÍA**

<p><b>DR. HÉCTOR JAIME GONZÁLEZ CABELLO.</b></p> <p>Médico Neonatólogo, Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	
<p><b>DRA. MARTHA ALICIA LLEDIAS CORONA.</b></p> <p>Médico adscrito al servicio de Nutrición Parenteral y Enteral del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	
<p><b>DRA. GINA MARIANA MALAGÓN CALDERÓN.</b></p> <p>Médico adscrito al servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	
<p><b>DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA.</b></p> <p>Jefa del Servicio de Enseñanza e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	
<p><b>DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ.</b></p> <p>Médico adscrito al servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI</p>	

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN DEL CMN SIGLO XXI DEL IMSS, EN COLABORACIÓN CON LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI Y LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA NO. 4 LUIS CASTELAZO AYALA.**

## RESUMEN

**Dra. Mariela Bernabe García, Dr. Héctor Jaime González Cabello,**

**Dra. María Soledad Galván Luna.**

### **“Efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN”**

**ANTECEDENTES.** La intolerancia alimentaria es frecuente en los neonatos, sin embargo no se han reportado cifras de prevalencia en la literatura internacional. En la UCIN del Hospital de Pediatría la intolerancia se encuentra en aproximadamente 23%. Los datos clínicos más reportados en la literatura para evaluar la intolerancia enteral son distensión abdominal >2 cm, residuo gástrico >20% y vómito posterior a la toma de leche. Por lo que un neonato susceptible a dicha intolerancia, aunado a la inestabilidad hemodinámica, a la colonización de flora microbiana anormal en el intestino, o a la respuesta inmunológica desencadenada por el reconocimiento de la proteína de la fórmula láctea como antigénica, resulta en una respuesta inflamatoria local, que exacerbada, conduce a daño en la mucosa así como pérdida de la función e integridad de la barrera intestinal. Por lo anterior, se ha propuesto a los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) omega 3 (n-3), como el ácido docosahexaenoico (DHA) en las fórmulas enterales como un nutraceutico, del cual se han descrito efectos que pueden regular la respuesta inflamatoria.

**OBJETIVO.** Determinar el efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Ingresaron al estudio pacientes de ambos sexos, de término y pretérmino, con peso >1000 g, con respuesta inflamatoria sistémica. El DHA o placebo se administró al iniciar la VO después del periodo de ayuno, inmediatamente previo a la primera toma de leche, una vez al día hasta cumplir 14 días. Las dosis de DHA se calculó considerando que la leche humana puede contener el 1% del total de ácidos grasos como DHA, lo cual equivaldría a 75.6 mg de DHA/kg/día, Se preguntó al personal de enfermería por turno por la presencia y número de eventos de las variables que miden la tolerancia enteral y se registró en el expediente clínico.

**RESULTADOS.** La tolerancia enteral de 150 ml/kg/día fue alcanzada en aproximadamente 2 semanas, el grupo A presentó una mediana de 15 días [5, 23] comparado con el grupo B que tuvo una mediana de 16 días [10, 33],  $p=0.183$ . Después de ajustar por edad gestacional, aporte de leche humana, fórmula láctea al 18%, dosis de esteroide y vitaminas ACD, el grupo A redujo 9 días el tiempo para alcanzar una tolerancia enteral de 150 ml/kg/día,  $p=0.036$ . Con relación al tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía enteral, en la primera semana el grupo A mostró una mediana de 12 horas [3, 27], mientras que el grupo B presentó una mediana de 22.5 horas [9, 48],  $p=0.133$ . En la semana 2, el grupo A tuvo una mediana de 4.5 horas [3, 15], mientras que el grupo B presentó una mediana de 33 horas [9, 60],  $p=0.074$ . Después de ajustar por confusores el grupo A presentó 14 horas menos de ayuno posterior al inicio de la vía enteral comparado con el grupo B,  $p=0.050$ .

**CONCLUSIONES.** Los niños del grupo A atendidos en una UCIN mejoraron su tolerancia enteral, esto se manifestó por: La disminución en el tiempo en alcanzar la vía oral 150 ml/kg/día en un estimado de siete días después de ajustar por los confusores de edad gestacional, concentración de fórmula al 18%, y consumo de leche humana. Una tendencia en la disminución en el tiempo de ayuno posterior a la vía oral después de ajustar por los mismos confusores.

**Palabras clave:** *neonato, ácido docosahexaenoico, tolerancia enteral.*

2014

# Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

“Efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN”

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tutores:

Dra. Mariela Bernabe García.

Dr. Héctor Jaime González Cabello.

Tesista:

María Soledad Galván Luna.

mayo de 2014



## **Efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN**

### **Introducción**

Los pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) frecuentemente cursan con complicaciones graves por ejemplo inestabilidad hemodinámica, provocando alteraciones en el sistema digestivo, además de una respuesta inflamatoria y susceptibilidad a la intolerancia enteral, por lo que la indicación de ayuno es más frecuente en esta población.

En los últimos años se han utilizado los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en el tratamiento en diversos padecimientos como sepsis o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>1-2</sup>; debido a sus propiedades antiinflamatorias ha surgido la necesidad de realizar estudios para conocer si estos ácidos grasos proveen efectos clínicos benéficos.

Por lo anterior, el presente trabajo evalúa si la administración enteral del DHA como intervención única y a una dosis mayor a las que reciben por fórmula mejora la tolerancia enteral en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.

## Índice

<b>1.</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>5</b>
1.1	Epidemiología	5
1.2	Características del neonato	5
<b>2.</b>	<b>Ayuno</b>	<b>5</b>
2.1	Ayuno temprano	6
2.2	Ayuno prolongado	6
2.3	Tolerancia enteral	7
<b>3.</b>	<b>Ácidos grasos poli-insaturados n-3 y 6</b>	<b>8</b>
3.1	Formación de eicosanoides y docosanooides	10
3.2	Los ácidos grasos n-3 en la expresión de genes y citocinas	10
<b>4.</b>	<b>Estudios sobre efecto del ácido docosahexaenoico en la tolerancia enteral de humanos y neonatos</b>	<b>11</b>
4.1	Características del ácido docosahexaenoico en los neonatos	11
4.2	Efecto del ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral en neonatos	12
<b>5.</b>	<b>Justificación</b>	<b>14</b>
<b>6.</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>15</b>
6.1	Pregunta de investigación	15
<b>7.</b>	<b>Objetivo General</b>	<b>16</b>
7.1	Objetivos específicos	16
<b>8.</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>17</b>
8.1	Hipótesis específicas	17
<b>9.</b>	<b>Material y Métodos</b>	<b>18</b>
9.1	Diseño del estudio	18
9.2	Lugar de estudio	18
9.3	Población de estudio	18
9.4	Criterios de selección	19
9.4.1	Criterios de inclusión	19
9.4.2	Criterios de exclusión	19

9.4.3	Criterios de eliminación	20
9.5	Tipo de muestreo	20
9.6	Tamaño de muestra	20
9.7	Definición operativa de variables	21
9.8	Procedimientos	25
9.8.1	Administración de la intervención	25
9.8.2	Datos descriptivos de la población	25
9.8.3	Tolerancia enteral	25
9.8.4	Ingestión de leche y ácidos grasos	26
9.8.5	Gravedad de la enfermedad	26
9.8.6	Aleatorización de los participantes	26
9.8.7	Cegamiento	26
9.9	Análisis estadístico	27
9.10	Aspectos éticos	28
9.11	Recursos, financiamiento, y factibilidad	30
<b>10.</b>	<b>Resultados</b>	<b>31</b>
10.1	Variables demográficas	32
10.2	Análisis bivariado	33
10.3	Análisis multivariado	40
<b>11.</b>	<b>Discusión</b>	<b>46</b>
<b>12.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>13.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>50</b>
<b>14.</b>	<b>Anexos</b>	<b>56</b>
Anexo I	Revisión sistemática	56
Anexo II	Carta de COFEPRIS para seguridad del DHA	57
Anexo III	Carta de consentimiento informado	58
Anexo IV	Expediente de estudio	62
Anexo V	Escala de Gravedad SNAP II	67
Anexo VI	Aceptación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del HP CMN Siglo XXI	68
Anexo VII	Aceptación de la Comisión Nacional de Investigación Científica	69

## **ANTECEDENTES**

### **1.1 Epidemiología**

La intolerancia alimentaria es frecuente en los neonatos, sin embargo no se han reportado cifras de prevalencia en la literatura internacional. En la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-Obstetricia No° 4 "Luis Castelazo Ayala", la prevalencia de intolerancia enteral es de 19% en pacientes pretérmino con peso menor a 1500 g al nacer en 2013<sup>3</sup>, mientras que en la UCIN del Hospital de Pediatría la intolerancia se encuentra en aproximadamente 23%. En la UMAE del Hospital de Gineco-Obstetricia No°3 La Raza se han reportado cifras de intolerancia alimentaria de 7-13%<sup>4</sup>, por lo que estas cifras son muy variables y dependen de la gravedad y edad gestacional de los pacientes.

### **1.2 Características del neonato**

Se conoce a la gestación como período comprendido entre la concepción y el nacimiento, que puede durar de 37 a 42 semanas, cuando el nacimiento se da antes de cumplir la semana 37 se considera que es un neonato pretérmino, que se clasifica según el peso al nacer:  $\leq 2500\text{g}$  como bajo peso al nacer,  $\leq 1500\text{g}$  muy bajo peso al nacer,  $\leq 1000\text{g}$  extremado bajo peso al nacer<sup>5</sup>.

Además esta población se considera vulnerable por sus características fisiológicas por lo que pueden sufrir complicaciones que comprometen su sistema gastrointestinal y no permitan el inicio de la alimentación vía enteral, estableciendo generalmente como medida terapéutica el ayuno; sin embargo, también tiene efectos secundarios<sup>6-8</sup>.

## **2. Ayuno**

Se conocen dos tipos de ayuno diferenciados con base en la duración a la que se somete al paciente, lo cual trae consigo la activación de algunas rutas metabólicas compensatorias en la producción de energía necesaria para mantener las funciones vitales del organismo, como se describe en éste apartado<sup>9</sup>.

## 2.1 Ayuno temprano

Durante la etapa temprana del ayuno, la fuente primaria de glucosa se obtiene de la glucogenólisis hepática; conforme la hipoglicemia avanza las reservas de glucógeno se vacían, es entonces cuando la gluconeogénesis hepática y cetogénesis se convierten en la fuente principal de energía.

Por lo que la disminución en los niveles de glucosa suprime la liberación de insulina, y por tanto inhibe la lipólisis, la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis<sup>9</sup>.

## 2.2 Ayuno prolongado

El ayuno causa alteraciones funcionales y estructurales del aparato gastrointestinal<sup>10</sup>, debido a que los requerimientos energéticos se cubren a través de un proceso bioquímico que es la oxidación de las reservas de lípidos. El consumo de alimento posterior a un ayuno menor a 12 horas produce una rápida transición de la oxidación de lípidos a la oxidación de carbohidratos. En el ayuno prolongado esta reacción se hace más evidente, debido a que las reservas de carbohidratos están disminuidas casi en su totalidad, por lo que depende exclusivamente de la  $\beta$ -oxidación de lípidos endógenos.

Sin embargo, posterior al ayuno prolongado, existen diversos marcadores del metabolismo que se elevan: principalmente los ácidos grasos libres tales como el glicerol, y cuerpos cetónicos; en tanto que otros disminuyen como la glucosa plasmática<sup>11</sup>.

Entre otros de los procesos relacionados, existe un incremento de la producción de hormonas lipolíticas como la norepinefrina, cortisol, y hormona de crecimiento, así como la activación de otros mecanismos: gluconeogénesis, aumento de la acción de la insulina sobre la lipólisis y metabolismo de la glucosa.

El reiniciar la alimentación posterior a un ayuno prolongado, puede derivar a una respuesta hormonal más lenta y por tanto afectar el patrón de oxidación posprandial <sup>10</sup>.

El neonato con un estado nutricional comprometido es menos capaz de obtener sustrato nutricional, por lo que genera alteraciones relacionadas con la absorción de nutrientes, específicamente de carbohidratos - disacáridos (lactosa) y lípidos <sup>12-14</sup>.

### **2.3 Tolerancia Enteral**

Un neonato estable hemodinámicamente es capaz de tolerar la alimentación enteral definida como la aceptación del volumen de alimento por tracto gastrointestinal de acuerdo a su peso y edad gestacional en las primeras 48 horas, esta tolerancia se inicia por medio del estímulo enteral mínimo temprano de 5 a 25 ml/kg/día (1 mL cada 4 h durante 3 días, posteriormente si no hay signos de intolerancia, ofrecer 2 mL cada 4 h durante 2 días más), y sucesivamente se incrementará el volumen de acuerdo a peso así como a la edad gestacional <sup>15, 16</sup> con la finalidad de alcanzar la nutrición enteral completa sostenida que en promedio se da entre la segunda y tercer semana con un aporte de 150 ml/kg/día, o cuando recibe el aporte calórico por vía enteral de 120 kcal/kg/día que se logra con volúmenes generalmente entre 140-180 ml/kg/día de leche humana y/o fórmula <sup>17, 18</sup>.

Por otra parte la intolerancia enteral se presenta a través de signos gastrointestinales específicos que pueden ser previos al desarrollo de enterocolitis necrosante (ECN). Los datos clínicos más reportados en la literatura para evaluar la intolerancia enteral son distensión abdominal >2 cm, residuo gástrico >20% y vómito posterior a la toma de leche, condicionando la interrupción de la alimentación enteral <sup>16, 19, 21-23</sup>. Lucchini y cols. incluyen el número de evacuaciones como dato de intolerancia. Cuando éstos signos se encuentran, la conducta terapéutica habitual puede ser, dejar en ayuno varias horas o días <sup>5, 16, 21-24</sup>.

Por lo que un neonato susceptible a dicha intolerancia, aunado a la inestabilidad hemodinámica, a la colonización de flora microbiana anormal en el intestino, o a la respuesta inmunológica desencadenada por el reconocimiento de la proteína de la fórmula láctea como antigénica, resulta en una respuesta inflamatoria local, que exacerbada, conduce a daño en la mucosa así como pérdida de la función e integridad de la barrera intestinal<sup>24-26</sup>.

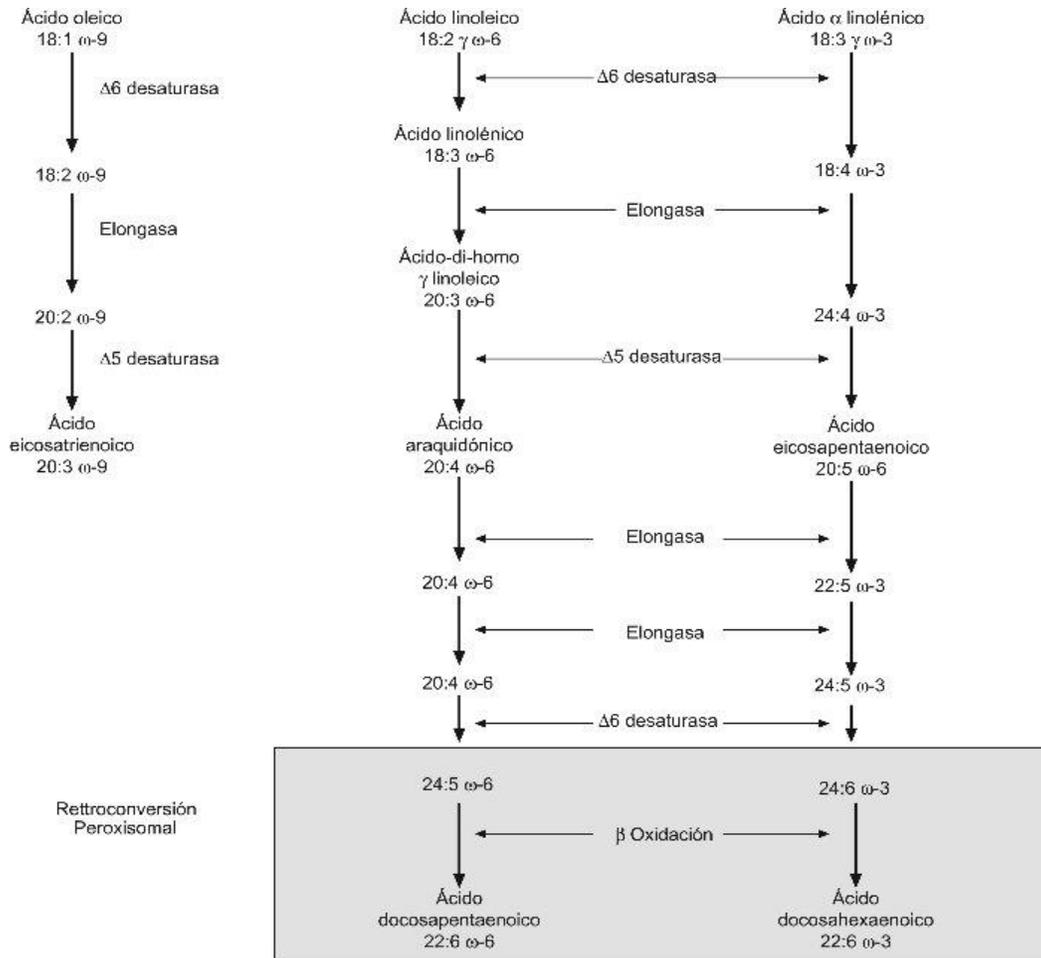
Por lo anterior, se ha propuesto a los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) omega 3 (n-3), como el ácido docosahexaenoico en las fórmulas enterales como un inmunonutrimiento o nutracéutico y del cual se han descrito efectos que pueden regular la respuesta inflamatoria<sup>27, 28</sup>.

### **3. Ácidos grasos poli-insaturados n- 3 y 6**

Los ácidos grasos poli-insaturados n-3 y n-6 son considerados ácidos grasos esenciales, porque los mamíferos no podemos sintetizarlos a partir de otros ácidos grasos. Lo que significa que su principal fuente se encuentra en la dieta, obteniendo ácidos grasos n-6 a partir de grasas animales y vegetales, y ácidos grasos n-3 en el aceite de pescado, algas, soya, hongos, etc.<sup>29</sup>.

El precursor de la familia n-3 es el ácido alfa linolénico, cuyo principal derivado final es el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) los cuales se encuentran en las membranas celulares y tienen efectos en la respuesta inflamatoria; mientras que el precursor de la familia n-6 es el ácido linoleico y su principal derivado es el ácido araquidónico.

**Figura 1. Rutas metabólicas de los ácidos grasos n-3 y n-6**



Como se describe en la figura 1 el primer paso consiste en la inserción de un doble enlace de carbono en la posición  $\Delta 6$  del Ácido linoleico y Alfa Linolénico (por sus siglas en inglés LA y ALA) mediante la acción de la  $\Delta 6$  desaturasa, a la cual le sigue el alargamiento de dos unidades de carbono mediante la acción de elongasas y la introducción de otro doble enlace en la posición  $\Delta 5$  por acción en ésta ocasión de la  $\Delta 5$  desaturasa para la formación de ácido araquidónico (20:4n-6 o AA) y del eicosapentaenoico (20:5n-3 o EPA) respectivamente. En el siguiente paso el AA y el EPA son alargados en dos ocasiones mediante 4 unidades de carbono, a continuación son desaturados por la  $\Delta 6$  desaturasa, finalmente el ácido docosaexaenoico (DHA) se forma a partir de un acortamiento de cadena por dos unidades de carbono durante un ciclo de la ruta  $\beta$ -peroxisómica<sup>29, 30</sup>.

## **Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos n-3 y n-6**

### **3.1 Formación de eicosanoides y docosanoides**

Una vez que los ácidos grasos como el DHA o el AA se incorporan en los fosfolípidos de la membrana celular, el AA compite con el DHA por la misma vía enzimática, la ciclooxigenasa (COX) y 5-Lipooxigenasa (5-LOS), pero estas enzimas tienen mayor afinidad enzimática con el DHA, lo que impide la utilización de éste como sustrato para generar eicosanoides, que son mediadores de la respuesta inflamatoria como prostaglandina y tromboxanos de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, mientras que por el contrario, el DHA y EPA conducen a la síntesis de docosanoides de la serie 3 y 5 respectivamente, los cuales presentan un potencial biológico reducido, por lo que pueden atenuar la respuesta inflamatoria <sup>26, 31, 32</sup>.

### **3.2 Los ácidos grasos n-3 en la expresión de genes y citocinas**

Estudios experimentales han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) modulan la síntesis en la expresión de genes mediadores de la respuesta inmune. El factor nuclear  $\kappa$ B (FN- $\kappa$ B) es responsable de la transcripción de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, incluyendo citocinas e interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y moléculas de adhesión; un antagonista en la vía de señalización para la activación del FN- $\kappa$ B son los receptores activados del proliferador del peroxisoma (PPAR) que controlan la duración y severidad de la inflamación<sup>20-24, 29</sup>. El DHA y EPA son ligandos de los PPAR- $\alpha$ , por lo que disminuyen la respuesta inflamatoria <sup>31, 33</sup>.

## **ESTADO DEL ARTE.**

### **4. Estudios sobre efecto del ácido docosahexaenoico en la tolerancia enteral de humanos.**

En un grupo de adultos se evaluó la suplementación de aceite de pescado en cápsulas con capa entérica sobre recaídas en la enfermedad de Crohn, encontrando una disminución significativa de la inflamación intestinal y en las recaídas clínicas en pacientes en remisión<sup>2</sup>. En otro estudio, Meister y cols., también reportaron que una dieta elemental con aceite de pescado en concentraciones de 5%, 10% y 20% administrada a pacientes con enfermedad de Crohn incrementó la producción de IL-1<sub>ra</sub> sobre IL-1 $\beta$ , con lo que hubo un predominio de la citocina anti-inflamación sobre la citocinas inflamatoria<sup>1</sup>.

#### **4.1 Características del ácido docosahexaenoico en los neonatos**

Durante el último trimestre de gestación hasta al menos los primeros 6 meses de vida extrauterina el requerimiento de DHA es más elevado<sup>2,35</sup> y por otro lado, el neonato presenta una disminuida conversión de su precursor ALA a DHA debido a una actividad enzimática deficiente<sup>32,36</sup>, por lo que si a esto agregamos que el neonato nace antes de tiempo, cursa frecuentemente con un déficit de 45 mg de DHA/kg/día. En México, la leche humana y/o fórmula no compensa el déficit temprano de DHA<sup>37,38</sup> durante el primer mes de vida, debido a sus bajas concentraciones, aún si la fórmula es suplementada<sup>39</sup>.

Se ha reportado que la leche humana tiene concentraciones de DHA que van desde 0.17% hasta 1.4% del total de ácidos grasos, esta última concentración en mujeres de Alaska, ya que tienen un alto consumo de fuentes dietéticas de DHA, pero en nuestro país se ha llegado a reportar del 0.26%<sup>35,40</sup>. Lien reportó que los lactantes pueden recibir de forma fisiológica hasta 315 mg de DHA al día, sin que se presenten efectos adversos, por lo que administrar el DHA al 1% de A.G. totales contenidos en la leche humana parece ser seguro<sup>40</sup>. Adicionalmente, Lapillone y cols., recomienda que se aumente este aporte hasta el 1.5% en

neonatos con peso al nacer inferior a 1250 g debido al déficit que presentan al mes de su nacimiento<sup>2,41</sup>.

#### **4.2 Efecto del ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral en neonatos.**

Durante los últimos años ha surgido un gran interés en el papel que juegan el DHA y el AA. Actualmente, siete ensayos clínicos controlados han estudiado el efecto de la suplementación con DHA sobre la tolerancia enteral<sup>42</sup>.

Vanderhoof y cols., evaluaron en neonatos pretérmino el efecto de añadir AGPI en dosis de 26 mg de DHA y 37.50 mg de AA, y un grupo control que no recibió AGPI sobre los eventos de diarrea y se reportó similitud en ambos grupos (grupo DHA 13% Vs Control 10.3%)<sup>43</sup>. Así mismo O'Connor y cols estudiaron en 2 grupos de neonatos fórmulas con ácidos grasos poliinsaturados, más un grupo control, el primer grupo recibió 19.5 mg DHA más 31 mg de AA, el segundo grupo 12 mg de DHA más 31 mg de AA, evaluaron el tiempo de suspensión de la alimentación sin diferencias entre grupos ( $p>0.05$ )<sup>44</sup>.

Otro estudio realizado por Koletzko y cols., analizaron dos grupos de neonatos pretérmino en los cual la intervención se dio por medio de una fórmula con 42.75 mg de DHA y 7.5 mg de AA al día para un grupo, y el segundo grupo recibió 15 mg de DHA y 30 mg de AA al día, quienes reportaron que no hubo diferencia entre grupos en relación con eventos de residuo gástrico, eventos de vómito, y heces por día ( $p>0.05$ )<sup>45</sup>.

Fewtrell SM. y cols., evaluaron el efecto sobre la tolerancia enteral en neonatos pretérmino en dos grupos uno que recibió 12 mg de DHA más 23.25 mg de AA añadidos a la fórmula y un grupo control no suplementado, reportaron que no hubo diferencias en el tiempo para alcanzar la alimentación enteral total 10.7 días Vs 11.7 días respectivamente, no hubo diferencias en el número de días con distensión abdominal anormal y heces blandas, sin embargo el grupo control mostró un mayor número de heces por día ( $p<0.04$ ) y heces duras en mayor proporción (23% Vs 37% respectivamente)<sup>46</sup>.

Adicionalmente, Clandinin y cols, evaluaron también en dos grupos la tolerancia enteral, el primer grupo recibió fórmula sin DHA, ni ARA; el segundo grupo recibió 12mg de DHA más 25.5 mg de AA al día. En 13 neonatos se interrumpió la alimentación, y no se observó diferencia entre grupos para residuo gástrico, frecuencia, y consistencia de evacuaciones, así como de distensión abdominal anormal entre grupos ( $p>0.05$ )<sup>47</sup>.

Aunque se ha evaluado el efecto del DHA en neonatos pretérmino humanos, éste se ha administrado a dosis bajas y conjuntamente con AA en mayor concentración, sin embargo debemos considerar que este último favorece la respuesta inflamatoria<sup>46</sup>.

Un estudio realizado en neonatos donde administraron el DHA como intervención única realizado por nuestro grupo de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) del Hospital de Pediatría en neonatos con sepsis recibieron 100 mg de DHA/día, mostraron atenuación en la IL-1 $\beta$  circulante después de ajustar por confusores, y mejoría del curso clínico<sup>48</sup>. En otro estudio con neonatos sometidos a cirugía cardiovascular, se les administró por vía enteral 75 mg de DHA/kg/día, resultando en la disminución de la expresión de IL-1 $\beta$  e IL-6, que indicó una disminución de la respuesta inflamatoria, así como un menor desarrollo de una o más fallas orgánicas después de ajustar por confusores, lo que se tradujo en una mejor evolución clínica post-operatoria<sup>54</sup>.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La intolerancia alimentaria es frecuente en los neonatos; en las UCIN con mayor número de nacimientos en el IMSS van desde 7% al 23%<sup>3,4</sup>. En consecuencia frecuentemente se indica ayuno como parte del tratamiento, favoreciendo otras complicaciones, deterioro del estado nutricional y secundariamente aumentando la estancia hospitalaria y los costos de atención.

La administración de DHA ha demostrado tener propiedades de atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica en neonatos y a nivel intestinal en modelos experimentales y humanos, pero a la fecha no se ha evaluado la administración del DHA como intervención única (sin el ácido araquidónico), a dosis mayores que las encontradas en fórmulas sobre la tolerancia enteral, con lo que se espera mejorar la tolerancia enteral de manera sostenida y secundariamente prevenga la desnutrición de los neonatos atendidos en la UCIN para egresarlos en mejores condiciones, disminuyendo así la estancia hospitalaria y por consiguiente la optimización de los recursos y reducción de los costos paciente, día, cama.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El ayuno prolongado es frecuente en los neonatos atendidos en las UCIN debido a patologías de base ó inflamatorias y signos gastrointestinales que condicionan intolerancia enteral<sup>17</sup>. El ayuno que es parte del tratamiento, resulta en un acortamiento de las vellosidades intestinales, aunado a una reducción de la actividad enzimática, siendo aún más trascendente en el pretérmino quien nace con menos motilidad intestinal, actividad de lactasa, pepsinas y lipasas comparado con el niño de término; lo anterior disminuye la absorción y el tránsito intestinal, a su vez puede aumentar el crecimiento bacteriano, e incrementar el riesgo de traslocación bacteriana, así como la liberación de citocinas inflamatorias y otros mediadores de inflamación, siendo la respuesta inflamatoria intestinal uno de los factores detonantes de la intolerancia alimentaria. Esto es trascendente porque dado que en la etapa neonatal los requerimientos nutricios son los más elevados comparados con cualquier otra etapa de la vida, esto favorece el deterioro del estado nutricio<sup>15</sup>.

El DHA se ha estudiado en modelos murino y adultos con inflamación intestinal, mostrando que tiene efectos antiinflamatorios. Aunque en neonatos se ha administrado a través de fórmulas, la dosis es baja comparada con las recomendaciones y se ha administrado junto con el AA que también tiene efecto inflamatorio<sup>40</sup>. Por esta razón, se plantea la siguiente pregunta:

### **6.1 Pregunta de Investigación**

¿La administración enteral del ácido docosaheptaenoico mejora la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN?

## **7. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la tolerancia enteral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.

### **7.1 Objetivos específicos**

- Comparar el efecto del ácido docosahexaenoico en el tiempo en alcanzar vía oral 150 ml/kg/día en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.
- Determinar el efecto del ácido docosahexaenoico en el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.
- Evaluar el efecto del ácido docosahexaenoico en los eventos de vómito por semana en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.
- Determinar el efecto del ácido docosahexaenoico en los eventos de residuo gástrico anormal por semana en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.
- Evaluar el efecto del ácido docosahexaenoico sobre la presencia de distensión abdominal anormal por semana en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.
- Evaluar el efecto del ácido docosahexaenoico en el número de evacuaciones a la semana en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN.

## 8. HIPÓTESIS

Los pacientes que reciben ácido docosahexaenoico tienen mejor tolerancia enteral comparados con el grupo control.

### 8.1 Hipótesis específicas

- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico disminuyen el tiempo en alcanzar vía oral 150 ml/kg/día.
- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico presentan menor tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral.
- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico presentan menor número de eventos de vómito por semana.
- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico presentan menor número de eventos de residuo gástrico anormal por semana.
- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico presentan menor distensión abdominal anormal por semana.
- Los pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN que reciben ácido docosahexaenoico presentan menor número de evacuaciones a la semana.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1 Diseño del estudio**

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

### **9.2 Lugar de estudio**

Los pacientes se captaron en la UCIN del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, en el periodo comprendido entre julio de 2013 a enero de 2014.

### **9.3 Población de estudio**

Neonatos a término y pretérmino críticamente enfermos atendidos en una UCIN.

#### **9.3.1 Grupos de estudio**

*Grupo de intervención:* Neonatos a término y pretérmino que recibieron 75 mg/kg/día de DHA (Life's DHA, marca Martek life enriched, Inc.) por vía enteral en una dosis al día, durante 14 días. Esto equivale a 240  $\mu$ /kg en una dosis.

*Grupo control:* Neonatos a término y pretérmino que recibieron aceite de girasol por vía enteral en una dosis 75 mg/kg/día, durante 14 días. La composición de este suplemento ya se encuentra elaborado de acuerdo al certificado de análisis del producto Life's DHA, por PROGELA SA de CV, un proveedor cuyo proceso y calidad microbiológica, está aprobado por la COFEPRIS para elaboración de cápsulas en México (Anexo II).

Debido a que éste ensayo clínico doble ciego continúa captando pacientes para probar otras hipótesis, no fue posible descubrir el código; por tanto, se asignaron como grupo A y grupo B para enmascarar la intervención.

## **9.4 Criterios de selección**

### **9.4.1 Criterios de inclusión**

- Ser atendido en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y derechohabientes del IMSS.
- Que presenten respuesta inflamatoria sistémica al ingreso del estudio, con 2 de los 4 criterios siguientes:
  1. Temperatura  $>38.5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
  2. Taquicardia,  $>180$  latidos/min, Bradicardia,  $<100$  latidos/min.
  3. Frecuencia respiratoria  $> 40$  respiraciones/min, o ventilación mecánica por proceso agudo.
  4. Conteo de leucocitos  $>19.5$  o  $<5$  leucocitos  $\times 10^3/\text{mm}$ ), o  $>10\%$  de neutrófilos inmaduros. También se registrará el microorganismo aislado para confirmar la infección<sup>49</sup>.
- Peso al nacer  $> 1000$  g.
- Peso adecuado para su edad gestacional al nacer de acuerdo a datos de Lubchenco<sup>50</sup>.
- Con condiciones clínicas estables para el inicio de la vía enteral de acuerdo a la valoración e indicación del médico tratante.
- Que sus padres acepten participar y firmen el consentimiento informado voluntariamente.

### **9.4.2 Criterios de exclusión**

- Que presente datos de hemorragia intraventricular grave mayor a grado II diagnosticado por su médico tratante mediante valoración clínica y ultrasonido transfontanelar.
- Con tiempos de coagulación alterados<sup>51</sup>.
- Que la madre planea alimentarlo con su leche y consuma suplementos que contengan ácidos grasos n-3.
- Que reciban algún tipo de anticoagulante como tratamiento antitrombótico.

### 9.4.3 Criterios de eliminación

- Que sea trasladado a otro hospital antes de los 14 días de intervención.
- Que los padres decidan que su hijo abandone el estudio.
- Que la madre inicie el consumo de suplementos que contengan omega 3.
- Que inicie tratamiento antitrombótico o que presente parámetros hematológicos alterados<sup>51</sup>.

### 9.5 Tipo de muestreo

No probabilístico o conveniencia. Se captó a todos los neonatos que cumplan con los criterios de inclusión hasta alcanzar el tamaño de muestra estimado.

### 9.6 Tamaño de muestra

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó una fórmula de diferencia de medias con un error alfa de 0.05 y un poder estadístico del 80% mediante el programa Minitab versión 14.

Para la tolerancia enteral se calculó mediante la variable de tiempo en alcanzar la tolerancia enteral completa (al menos 150 mL/kg/día), con una diferencia entre grupos de 4 días, y una desviación estándar de 8, estimó en **n= 51 niños por grupo**<sup>46</sup>.

## 9.7 Definición y clasificación de las variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidad
<b>Independiente</b>			
<b>Administración de DHA</b>	La administración del DHA o placebo iniciará inmediatamente antes del inicio de la VO, administrándose antes de la toma de leche materna o fórmula, una vez al día, hasta completar 14 días.	El DHA es un ácido graso de 22 carbonos y 6 insaturaciones de la familia omega 3. Administración de DHA 75 mg/kg/día (Life's DHA, marca Martek life enriched, Inc.) o placebo (aceite de girasol).	Cualitativa nominal: 0= control 1= DHA
<b>Dependientes</b>			
<b>Tiempo en alcanzar la vía enteral completa</b>	Es el tiempo que tarda el niño en alcanzar el volumen que contiene los nutrientes y calorías necesarias para cubrir los requerimientos por vía enteral del neonato, para que su crecimiento sea similar al intrauterino.	Tiempo que tarda el neonato en alcanzar el volumen enteral de 180 o 150 ml/kg/día.	Cuantitativa Discontinua:  días y horas
<b>Residuo gástrico</b>	Es el volumen de contenido gástrico medido previo a la alimentación con leche.	Es la presencia de leche remanente. Se considera anormal si es > 20% de la alimentación previa.	Cuantitativa continua: N° de eventos Cualitativa nominal: 0=sin residuo 1=con residuo
<b>Vómito</b>	Expulsión violenta por la boca del contenido gástrico y de las porciones altas del duodeno	Expulsión de más del 50% de la toma previa de leche. Este se monitorizará preguntando a la enfermera por turno y revisando el registro de enfermería diariamente	Cualitativa nominal: 0=sin vómito 1=con vómito Cuantitativa Discontinua: N° de eventos
<b>Distensión abdominal</b>	Incremento anormal del perímetro abdominal	Circunferencia abdominal que se medirá pre y postprandial en cada alimentación del paciente con cinta métrica por personal de enfermería, considerando significativo un incremento mayor de 2 cm de forma súbita.	Cualitativa nominal: 0=sin distensión 1= con distensión  Cuantitativa Discontinua: N° de eventos

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidad
<b>Dependientes</b>			
<b>Frecuencia evacuaciones</b>	Residuo producido por la digestión y posterior absorción de nutrimentos	El número de evacuaciones que tiene el neonato en 24 horas. Medido como patrón normal o anormal de evacuaciones mediante los registros de enfermería.	Cuantitativa discontinua: número/día  Cualitativa nominal: 1= >8 0=<8
<b>Tiempo de ayuno previo al inicio de la vía enteral</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de la alimentación por la vía enteral.	Tiempo transitorio que establece el médico tratante para inicio de la vía enteral de alimento posterior al nacimiento, dato registrado en el expediente de estudio.	Cuantitativa Discontinua: Horas

<b>De confusión</b>			
<b>Tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía enteral</b>	Interrupción de la alimentación por la vía enteral, una vez iniciada.	Tiempo transitorio que indica el médico tratante de interrupción del aporte vía enteral de alimento, dato registrado en el expediente de estudio.	Cuantitativa Discontinua: Horas
<b>Tipo de leche</b>	Alimentación con leche humana o fórmula para pretérmino proporcionada para la nutrición del neonato.	Se cuantificó la cantidad de leche, el tipo, la concentración y el aporte de ácidos grasos de fórmula recibida en 24 h durante su estancia en UCIN.	Cualitativa ordinal: materna, fórmula para prematuro o fórmula modificada Concentración al 8%, 13%, 16%. Cuantitativa Continua ml/kg/día
<b>Aporte parenteral (NPT) de ácidos grasos</b>	Método para suministrar por vía endovenosa ácidos grasos.	Se cuantificó el volumen y el aporte de ácidos grasos que recibe en 24 horas a través de nutrición parenteral reportada por el fabricante, de acuerdo a la marca de la emulsión lipídica.	Cuantitativa continua: % de ácido graso  Cualitativa nominal: 0= sin parenteral 1=parenteral

Variables	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidad
<b>De confusión</b>			
<b>Necesidad de ventilación mecánica</b>	Procedimiento de soporte vital invasivo con efectos sobre el sistema ventilatorio que se requiera por datos de insuficiencia respiratoria (hipercapnia, hipoxemia, retracción xifoidea, tiraje intercostal, disociación toraco-abdominal, aleteo nasal y quejido espiratorio).	Uso de un ventilador mecánico y el tiempo de uso. Registrado en expediente durante el tiempo de estudio.	Cualitativa: 0=ausencia 1=presencia  Cuantitativa discontinua: Duración en horas
<b>Uso de anti inflamatorios</b>	Fármaco que ayuda a controlar la respuesta de un proceso inflamatorio del cuerpo.	Uso de medicamentos para tratar trastornos inflamatorios. Se registrará diariamente el tipo de medicamentos antiinflamatorios como glucocorticoides (dexametasona) y no esteroide (indometacina, paracetamol, ketorolaco, etc) así como la dosis y tiempo de administración.	Cualitativa Nominal: 0= no esteroide 1= esteroide  Cuantitativa continua: mg/kg/día días
<b>Gravedad de la enfermedad</b>	Escala SNAP que predice la severidad de la enfermedad en las primeras horas de vida en el pretérmino al ingresar a UCIN.	Estado clínico del neonato que se estimará al ingreso al estudio por medio de 6 variables clínicas con la escala Score for Neonatal Acute Physiology, versión II (SNAP-II, procedimientos).	Cuantitativa Discontinua
<b>Edad gestacional corregida</b>	Evaluada al nacimiento mediante la escala de Ballard o Capurro.	La edad corregida reportada en expediente al nacer por su neonatólogo tratante.	Cuantitativa continua: Semanas

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidad
<b>Universales</b>			
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que califican al sujeto en femenino o masculino.	Dato colectado en expediente de enfermería masculino o femenino.	Cualitativa nominal: Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo de vida extrauterina en semanas de gestación.	Tiempo de vida en días.	Cuantitativa discontinua: Días
<b>Edad gestacional</b>	Tiempo de vida intrauterina en semanas de gestación.	Semanas de gestación, previo al nacimiento.	Cuantitativa continua: Semanas de gestación
<b>Peso al nacer</b>	Peso de acuerdo a curvas de crecimiento a la clasificación Battaglia y Lubchenco.	Peso expresado en gramos, dato colectado de hoja de nacimiento.	Cualitativa nominal: Peso bajo, Peso adecuado, Peso elevado para edad gestacional Cuantitativa Continua: Gramos

## **9.8 Procedimientos**

Se revisaron diariamente los ingresos al servicio de cuidados intensivos neonatales para identificar a los candidatos al estudio. Una vez identificados, se les explicó a los padres el objetivo, procedimientos y los posibles beneficios y riesgos del estudio para solicitarles el consentimiento informado escrito. (Anexo III)

### **9.8.1 Administración de la intervención.**

El DHA o placebo se administró al iniciar la VO después del periodo de ayuno, inmediatamente previo a la primera toma de leche, una vez al día hasta cumplir 14 días. La dosis de DHA o placebo se encontró en una jeringa de insulina estéril para administrarse por la sonda orogástrica que se utilizó para su alimentación o por el carrillo, según sea la forma de alimentación indicada por el neonatólogo tratante. Las dosis de DHA se calculó considerando que la leche humana puede contener el 1% del total de ácidos grasos como DHA. Lo anterior debido a que se ha reportado que con una ingestión diaria y exclusiva de leche humana de 765 mL/día durante los primeros seis meses de vida y una concentración de lípidos de 4.2 g/dL, un niño recibe aproximadamente 315 mg/día de DHA de forma fisiológica y sin mostrar datos de eventos adversos. No obstante en neonatos pretérmino la recomendación es de 1% a 1.5% de los ácidos grasos totales como DHA; el 1% equivaldría a 75.6 mg de DHA/kg/día, con una ingestión de 180 mL/kg/día de leche materna que contiene 4.2 g/dL de lípidos. Por lo que en el presente estudio recibieron una dosis de 75 mg/kg/día que se encuentra dentro de dichas recomendaciones y que se ha empleado previamente<sup>34, 35, 40</sup>.

### **9.8.2 Datos descriptivos de la población.**

Al ingreso al estudio se registraron el sexo, calificación de Apgar, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, edad gestacional y edad posnatal.

### **9.8.3 Tolerancia enteral.**

Se preguntó al personal de enfermería por turno por la presencia y número de eventos de las variables que miden la tolerancia enteral. Adicionalmente se realizó el escaneo de las hojas de enfermería, de notas -médicas y resultados de

laboratorio para corregir cualquier error de transcripción en el expediente de estudio y así realizar un cruce de información, lo que permitió tener un mejor control de calidad de los datos. (Anexo IV)

#### **9.8.4 Ingestión de leche y aporte de ácidos grasos.**

Se registró diariamente el volumen de leche humana y fórmula por separado, que recibió el neonato por turno de enfermería durante el tiempo de estancia hospitalaria.

#### **9.8.5 Gravedad de la Enfermedad.**

Se midió a través del Score for Neonatal Acute Physiology versión II (SNAP-II). Esta escala mide la gravedad de la enfermedad y es específica para neonatos; considera 6 variables: presión arterial media, temperatura, relación  $PO_2/FiO_2$ , pH sérico, presencia de crisis convulsivas y diuresis horaria y establece puntos de corte asignando una puntuación, a mayor valor en el resultado, mayor es la gravedad del neonato<sup>53</sup>. (Anexo V)

#### **9.8.6 Aleatorización de los participantes.**

Se realizó mediante el programa “Random Allocation” Software para ensayos clínicos paralelos; la asignación al grupo DHA o control se realizó en bloques de 10 pacientes por un investigador que no se encontraba involucrado en el trabajo de campo. Cada asignación se encontró en sobres opacos cerrados y se abrió cada vez que se identificaba a un candidato. Los expedientes tuvieron números consecutivos sin reemplazo<sup>52</sup>.

#### **9.8.7 Cegamiento.**

El estudio se consideró doble ciego porque los médicos conocían qué paciente se encontraba en protocolo pero no sabían quién recibió el DHA o el aceite de girasol. Las variables dependientes de tolerancia se evaluaron por los médicos y enfermeras. La administración de la dosis se realizó por la enfermera de la UCIN asignada a la atención del neonato.

## 9.9 Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 16. Se consideró el valor de  $P \leq 0.05$  para determinar la significancia estadística.

- Los datos dicotómicos y categóricos: se mostraron como frecuencia (%), proporciones,  $\chi^2$  en caso de mostrar una frecuencia de esperados menor a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.
- En las variables cuantitativas continuas como la tolerancia enteral, primero se utilizó una prueba de normalidad para conocer si la distribución de los datos se comportaron de manera paramétrica o no paramétrica por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, debido a que no presentaron distribución normal se reportó como mediana e intervalo. Para comparar las medianas entre grupos, se empleó la prueba de U-Mann-Whitney.
- Multivariado: Para ajustar el tiempo para alcanzar un volumen de 150 ml/kg/día por las variables confusoras, se utilizó la regresión lineal múltiple y para el caso del tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral, se utilizó el análisis de varianza para mediciones repetidas (ANCOVA).

## 9.10 Aspectos Éticos

- *Riesgo de la Investigación.* Este proyecto se consideró como una investigación de riesgo mayor que el mínimo. Los investigadores declaramos que se respetaron estrictamente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y que este proyecto se apegó a la Ley General de Salud de México, en Materia de Investigación para la Salud.
- *Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.* Se conoce que sepsis aumenta el riesgo de intolerancia enteral y de desnutrición, la cual es sumamente frecuente en los neonato pretérmino y que puede favorecer el desarrollo de complicaciones e incluso la muerte y una mayor estancia hospitalaria, por lo que el consenso actual es prevenir dichas entidades, y con esto se podría mejorar el pronóstico del paciente; por otro lado se podría contribuir a un empleo de recursos más eficiente en una terapia de alta demanda por el derechohabiente.
- *Confidencialidad.* Se aseguró la confidencialidad de la información aportada por los padres y de la identidad del paciente, se identificó sujeto con un número de expediente y no se reveló su identidad en la difusión de resultados o en publicaciones.
- *Condiciones en las que se solicitó el consentimiento.* Se solicitó el consentimiento informado escrito de ambos padres si el paciente cumplía con los criterios de inclusión, invitándoles a participar explicando el objetivo, los procedimientos, posibles riesgos y beneficios de la administración del DHA, aclarando que la participación es voluntaria. La carta incluyó la firma y dirección de dos testigos. También se aclaró que el paciente no continuaría en el estudio si su estabilidad clínica se encontraba en riesgo de acuerdo a la evaluación del médico tratante y que el paciente podrá abandonar el estudio en el momento que los padres lo deseen sin que esto afecte su atención médica.

- *Riesgos.* Se informó a los padres del neonato de los posibles riesgos de la intervención como la presencia de náusea o vómito ocasional; si esto es persistente será motivo de suspender la administración de DHA. También se informó que se suspendería el DHA en caso de que se requiera suspender la alimentación por vía enteral por más de 2 días, si presentaba datos de enterocolitis necrosante grado IIa en adelante, o si ocurría la presencia de sangrado profuso a cualquier nivel, que sea persistente a pesar del manejo habitual, o si ocurría una disminución del 50% del conteo de plaquetas del valor más alto registrados los 3 días previos, o bien un conteo menor a 100,000 plaquetas.

En caso de que el neonato presentara algún evento adverso relacionado a la administración del DHA como sangrado profuso que sugiera riesgo para su vida, éste se suspendió y el tratamiento de rescate fue establecido en consenso con el médico tratante, que pudo ameritar la administración de vitamina K, transfusión de hemoderivados como plasma o paquetes globulares, además de continuar la vigilancia estrecha del paciente, la cual se realizó hasta su egreso del hospital por parte de los investigadores registrando cualquier eventualidad relacionada con la intervención.

- *Forma de selección de los participantes.* Se invitó a todos los pacientes que fueron derechohabientes del IMSS, que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron atendidos en la UCIN del Hospital de Pediatría y Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 sin distinciones.

El protocolo contó con número de aprobación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI No. R-2013-3603-31, para la aprobación de pacientes del HP CMN Siglo XXI, cuyos criterios fueron datos de respuesta inflamatoria sistémica con edad gestacional mayor a 32 semanas; y de la Comisión Nacional de Investigación Científica No. R-2012-785-007, para la aceptación de pacientes del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, cuyos criterios de inclusión señalan prematuros con peso menor a 1500 g (Anexo VI y VII).

## 9.11 Recursos, financiamiento y factibilidad

- **Recursos humanos:** La Dra. Mariela Bernabe García tiene 17 años realizando estudios en recién nacidos y tiene como línea de investigación el estudio de los efectos del DHA en las complicaciones de los neonatos hospitalizados. En la UCIN, el Dr. Héctor Jaime González Cabello tiene amplia experiencia en el tratamiento de los neonatos y en la realización de proyectos de investigación, y la Dra. María Soledad Galván Luna registró los datos del proyecto y realizó la revisión médica del niño e indicación escrita de la administración de la intervención como tratamiento A o B en el expediente clínico. En la Unidad de Investigación en Nutrición se cuenta con una auxiliar de enfermería quien preparó las dosis con DHA más aceite de girasol o sólo con aceite de girasol de forma que se preservara el cegamiento y químicos quienes realizaron las determinaciones de este proyecto en forma rutinaria para otros proyectos.

### **Infraestructura y factibilidad:**

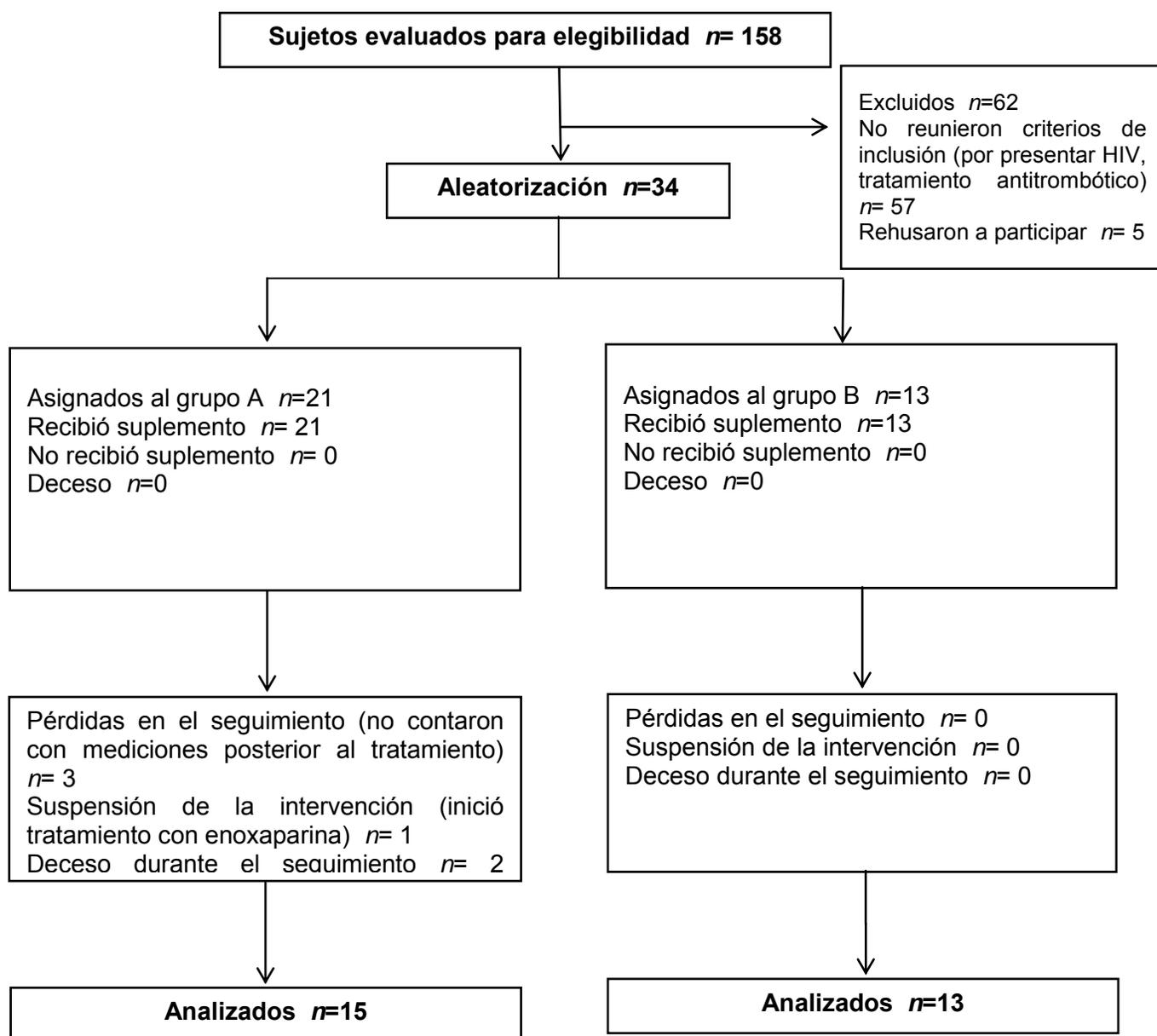
- La Unidad de Investigación en Nutrición cuenta con la infraestructura para almacenar las muestras (un ultracongelador de  $-80^{\circ}\text{C}$  del Investigador responsable).
- **Financiamiento:** Otorgado por CONACYT SALUD-2011-1-161643.

## 10.RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 34 pacientes, de los cuales 6 fueron eliminados, dos de ellos por no contar con las mediciones completas posterior a la administración del DHA, uno porque inició tratamiento con enoxaparina, y dos de ellos por deceso, los cuales pertenecieron al grupo A. En la Figura 2 se ilustra el desarrollo del estudio.

Figura 2

### Diagrama de Consort



R  
e  
c  
l  
u  
t  
a  
m  
i  
e  
n  
t  
o

A  
s  
i  
g  
n  
a  
c  
i  
o  
n

S  
e  
g  
u  
i  
m  
i  
e  
n  
t  
o

A  
n  
á  
l  
i  
s  
i  
s

## 10.1 Variables demográficas.

Las características de los neonatos incluidos en ambos grupos se muestran en el Cuadro 1, en donde destacó que en relación a sexo, 12 fueron varones y 16 mujeres. Al ingreso del estudio hubo 66.7% de niños pretérmino en el grupo A y 84.6% en el grupo B.

**Cuadro 1. Variables demográficas y antropométricas de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN al ingreso del estudio**

Variable	Grupo		Valor <i>p</i>
	A n=15	B n= 13	
<b>Al nacer</b>			
Edad gestacional	33.0 [28, 38]	31.00 [29, 40]	‡0.577
Sexo			
Masculino : Femenino	7:8	5:8	**0.718
Índice de Apgar minuto 5			
<7	5	3	**0.686
≥7	10	10	
Peso (g)	1345.0 [1015, 2925]	1370.0 [1030, 3000]	‡ 0.982
<b>Al ingreso del estudio</b>			
Edad posnatal (días)	72 [16, 1296]	48 [17, 1224]	‡ 0.128
Peso (g)	1282 [1000, 2778]	1338 [1000, 3598]	‡0.782
Longitud (cm)	39.4 [35, 52]	39.3 [36, 52]	+ 0.908
Perímetro cefálico (cm)	28 [24-35]	26.8 [23-33]	‡0.258
Edad gestacional corregida (SDG)	33.29 [29,46]	32.71 [29, 43]	+ 0.278

Mediana [Intervalo]

Prueba exacta de Fisher \*\*

U de Mann - Whitney ‡

Semanas de Gestación (SDG)

## 10.2 Tolerancia enteral en pacientes críticamente enfermos atendidos en la UCIN

El 100% de los pacientes de ambos grupos alcanzaron una tolerancia enteral de 100 ml/kg/día durante su hospitalización en la UCIN (Cuadro 2). La tolerancia enteral de 150 ml/kg/día fue alcanzada en aproximadamente dos semanas, en el grupo A se alcanzó con una mediana de 15 días, con mínimo de 5 días y máximo de 23 días, mientras que el grupo B tuvo una mediana de 16 días, con un mínimo de 10 días y máximo de 33 días ( $p=0.183$ ) (Gráfica 1).

El tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral cuantificado por semana, otro indicador de la tolerancia enteral, mostró que el grupo A tuvo una mediana de 12 horas con un mínimo de 3 y máximo de 27 horas, mientras que el grupo B presentó una mediana de 22.5 horas, con mínimo de 9 y un máximo de 48 horas ( $p= 0.133$ , Gráfica 2). En la semana 2 hubo un comportamiento similar donde el grupo A tuvo una mediana de 4.5 horas con un mínimo de 3 y máximo de 15 horas, mientras que el grupo B presentó una mediana de 33 horas, con mínimo de 9 y un máximo de 60 horas ( $p= 0.074$ ) (Gráfica 3).

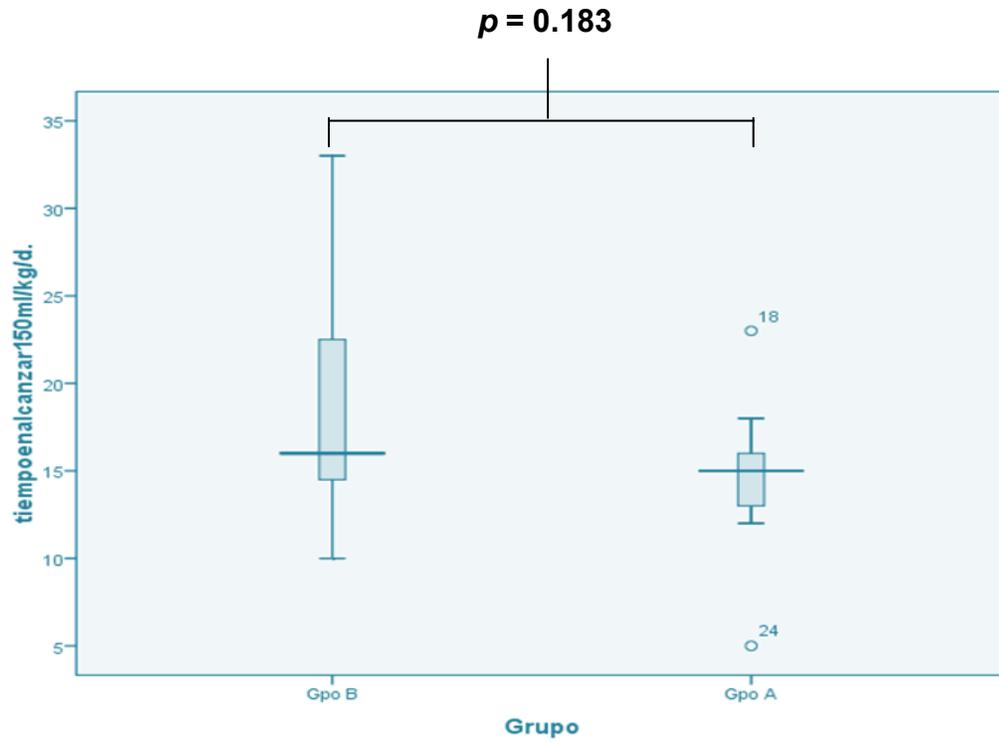
De los indicadores clínicos de tolerancia enteral, encontramos que veinticuatro pacientes (82.8%) no presentaron vómitos. La frecuencia de eventos de vómito, de residuo gástrico anormal y de evacuaciones cuantificados por semana no fue significativamente diferente entre grupos (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Tolerancia enteral en pacientes críticamente enfermos atendidos en la UCIN**

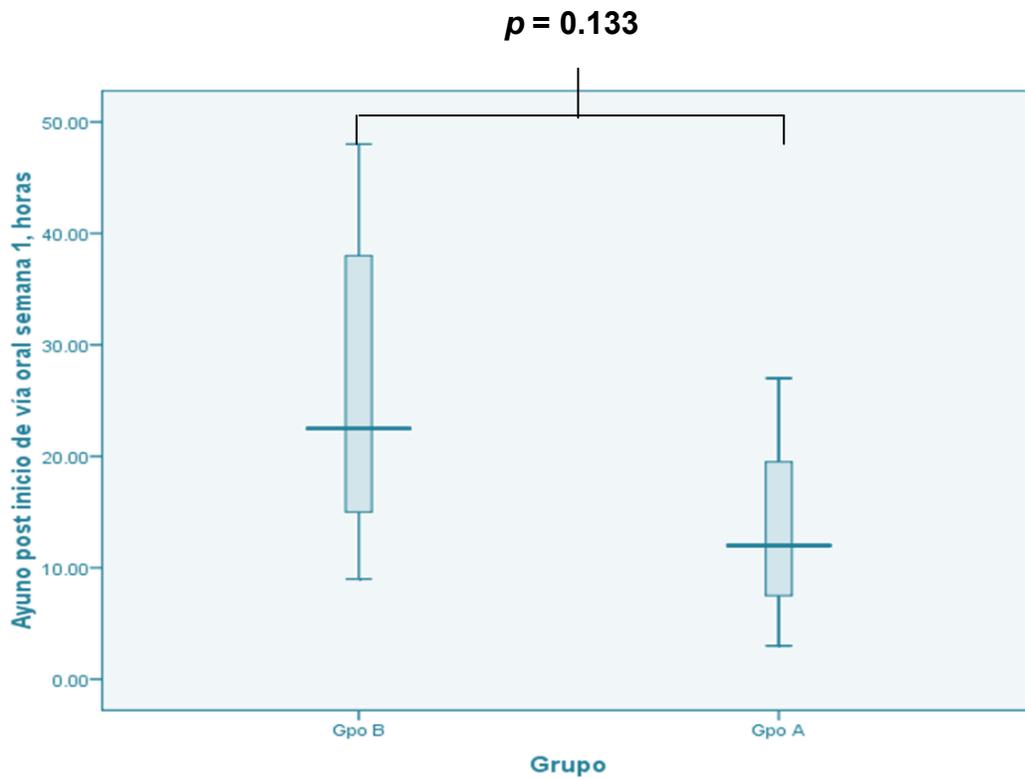
	Grupo		Valor p
	A n=15	B n= 13	
<b>Pacientes que alcanzaron una tolerancia enteral</b>			
100 ml/kg/día	15 (100%)	13 (100%)	**1.000
150 ml/kg/día	11 (73.3%)	11 (84.6%)	**0.655
<b>Tiempo en alcanzar 100 ml/kg/día, días</b>	11 [3, 14]	10 [6, 20]	‡0.963
<b>Residuo gástrico &gt;20 %</b>			
Semana 1	5 (33.3%)	5 (38.5%)	*0.778
Semana 2	3 (20.0%)	0 (0%)	**0.226
<b>Pacientes con Vómito</b>			
Semana 1	2 (13.3%)	2 (15.4%)	**1.000
Semana 2	4 (26.7%)	1 (7.7%)	**0.333
<b>Distensión abdominal</b>			
No. Pacientes.	9 (60.0%)	8 (61.5%)	*0.934
<b>Frecuencia de evacuaciones</b>			
Semana 1	6 [1, 45]	6 [2, 12]	‡0.586
Semana 2	6 [0, 25]	7 [0, 18]	‡0.458

Mediana [Intervalo]  
 Frecuencia (%)  
 $\chi^2$  \*  
 Prueba exacta de Fisher \*\*  
 U de Mann - Whitney ‡

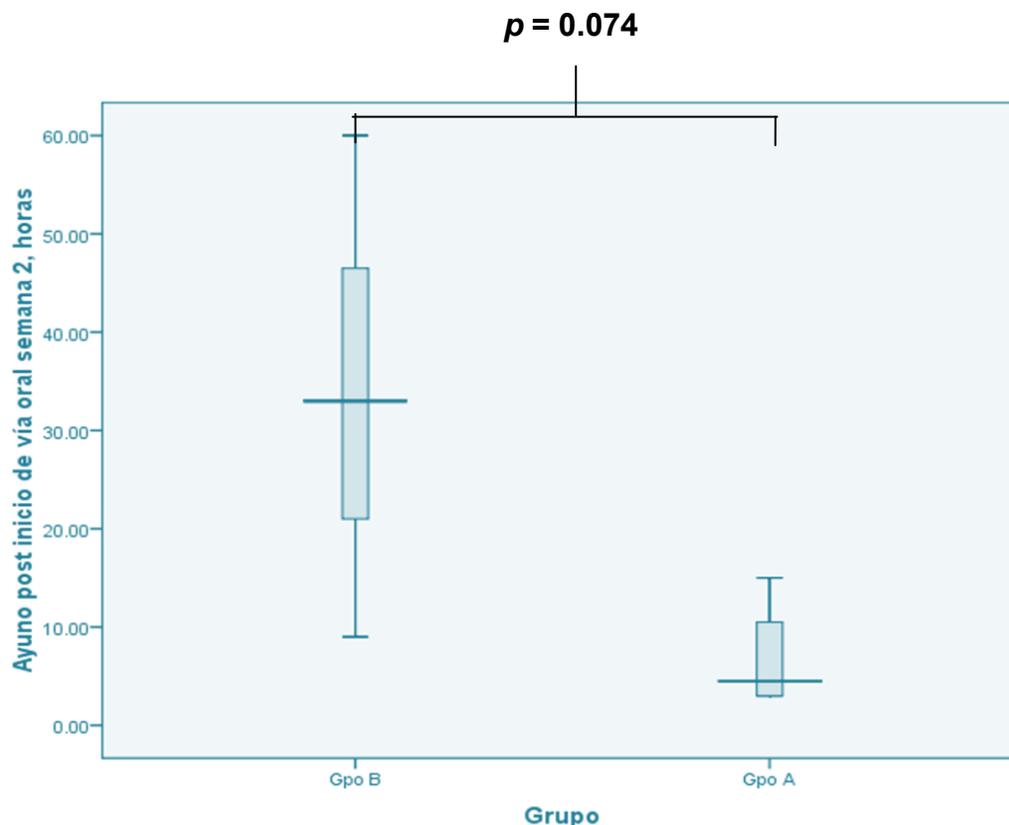
Gráfica 1. Tolerancia enteral de 150 ml/kg/día



Gráfica 2. Tiempo de ayuno posterior a inicio vía oral, semana 1



**Gráfica 3. Tiempo de ayuno posterior a inicio vía oral, semana 2**



### **Variables de confusión o covariables**

No se encontraron diferencias en variables que podrían modificar la tolerancia enteral entre grupos como asfixia al nacer, uso de ventilación mecánica, uso de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y medicamentos como sulfato ferroso, omeprazol, sucralfato y metoclopramida. Obstante, se compararon estas variables entre grupos para verificarlo, y encontramos que la escala de gravedad medida con SNAP-II ( $p= 0.21$ ), así como el consumo de fórmula al 18% ( $p= 0.035$ ) y vitaminas ACD ( $p= 0.165$ ) en la semana dos, fueron diferentes (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Covariables en pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN**

	Grupo		Valor <i>p</i>
	A n=15	B n= 13	
<b>Asfixia perinatal</b>	7 (46.7%)	7 (53.8%)	*1.000
<b>Ventilación mecánica</b>			
Semana 1	8 (53.3%)	10 (76.9%)	*0.254
Semana 2	8 (53.3%)	9 (69.2%)	*0.460
<b>AINES</b>			
Semana 1	2 (13.3%)	2 (15.4%)	*1.000
Semana 2	1 (6.7%)	0 (0%)	*1.000
<b>Esteroides prenatal</b>			
Número pacientes	3 (20.0%)	2 (23.1%)	*1.000
Dosis total, mg	18 [12, 36]	24 [6, 24]	‡ 0.556
<b>Esteroides posnatal</b>			
Número pacientes	4 (26.7%)	4.3 (0.8%)	*1.000
Dosis Total, mg	0.25 [0.10, 0.80]	0.40 [0.20, 0.50]	‡ 0.763
<b>Edad gestacional corregida</b>	33.29 [29,46]	32.71 [29, 43]	‡ 0.278
<b>Gravedad SNAP al ingreso</b>	13.0 [0, 40]	25.0 [5, 56]	‡ 0.021
<b>Tipo de Fórmula</b>			
<b>Semana 1</b>			
Maternizadas	13 (86.7%)	13 (100%)	
Hidrolizadas	2 (13.3%)	0 (0%)	*0.484
<b>Semana 2</b>			
Maternizadas	11 (73.3%)	12 (92.3%)	
Hidrolizadas	4 (26.7%)	1 (7.7%)	*0.333

Frecuencia (%)  
 Mediana [Intervalo]  
 Exacta de Fisher\*  
 U de Mann - Whitney ‡

**Cuadro 3. Covariables de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN (continuación)**

	Grupo		Valor p
	A n=15	B n= 13	
<b>Concentración de fórmula</b>			
Número de pacientes			
<b>Semana 1</b>			
8%	1 (6.7%)	1 (7.7%)	*1.000
13%	4 (25.7%)	2 (15.4%)	*0.655
16%	10 (66.7%)	7 (53.8%)	*0.700
18%	0 (0%)	3 (23.1%)	*0.087
<b>Semana 2</b>			
8%	0 (0%)	0 (0%)	*1.000
13%	7 (46.7%)	2(15.4%)	*0.114
16%	8(53.3%)	7(53.8%)	*1.000
18%	0 (0%)	4 (30.8%)	*0.035
<b>Consumo de leche humana, ml/kg/día</b>	4.5 [1.9, 13.8]	8.8 [0.9, 10.3]	‡ 0.796
<b>Aporte enteral de lípidos, g/kg/día</b>			
<b>Semana 1</b>			
<b>Semana 1</b>	1.32 [0, 39]	1.23 [0, 2.45]	‡ 0.853
<b>Semana 2</b>	1.94 [0, 5.96]	3.27 [0, 6.28]	‡ 0.626
<b>Aporte enteral de ácidos grasos, mg/kg/día</b>			
<b>Semana 1</b>			
Acido Linoleico	135.93 [0, 1163.87]	24.23 [0, 774.80]	‡ 0.781
Acido Linolenico	28.45 [0, 117.03]	40.77 [0, 77.94]	‡ 0.908
Acido Araquidónico	0 [0, 6.65]	0 [0, 25.7]	‡ 0.885
DHA	0 [0, 6.65]	0 [0, 9.26]	‡ 0.795
<b>Semana 2</b>			
Acido Linoleico	315.13 [0, 2046.45]	145.42 [0, 2020.56]	‡ 0.763
Acido Linolenico	57.72 [0, 205.82]	90.30 [0, 203.26]	‡ 0.798
Acido Araquidónico	0 [0, 24.39]	0 [0, 23.74]	‡ 0.939
DHA	0 [0, 17.58]	0 [0, 23.76]	‡ 0.939
<b>Aporte parenteral de lípidos, g/kg/día</b>			
<b>Semana 1</b>	21.64 [0, 42.10]	18.04 [0, 82.40]	‡ 0.779
<b>Semana 2</b>	0 [0, 34.47]	0 [0, 32.71]	‡ 0.931

Mediana [Intervalo].Frecuencia (%).U de Mann- Withney ‡. Exacta de Fisher\*

**Cuadro 3. Covariables de pacientes críticamente enfermos atendidos en una UCIN (continuación)**

	Grupo		Valor p
	A n=15	B n= 13	
<b>Vitaminas vía oral</b>			
<b>Semana 1</b>			
Número de pacientes	2 (13.3%)	3 (23.1%)	*0.428
Dosis Total, mL	0.2 [0.2, 0.2]	0.2 [0.2, 0.3]	‡ 0.564
<b>Semana 2</b>			
Número de pacientes	9 (60%)	10 (76.9%)	*0.293
Dosis Total, mL	0.2 [0.15, 0.2]	0.2 [0.2, 0.3]	‡ 0.165
<b>Sucralfato</b>			
<b>Semana 1</b>			
Número de pacientes	0	1	NA
Dosis Total, mg/kg/día	0	40 [40, 40]	NA
<b>Semana 2</b>			
Número de pacientes	0	2	NA
Dosis Total, mg/kg/día	0	40 [40, 40]	NA
<b>Omeprazol</b>			
<b>Semana 1</b>			
Número de pacientes	5 (33.3%)	6 (46.2%)	*0.380
Dosis Total, mg/kg/día	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.5]	‡ 0.648
<b>Semana 2</b>			
Número de pacientes	11 (73.3%)	9 (69.2%)	*0.569
Dosis Total, mg/kg/día	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]	‡ 1.000
<b>Sulfato ferroso</b>			
<b>Semana 1</b>			
Número de pacientes	1	0	NA
Dosis Total, mL	0.25 [0.25, 0.25]	0	NA
<b>Semana 2</b>			
Número de pacientes	4 (26.7%)	7 (53.8%)	*0.140
Dosis Total, mL	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.25, 0.25]	‡ 1.000
<b>Metoclopramida</b>			
<b>Semana 1</b>			
Número de pacientes	1 (6.7%)	2 (15.4%)	*0.444
Dosis total, mg/kg/dosis acumulada	0.45 [0.45, 0.45]	0.45 [0.45, 0.45]	‡ 1.000
<b>Semana 2</b>			
Número de pacientes	4 (26.7%)	5 (38.5%)	*0.396
Dosis total, mg/kg/dosis acumulada	0.45 [0.45, 0.60]	0.45 [0.45, 0.45]	‡ 0.540

Mediana [Intervalo]. U de Mann- Withney ‡. Exacta de Fisher\*. NA= No Aplica

### 10.3 Análisis multivariado

#### Tiempo en alcanzar 150 ml/kg/día.

Se realizaron modelos multivariados de regresión lineal para determinar el efecto de los tratamientos A y B sobre el tiempo para alcanzar la tolerancia de 150 ml/kg/día ajustado por las variables potencialmente confusoras identificadas en el análisis bi-variado.

En un primer modelo se incluyeron las variables edad gestacional, la gravedad de los pacientes mediante la escala de SNAP, si consumió fórmula al 18%, el volumen de consumo de leche humana y la dosis de esteroide posnatal recibidos durante el estudio, donde se observó que el grupo A redujo el tiempo para alcanzar dicha tolerancia comparado con el grupo B ( $p=0.064$ , Cuadro 4)

**Cuadro 4. Modelo de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo para alcanzar tolerancia enteral de 150 ml/kg/día en días**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	P	R <sup>2</sup>
Intercepto	29.72	26.72	1.11	0.285	
Edad gestacional corregida	-0.2826	0.7691	-0.37	0.719	
SNAP al ingreso	0.0175	0.1177	0.15	0.884	
Formula al 18%	-7.264	4.577	-1.59	0.135	
Volumen de leche humana	0.0913	0.0945	0.97	0.350	
Dosis de esteroide posnatal	-8.879	8.931	-0.99	0.337	
<b>Grupo A*</b>	<b>-7.067</b>	<b>3.515</b>	<b>-2.01</b>	<b>0.064</b>	
					<b>39.6%</b>

\*Comparado con grupo B.

En un segundo modelo, donde se eliminó la variable gravedad medida por SNAP, considerando que el valor de  $p$  indica que su participación en el modelo fue el menos importante (coeficiente  $\beta = 0.0175$ ,  $p = 0.884$ ), se observó que el grupo A presentó 7 días menos para alcanzar los 150 ml/kg/día comparado con el grupo B, después de ajustar por edad gestacional corregida, fórmula al 18%, consumo de leche humana y dosis de esteroide (Cuadro 5). Las variables incluidas en el análisis explican un 39.5% de la variabilidad en el tiempo para alcanzar la tolerancia enteral de 150 ml/kg/día ( $R^2 = 0.395$ ).

**Cuadro 5. Modelo de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo para alcanzar tolerancia enteral de 150 ml/kg/día**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	P	R <sup>2</sup>
Intercepto	32.38	19.19	1.69	0.112	
Edad gestacional corregida	-0.3497	0.6030	-0.58	0.571	
Formula al 18%	-7.085	4.269	-1.66	0.118	
Volumen de leche humana	0.0865	0.0860	1.01	0.330	
Dosis de esteroide posnatal	-9.158	8.444	-1.08	0.295	
<b>Grupo A*</b>	<b>-7.237</b>	<b>3.214</b>	<b>2.25</b>	<b>0.040</b>	
					<b>39.5%</b>

\*Comparado con grupo B.

En un tercer modelo que consideramos como el modelo parsimonioso de esta variable y por tanto como modelo final, donde se analizó la administración de vitaminas ACD vía oral expresada en mililitros de dosis acumulada por un periodo de 2 semanas, se observó que el grupo A presentó 9 días menos para alcanzar los 150 ml/kg/día de forma sostenida comparado con el grupo B, después de ajustar por variables confusoras como vitaminas ACD, edad gestacional corregida, fórmula al 18%, consumo de leche humana y dosis de esteroide ( $p= 0.036$ , Cuadro 6). Las variables incluidas en el análisis explican un 44.6% de la variabilidad en el tiempo para alcanzar la tolerancia enteral de 150 ml/kg/día ( $R^2 = 0.446$ ).

**Cuadro 6. Modelo de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo para alcanzar tolerancia enteral de 150 ml/kg/día**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	P	R <sup>2</sup>
Intercepto	37.16	33.27	1.12	0.288	
Vitaminas	-18.66	19.48	-0.96	0.359	
Edad gestacional corregida	-0.2499	0.9152	-0.27	0.790	
Formula al 18%	-8.793	4.473	-1.97	0.075	
Volumen de leche humana	0.0448	0.0992	0.45	0.660	
Dosis de esteroide posnatal	-14.053	9.250	-1.52	0.157	
<b>Grupo A*</b>	<b>-9.014</b>	<b>3.770</b>	<b>-2.39</b>	<b>0.036</b>	
					<b>44.6%</b>

\*Comparado con grupo B.

### Tiempo de ayuno posterior al inicio de vía oral.

Para analizar el efecto de la intervención en el tiempo de ayuno que tuvieron los pacientes posterior al inicio de la vía oral, se realizó un Análisis de Varianza para Mediciones Repetidas ajustando por variables confusoras (ANCOVA) con post-prueba de Dunnet. El grupo A mostró una tendencia a reducir 6 horas el tiempo de ayuno comparado con el grupo B, después de ajustar por edad gestacional, si recibió fórmula al 18% y consumo de leche humana ( $p$  ajustada = 0.073) (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Análisis de mediciones repetidas para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral**

Variable	Coficiente	Error estándar	T	$p$
Intercepto	19.72	20.01	0.99	0.330
Edad gestacional corregida	-0.4316	0.5990	-0.72	0.475
Formula al 18%	5.860	6.004	0.98	0.334
Volumen de leche humana	-0.0579	0.1954	-0.30	0.768

### Post-prueba de Dunnet

	Diferencia de medias	Error estándar	T	$p$ ajustada
Grupo A*	-6.281	4.251	-1.477	0.0733
Semana 1 †	1.883	3.875	0.4860	0.6853

\*Comparado con grupo B

† Comparado con semana 2

En un segundo modelo, donde se eliminó la variable de edad gestacional corregida, considerando que el valor de  $p$  indica que su participación en el modelo fue el menos importante (coeficiente  $\beta = -0.4316$ ,  $p = 0.475$ ), se observó que el grupo A presentó una reducción de 7 horas en el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía enteral, comparado con el grupo B, después de ajustar por fórmula al 18%, y consumo de leche humana ( $p$  ajustada = 0.047) (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Análisis de mediciones repetidas para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral**

Variable	Coficiente	Error estándar	T	$p$
Intercepto	5.387	2.205	2.44	0.019
Formula al 18%	5.006	5.854	0.86	0.397
Volumen de leche humana	-0.0053	0.1802	-0.03	0.977

**Post-prueba de Dunnet**

	Diferencia de medias	Error estándar	T	$p$ ajustada
Grupo A*	-7.011	4.107	-1.707	0.047
Semana 1 †	2.168	3.834	0.5656	0.7127

\*Comparado con grupo B

† Comparado con semana 2

En un tercer modelo que consideramos como el modelo parsimonioso de esta variable y por tanto como modelo final, donde se analizó la influencia de la administración durante un periodo de dos semanas de vitaminas ACD, expresado en mililitros de dosis acumulada, se observó que el grupo A presentó una reducción de 14 horas en el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía enteral, comparado con el grupo B, después de ajustar por vitaminas ACD, fórmula al 18%, y consumo de leche humana ( $p$  ajustada = 0.050) (Cuadro 9).

**Cuadro 9. Análisis de mediciones repetidas para evaluar el efecto de la intervención sobre el tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía oral**

Variable	Coefficiente	Error estándar	T	$p$
Intercepto	34.82	20.05	1.74	0.102
Vitaminas ACD	-143.70	94.19	-1.53	0.147
Formula al 18%	-0.13	10.19	-0.01	0.990
Volumen de leche humana	0.1032	0.2875	0.36	0.724

#### Post-prueba de Dunnet

	Diferencia de medias	Error estándar	T	$p$ ajustada
Grupo A*	-14.20	8.183	-1.736	0.050
Semana 1 †	-3.509	8.018	-0.4376	0.333

\*Comparado con grupo B

† Comparado con semana 2

## 11. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren una mejoría en la tolerancia enteral de aquellos pacientes del grupo A críticamente enfermos, atendidos en una UCIN en comparación con el grupo B, después de controlar por potenciales confusores. Lo anterior se observó al alcanzar los 150 ml/kg/día por la vía oral en menor tiempo, así como una reducción del periodo total de ayuno posterior al inicio de la vía oral. Debido a que este ensayo clínico doble ciego continúa captando pacientes para probar otras hipótesis, no fue posible descubrir el código.

Los posibles beneficios clínicos del DHA se apoyan en estudios como el realizado por Belluzi y cols, en adultos quienes demostraron que los ácidos grasos poliinsaturados como el docosahexaenoico y el eicosapentaenoico sin administrar omega 6 como el araquidónico, mejoran la respuesta inflamatoria observada en enfermedad inflamatoria intestinal; en dicho estudio el aceite de pescado se utilizó como atenuante para la inflamación al reducir la producción de eicosanoides de la serie 2 y 4 que son inflamatorios y favorecer la producción de docosanoides derivados del DHA que tienen menor potencia biológica. Asimismo se observó que el aceite de pescado pudo inducir la hiperplasia del enterocito, lo cual aumentó el área de superficie de la mucosa, y por tanto la absorción de nutrimentos<sup>2</sup>. En el mismo sentido, un estudio previo de nuestro grupo en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular, mostró que la administración de 75 mg/kg/día de DHA dos días previos y seis días posteriores a la cirugía, disminuyó la expresión de citocinas inflamatorias, que es el mecanismo por el cual el DHA modula la inflamación y también disminuyó el desarrollo de fallas orgánicas comparados con el grupo control, después de ajustar por confusores<sup>54</sup>.

En contraste, Fewtrell y cols., quienes administraron a neonatos pretérmino una fórmula suplementada con DHA y ácido araquidónico, comparados con un grupo control que recibió fórmula no enriquecida, no encontraron diferencias en el tiempo en alcanzar un volumen de 150 ml/kg/día por la vía oral, probablemente

porque también administraron el ácido araquidónico que tiene un efecto inflamatorio<sup>46</sup>.

Aunque en el presente estudio no se encontraron diferencias entre grupos en términos de presencia de residuo gástrico, distensión abdominal, eventos de vómitos y número de evacuaciones por día, estos parecen ser indicadores menos sensibles a la intervención. Adicionalmente, Koletzko y cols. y Clandinin tampoco encontraron diferencias entre grupos cuando administraron una fórmula con 42.8 mg de DHA/día, ó 12 mg de DHA/día, respectivamente<sup>45,47</sup>.

En nuestro trabajo hubo 2 decesos en el grupo A, debido a que los pacientes captados en la UCIN del Hospital de Pediatría presentaron la mayor gravedad comparados con el Hospital Gineco-Obstetricia No 4. En el Hospital de Pediatría se captaron 5 pacientes del grupo A y 2 pacientes del grupo B, por lo que la captación quedó desequilibrada entre grupos. Esto es similar al estudio de Fewtrell y cols, quienes no tuvieron decesos en el grupo control y tuvieron 4 decesos en el grupo que recibió la fórmula suplementada con DHA y AA<sup>46</sup>.

De acuerdo a la literatura, los estudios anteriores se han realizado en pacientes pretérmino estables, con administración combinada de AA y DHA. A nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero que administra el DHA como intervención única (sin AA), en dosis mayores a las contenidas en la fórmulas; nuestro estudio administró 75 mg/kg/día que corresponde aproximadamente al 1% de los ácidos grasos totales, mientras que la fórmula con el mayor contenido de DHA fue de 42.8 mg al día que corresponde al 0.5% de los ácidos grasos totales del estudio de Koletzko<sup>45</sup>. A nuestro conocimiento, y con base en lo referido en el estudio de Lien y cols, quien establece que la dosis máxima de DHA que puede recibir un neonato de manera fisiológica y sin presentar efectos adversos es de 315 mg/día; observamos que en nuestro estudio la dosis administrada de DHA en pacientes que recibieron leche humana y fórmula de término fue de 210.54 mg/día; y en pacientes que recibieron leche humana y fórmula pretérmino fue de 209.38 mg/día. En ambos casos, fue una dosis de valor por debajo de la cifra reportada con la cual es posible se presenten efectos secundarios.

Adicionalmente, nuestro estudio incluyó a pacientes críticamente enfermos en quienes la inmadurez del tracto gastrointestinal caracterizada por patrones de complejo motor migratorio en formación y un sistema enzimático deficiente, aunado a un sistema inmunológico inmaduro con disminución de anticuerpos protectores, incrementa la frecuencia de eventos desfavorables para alcanzar la tolerancia enteral.

El análisis inferencial mostró que no había diferencias entre grupos, a excepción de la gravedad medida por la escala SNAP-II y al consumo de fórmula al 18%. Sin embargo, una vez que se ajustó por éstos y otros potenciales confusores en el análisis multivariado, se identificó un efecto de la intervención, a pesar de que tuvimos un tamaño de muestra limitado.

## 12. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que los niños del grupo A atendidos en una UCIN mejoraron su tolerancia enteral, manifestado por:

1. La disminución en el tiempo en alcanzar la vía enteral 150 ml/kg/día en un estimado de siete días después de ajustar por los confusores de edad gestacional, concentración de fórmula al 18%, y consumo de leche humana.
2. Una tendencia en la reducción del tiempo de ayuno posterior al inicio de la vía enteral después de ajustar por los mismos confusores.

Esta investigación es original porque no existen reportes en la literatura que evalúen la hipótesis de la administración de DHA como intervención única en pacientes atendidos en una UCIN mejora la tolerancia enteral. Asimismo la dosis administrada en nuestro trabajo es mayor en comparación a la reportada en estudios anteriores.

Por lo tanto, es necesario realizar más estudios como el presente, y aumentar el tamaño de la muestra para demostrar la eficacia de la administración del DHA. Una vez comprobado lo anterior en otras unidades de cuidados intensivos neonatales resultaría útil la aplicación de esta intervención.

## Referencias Bibliográficas

1. Meister D y cols. *World J Gastroenterol*, 2005; 11: 7466-7472.
2. Belluzzi A y cols. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1996 Jun 13; 334(24):1557-60.
3. Mateos L, Contreras T, Hernández ME. Ganancia ponderal en el pretérmino de muy bajo peso al nacer alimentado con nutrición enteral y parenteral. *Tesis neonatología*, Hospital de Gineco-Obstetricia No 4, IMSS.
4. Cruz L y cols. Estadística en la sala de neonatología-prematuros del Centro Médico Nacional "La Raza", Hospital de Gineco-Obstetricia No 3, IMSS.
5. Groh-Wargo S, Sapsford A. Enteral Nutrition Support of the Preterm Infant in the Neonatal Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract*, 2009 24: 363. doi: 10.1177/0884533609335310.
6. Guías Clínicas del Departamento de Neonatología Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 2011.
7. William W. Hay, Jr. Strategies for Feeding the Preterm Infant. *Neonatology*, 2008;94:245-254. doi: 10.1159/000151643
8. Thureen P, Anderson M, Hay W. The Small-for-Gestational Age Infant. *Neo Reviews*, 2001; 2 (6):139-149.
9. Merel R. van Veen, MSc. Metabolic Profiles in Children During Fasting. *Pediatrics*; 2011, 127 (4). DOI:10.1542/peds.2010-1706
10. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. , 2009; (3): CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub3.
11. Horton T, Hill J, Prolongued fasting significantly changes nutrient oxidation and glucose tolerance after a normal mixed meal. *J Appl Physiol*, 2001; 90: 155-163.
12. Skillman H, Wischmeyer P. Nutrition Therapy in Critically Ill Infants and Children. *J Parenter Enteral Nutr*, 2008; 32 (5):520-534.
13. Richard A Ehrenkranz, Abhik Das, Lisa A. Wrage. Early Nutrition Mediates the Influence of Severity of Illness on Extremely Low birth Weights Infants. *Pediatr Res*; 2011; 69(6): 522-529. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318217f4f1.

14. Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Standardized Parenteral Nutrition in Preterm Infants: Early Impact on Fluid and Electrolyte Balance. *Neonatology KARGER*, 2010; 98: 84-90. DOI: 10.1159/000276979.
15. Janeiro P, Cunha M, Marques A. Caloric intake and weight gain in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*, 2010; 169: 99-105.
16. Guía de Práctica Clínica. Alimentación enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional. *Secretaría de Salud*, 2010.
17. Rogido M, Golombek S, Bauqero H. Sociedad Iberoamericana de Neonatología. *Tercer Consenso Clínico SIBEN*, 2009. Nutrición del recién nacido enfermo. Abbott Nutrition.
18. Ahued J. y cols. Normas del Instituto Nacional de Perinatología, *INPer*, 2003.
19. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin perinatal*, 2013; 40(1):1-10. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.001
20. Ozge S, Ayse K, Sule Y. Feeding intolerance in preterm infants fed with powdered or liquid formula: a randomized controlled, double-blind, pilot study. *Eur J Pediatr* 172(4): 529-36. 2013. DOI 10.1007/s00431-012-1922-2.
21. Morgan J, Young L, McGuire W. Incorporación tardía de la alimentación enteral progresiva para la prevención de la enterocolitis necrosante en lactantes de muy bajo peso al nacer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 Issue 3. Art. No.: CD001970. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.
22. Piemontese P, Gianni M, Braegger C. Tolerance and Safety evaluation in a Large Cohort of Healthy Infants Fed an Innovative Prebiotic Formula: A randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 2011; 6: 1-9.
23. Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011; 1-3.
24. Yurdakök Murat y cols. What next in necrotizing enterocolitis?, *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2008; 50:1-11.

25. Josef Neu. W. Allan. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*, 2011; 364: 255-264. DOI: 10.1056/NEJMra1005408.
26. HaniaSzajewska. ¿La nutrición temprana está relacionada con la salud a corto plazo y el resultado a largo plazo? *Ann NutrMetab*, 2011; 58(1): 38–48.
27. Hiroyuky Seki, Takaharu Sasaki, Tomomi Ueda, Makoto Arita. Resolvins as Regulators of the Immune System. *The Scientific World JOURNAL*, 2010. 10, 818–831. DOI 10.1100/tsw.2010.72.
28. Ying Huang, Xiao Mei Shao, Josef Neu. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr*. 2003, 162; 122-128. DOI 10.1007/s00431-002-1128-0.
29. Eva Tvrzicka. Fatty Acids as Biocompounds: Their Role in Human Metabolism, Health and Disease – A Review. Part 1: Classification, Dietary Sources and Biological Functions. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub*. 2011; 155(2):117–130 DOI 10.5507/bp.2011.038.
30. Fondo de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. *Consulta de expertos*. ISSN1014-2916. FAO. ISBN 978-92-5-3067336.
31. Dan Linetzky Waitzberg, MD, PhD. Raquel Susana Torrinhas, RB, MSc. Fish Oil Lipid Emulsions and Immune Response: What Clinicians Need To Know. *Nutr Clin Pract*, 2009; 24: 487-499.
32. KremmydaLefkhotea-Stella. Tvrzicka Eva. StankovaBarbora.Zak Ales. Fatty acids as biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease – a review. Part 2: Fatty acid physiological roles and applications in human health and disease. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Sep; 155(3):195-218. DOI 10.5507/bp.2011.052.
33. Serhan CN, Haeggström JZ, Leslie CC. Lipid mediator networks in cell signaling: update and impact of cytokines. *FASEB J*, 1996;10(10):1147–1158.
34. Lapillone A, Jensen C.L. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant, 2009; 81(2-3):143-50. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.014.

35. J Thomas Brenna, Behzad Varamini, Robert G Jensen and cols. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 2007vol. 85 no. 6 1457-1464.
36. Patricia A. Ronayne de Ferrer. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la alimentación del lactante. *Arch. Argent pediatr* 2000;90(4):231.
37. M. Gil-Campos, J. Dalmau Serra. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *AnPediatr* (Barc). 2010;73(3):142.e1-142.e8. doi:10.1016/j.anpedi.
38. Pawlik D. Lauterbach R, Walczak M, Hurkała J. Docosahexaenoic acid (DHA) concentration in very low birth weight newborns receiving a fish-oil based fat emulsion from the first day of life. Preliminary clinical observation. *MedWiekuRozwoj*. 2011 Jul-Sep;15(3):312-7.
39. Mariela Bernabe-García, Raúl Villegas-Silva, Mardia López-Alarcón: Ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico en neonatos: ¿El aporte que reciben es suficiente para cubrir sus necesidades? *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.69 no.5 México sep./oct. 2012
40. Lien Eric L. Toxicology and safety of DHA. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 81 (2009) 125-132.
41. Valentine CJ. Maternal dietary DHA supplementation to improve inflammatory outcomes in the preterm infant. *AdvNutr*. 2012 May 1;3(3):370-6. doi: 10.3945/an.111.001248.
42. Ronald G. Rossetti, Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol*; 1997; 62: 438-443.
43. Vanderhoof J, Gross S, Hegyi T, Clandinin T. Evaluation of a long-chain polyunsaturated fatty acid supplemented formula on growth, tolerance, and plasma lipids in preterm infants up to 48 weeks postconceptional age. *J PediatrGastroenterol Nut* 29(3): 318-26. 1999.
44. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2001 Aug; 108(2): 359-71.

45. Koletzko Berthold, Sauerwald U, Keicher U. Fatty acid profiles, antioxidant status, and growth of preterm infants fed diets without or with long-chain polyunsaturated fatty acids. A randomized clinical trial. *Eur J Nutr* 42:243-253 (2003).
46. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA. Double-Blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* 110 (1 pt 1) 73-82. 2002.
47. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):461-8.
48. López-Alarcón M, Bernabe-García M, del Valle O. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1 $\beta$  response and clinical course of septic neonates. *Nutrition*. 2012 Apr;28(4):384-90. doi: 10.1016/j.nut.2011.07.016
49. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:2-8.
50. Lubchenco LO, Hansman CH, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.
51. Skouroliakou M, Konstantinou D, Koutri K, Kakavelaki C, Stathopoulou M, Antoniadou M, Xemelidis N, Kona V, Markantonis S. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:940-947.
52. Mahmood S. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:26.
53. Douglas K. Richardson, MD, MBA, John D. Corcoran, MBBS. SNAP-II and SNAPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal Pediatrics* Vol 138,(1). doi:10.1067/mpd.2001.109608.

54. López-Alarcón M, Bernabe-García M, Efecto de la administración de ácido docosahexaenoico sobre la respuesta inflamatoria y la evolución clínica de neonatos sometidos a cirugía cardiovascular. *Tesis de doctorados*. 2011.

## ANEXOS.

### Anexo I

Revisión sistemática:

Para localizar los artículos necesarios para la elaboración de éste escrito se recurrió a las bases de datos de Pubmed, Pubmed central, Artemisa, entre otras.

Para lo cual se usó el acrónimo PICOS que hace referencia a Paciente, Intervención, Comparador, Outcome y Study.

A partir de la pregunta de investigación y a partir de las variables dependientes e independientes.

- **P** : neonatos (>1000-<2000g)
- **I** : administración enteral (por sonda orogástrica) de ácido docosahexaenoico
- **C** : aceite de girasol
- **O** : (desenlace): alcanzar de manera sostenida los 150 ml/kg/día posterior a un ayuno prologado.

Acrónimo	MeSH	Definición
P	Neonato	Un bebé durante el primer mes después del nacimiento.
	Pre término	Un infante humano nacido antes de las 37 semanas de gestación.
	Término	Niño nacido de un embarazo, entre 37 a 40 semanas de gestación o cerca de 280 días a partir del primer día del último período menstrual de la madre.
I	DHA	Mediador lipídico antiinflamatorio proveniente del ácido poliinsaturado alfa linolénico omega 3
C	Aceite de girasol	cataliza la conversión de ácido araquidónico y el ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico al ácido 5,7,9,14-eicosatetraenoico y ácido 5,7,9,14,17-eicosapentaenoico, respectivamente
O	Tolerancia enteral	Aceptación del volumen de alimento por tracto gastrointestinal de acuerdo a su peso y edad gestacional en las primeras 48 hrs, esta tolerancia se inicia por medio del estímulo enteral mínimo temprano de 0.5 a 1 ml/kg/día, y sucesivamente se incrementará el volumen de acuerdo a peso así como a la edad gestacional.

## Anexo II. Carta de COFEPRIS para seguridad del DHA



CERTIFICADO No. SLS/04/0396/2012

México, D.F. a 01 de Junio de 2012.

### PROGELA, S.A.

Por conducto de su representante legal o apoderado legal  
o quien legalmente represente sus derechos.

Esocia No. 44  
Col. Parque San Andrés  
C.P. 04040, Coyoacan, D.F.  
PRESENTE.

Con fundamento en los Artículos 4 párrafo tercero, 8 y 14 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 3 y 16 fracción X de la Ley Federal del Procedimiento Administrativo; 3 fracciones XXIV y XXVI, 4 fracción III, 17 bis fracción V, 104, 107, 287, 388, 389 fracción V, 301 bis y 302 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso c fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracciones I inciso b y VI, 4 fracción II inciso c y 14 fracción IX del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios; 1, 208 y 209 del Reglamento de Insumos para la Salud, así como los relativos y aplicables del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado el 28 de Enero de 2011 en el Diario Oficial de la Federación y vigésimo primero del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios publicado el 07 de abril de 2010 en el Diario Oficial de la Federación y por medio del presente se hace constar que la empresa mencionada al rubro, clasificada como Fabrica o Laboratorio de Medicamentos o Productos Biológicos para uso Humano, cuenta con Licencia Sanitaria de Funcionamiento vigente No. 09 004 02 0010, cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación exigidas por las Autoridades Sanitarias en México conforme a la Legislación Sanitaria Vigente en la materia y sus instalaciones están sujetas a verificación por parte de esta Comisión Federal, por lo que está autorizada para fabricar, acondicionar y distribuir sus productos de acuerdo a la siguiente línea de fabricación: **Sólidos Orales**, dentro del país, así como para exportación.

Se expide el presente Certificado a petición del interesado para los fines legales a que haya lugar, siendo vigente hasta el día **23 de Noviembre del 2013**, pero al modificar las condiciones en que fue otorgado o presentar desviaciones el Certificado queda cancelado.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.  
SUBDIRECTOR EJECUTIVO DE LICENCIAS SANITARIAS

MARCOS L. SOLÍS LEYVA

El espacio está habilitado para el uso de firmas (firmas físicas) del interesado por el que se delegaron facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en el mismo se indican, de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de abril de 2010.



SECRETARÍA DE SALUD  
COMISIÓN FEDERAL DE PROTECCIÓN  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
DIRECCIÓN EJECUTIVA DE  
LICENCIAS SANITARIAS

Cop. Expediente de la Comisión de Autorización Sanitaria, 4º Piso  
M.S./AM, 24.05.12 11330801960548 CBPF Exp.

2º Ministerio 3.3, Col Roma, Del. Cuauhtémoc, México D.F., C.P. 06700.  
Tel. 5080-5200 (Ext. 1400) 01800-011-50-50  
www.cofepris.gob.mx

COF 095049

## Anexo III. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Coordinación de Investigación en Salud**  
**Unidad de Investigación Médica en Nutrición y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de**  
**Pediatría, C.M.N. Siglo XXI,**  
**Carta de Consentimiento Informado**

México D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

**Título del proyecto:**

EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE TOLERANCIA ENTERAL Y VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NEONATOS CON AYUNO PROLONGADO ATENDIDOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

**Propósito del estudio.** Le invitamos a participar a usted y a su hijo a un estudio de investigación que se lleva a cabo en este servicio en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI. El ácido docosahexaenoico (DHA) es un nutrimento que se encuentra en la leche materna y que se ha visto que puede ayudar mejorar el estado nutricional de niños hospitalizados.

El objetivo de este estudio es evaluar si la administración del DHA que se administre por la boca o sonda al niño, mejora la tolerancia a la leche y la velocidad de crecimiento, ya que los niños graves pueden presentar intolerancia al alimento y afectar su crecimiento, por lo que su hijo es candidato para participar en este proyecto. Al igual que su hijo, otros niños de este servicio serán invitados a participar en este estudio. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir que su hijo participe.

**Procedimientos.** Si usted acepta que participe su hijo (a) ocurrirá lo siguiente:

1. Intervención: Se les administrará un nutrimento llamado ácido docosahexaenoico (DHA), en forma de aceite durante 14 días. El DHA se administrará a través de una sonda que se encuentre para su alimentación o por la boca de acuerdo a la forma en que se le da su leche, y se le dará a su niño junto con la leche.

Por otro lado, el estudio requiere que se comparen los resultados de los niños que reciban el DHA con los resultados de los niños que no lo reciban, para lo cual a un grupo de niños se les dará DHA más aceite de girasol y al otro grupo se le dará aceite de girasol. La asignación de su hijo(a) a uno de los dos grupos será mediante un sorteo (aleatoria), de tal forma que todos los niños tendrán la misma oportunidad de quedar en uno u otro grupo, y no sabremos quién recibió el suplemento y quién no, hasta el final del estudio. Su médico

estará enterado de que su niño se encuentra en este proyecto de investigación, pero el tipo de aceite sólo lo conocerá un investigador para que las evaluaciones sean válidas.

2. Mediciones antropométricas. Se medirá el peso, longitud, circunferencia de cabeza y cuatro pliegues de la piel: bicipital, tricipital, suprailiaco y subescapular cada semana para evaluar el crecimiento del niño.

3. Toma de muestras biológicas. Tomaremos una muestra de sangre de 1.5 ml al niño al inicio del estudio, 1 ml al día 14 de estudio y 1.5 ml cuando salga de la unidad de cuidados intensivos, en tres ocasiones en total, esto servirá para medirle sustancias que se liberan durante la infección pero que también causan pérdida de peso, así como el DHA en su sangre y permitirá estudiar otros componentes de la sangre de su niño relacionados a las infecciones. También le solicitamos 4 mL de leche materna cada semana para medir la cantidad de DHA que recibe a través de la leche.

4. Se le pedirá que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre los antecedentes de su embarazo, suplementos alimenticios que tomó durante el mismo y medicamentos que recibió. Esta información será totalmente confidencial. Si alguna de estas preguntas le hicieran sentir incómodo(a) durante la entrevista, usted tiene todo el derecho de no responder a la pregunta que desee.

**Posibles Riesgos y Molestias.** Se trata de un estudio clínico que no ocasiona dolor. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son las mismas que tendrá para su atención médica de rutina; se pueden presentar moretones en el sitio de la punción o piquete. La cantidad de sangre que se coleccionará no pone en riesgo la estabilidad clínica del niño. Además, se acordará con el médico tratante el momento de la toma de sangre para coincidir con la toma de muestras de estudios de rutina y evitar más punciones siempre que sea posible. La administración de DHA podría ocasionarle náuseas o vómito, pero la probabilidad de presentarlo es de alrededor del 4% de acuerdo a estudios en adultos. Si el niño llegara a enfermarse más, se preferirá su seguridad y se suspenderá el DHA. En el caso de que surgiera alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario en el IMSS, aunque esto no se espera ya que el DHA es un nutrimento que normalmente toma con su leche.

**Eventos por los que se suspenderá la administración del DHA.** El DHA se suspenderá si su niño presenta alguno de los siguientes eventos durante su hospitalización como sangrado profuso a cualquier nivel, mala tolerancia a la alimentación, que sea persistente a pesar del manejo médico habitual, disminución de plaquetas (en cantidades menores a 100,000/mm<sup>3</sup>) o la inflamación de su intestino conocida como enterocolitis necrosante. Aunque estas alteraciones hacen necesaria la suspensión del DHA, dichas alteraciones pueden originarse por su condición de prematuro y no como un efecto adverso resultante de la administración del DHA.

**Criterios de eliminación del estudio.** El paciente saldrá del estudio si se requiere que sea trasladado a otro hospital antes de terminar los 15 días de seguimiento, si los padres desean que abandone el estudio, si la madre consume suplementos que contengan omega 3, si se presenta sangrado profuso y persistente o si se inicia tratamiento con anticoagulante.

**Posibles Beneficios que recibirá al participar en este estudio.** Un posible beneficio de la participación de su hijo en este estudio, es que al recibir este nutrimento, existe la posibilidad de que éste sea de utilidad para mejorar la tolerancia al alimento, y como resultado de esto podría crecer mejor. Si no observamos efecto en esto, el DHA también puede beneficiar el desarrollo de su cerebro y de su vista. Los resultados de las mediciones antropométricas que evalúan el crecimiento servirán para hacer ajustes oportunos a su alimentación. No recibirá un pago por su participación en este estudio, pero su participación tampoco le

ocasionará gastos. Adicionalmente, los resultados del presente estudio proporcionarán información importante para mejorar el tratamiento de otros niños que también sean atendidos en la UCIN como su hijo(a).

**Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.** Durante el curso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de que su hijo continúe participando en este estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio, nos comprometemos a informarle. Si le proporcionamos información nueva, le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

**Participación o retiro.** La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo no participe, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, su hijo puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto modifique los beneficios que usted o su hijo tienen como derechohabientes.

**Privacidad y confidencialidad.** La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores, su médico tratante en la UCIN y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su hijo, sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información personal que nos proporcione durante su participación en este estudio, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar, o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados, por ejemplo en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo o de usted, por lo que nos comprometemos a proteger su identidad. Para lograr esto, le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

**Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio** Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 13:00 horas, de lunes a viernes con el Dr. Héctor González Cabello ó con la Dra. María Soledad Galván en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales al tel. 56 27 69 00 ext. 22479 o 22478 o bien con la Dra. Mariela Bernabe García al tel. 56 27 69 00 exts. 22484 ó 22483 de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición este Hospital, o al celular 5514813936 quienes son los investigadores responsables del proyecto.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio puede llamar a las personas mencionadas en el párrafo anterior, aunque por encontrarse en un hospital, ésta será atendida inmediatamente.

**Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su hijo como participante en un estudio de investigación.** Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con la Dra. Rocío Herrera Márquez, responsable del Comité de Investigación y Ética al teléfono 56276900, extensión 22306. El Comité de Investigación y Ética está ubicado en la planta baja de este Hospital de Pediatría, Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F.

**Declaración de Consentimiento Informado.** Se me ha explicado con claridad en qué consiste el estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento, incluyendo el

estudio de los componentes de la sangre de mi hijo. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma de la Madre o Tutor o representante legal

---

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

---

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

---

Mi firma como testigo certifica que el padre/tutor/madre firmó este documento de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre, dirección y relación del testigo con el paciente

Testigo1 \_\_\_\_\_

---

Testigo2 \_\_\_\_\_

---



N° de incubadora

--	--	--

Grupo

<b>A</b>	<b>B</b>
----------	----------

N° de expediente

--	--	--

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

¿Se le administraron esteroides antes de nacer? (SI/NO) \_\_\_\_\_ ¿cuantas inyecciones? \_\_\_\_\_  
 Cómo se llama el medicamento (ej. Dexametasona) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Recibió el suplemento de DHA ó placebo					
Día de Estudio	Fecha dd/mm/aa	Sí*	No*	Hora : min. Dosis	Observaciones
	__/__/__				Vol. de dosis preparadas __ uL N° de dosis dejadas en el servicio __
1	__/__/__				
2	__/__/__				
3	__/__/__				
4	__/__/__				
5	__/__/__				
6	__/__/__				
7	__/__/__				
8	__/__/__				
9	__/__/__				
10	__/__/__				
11	__/__/__				
12	__/__/__				

Patologías y complicaciones desarrolladas durante el estudio	Fecha dd/mm/aa
1	_/_/_
2	_/_/_
3	_/_/_
4	_/_/_
5	_/_/_
6	_/_/_
7	_/_/_
8	_/_/_
9	_/_/_
10	_/_/_
11	_/_/_
12	_/_/_
13	_/_/_
14	_/_/_
15	_/_/_
16	_/_/_
17	_/_/_
18	_/_/_
19	_/_/_
20	_/_/_
21	_/_/_
22	_/_/_
23	_/_/_
24	_/_/_
25	_/_/_
26	_/_/_
27	_/_/_
28	_/_/_
29	_/_/_
30	_/_/_
31	_/_/_
32	_/_/_
33	_/_/_
34	_/_/_
35	_/_/_

Composición de Sucedáneos de leche materna, según fabricante.									
Fecha/hora dd/mm/aa	Marca del Sucedáneo lácteo	Contenido en 100 g							
		Energía Kcal	Proteína g	HC g	Lípidos g	LA mg/kg/d	AA mg/kg/d	ALA mg/kg/d	DHA mg/kg/d
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									
_/_/_ Hora:___									

No. incubadora		Nombre del niño (a):	No expediente		
<b>Alimentación enteral y parenteral</b>					
Fecha en que alcanzó el aporte completo 150/mL/kg/día, (dd/mm/aa) ___/___/___			Fecha: _____ dd/mm/aa		

Toma	Prescripción, mL	Vol. Ingerido, mL Leche materna	Vol. Ingerido, mL Formula	Concentración de fórmula, %	Residuo gástrico, mL	Vomito (marcar con una X si presente)	Distensión Abdominal, cm		Observaciones ( Motivo de suspensión de VO)
							Pre-alimentación	Pos-alimentación	
07:00 h									
10:00 h									
13:00 h									
16:00 h									
19:00 h									
22:00 h									
01:00 h									
04:00 h									
TOTAL									

Peso de enfermería, g	Sol. Gluc 5% mL/d	Sol. Gluc 7.5%	Sol. Gluc 10%	Vol. Leche, mL/d: Humana	Fórmula
<b>NPT:</b> AA g/kg	Dextrosa % g/kg	Lípidos, g/kg	Kcal total	Energía no proteica, kcal	Relac. Kcal/nitrógeno, kcal/g
mOsm/L calc.	Cloruro Na meq/kg	Cloruro K meq/kg	Glu Ca meq/kg	Fosfato K FP-20 meq/kg	Fosfato Mg Meq/kg
Nitrógeno	L-Carnitina, mL	Multivitamin, mL	Oligoelem, mL	Heparina	Otros NPT
Vol NPT, mL/dia Preparado	Refill	Recibido	Volumen total, mL/kg/dia	Energía enteral, kcal/kg/dia	Energía total, kcal/kg/dia

**Anexo V.** Gravedad del padecimiento: se estimó por medio de una escala denominada SNAP-II (Score for Neonatal Acute Phisiology, versión II). Este sistema considera 6 variables, establece puntos de corte y asigna una puntuación; la puntuación de cada variable se suma por lo que a mayor puntuación, mayor es la gravedad.

### Sistema para evaluar SNAP-II

Variable	Puntaje
Presión arterial media 20-29 mm Hg	9
Presión arterial media < 20 mm Hg	19
Temperatura corporal baja 35 - 35.5°C	8
Temperatura corporal baja < 35°C	15
Relación PO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> 1.0 - 2.49	5
Relación PO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> 0.3 – 0.99	16
Relación PO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> < 0.3	28
pH sérico bajo 7.10 – 7.19	7
PH sérico bajo < 7.10	16
Crisis convulsivas	19
Uresis horaria 0.1 – 0.9 (mL/kg/h)	5
Uresis horaria < 0.1 (mL/kg/h)	18

## Anexo VI. Aceptación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Carta Dictamen

Página 1 de 1



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 29/05/2013

**DRA. MARIELA BERNABE GARCÍA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

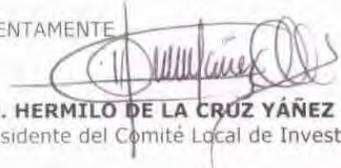
**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE TOLERANCIA ENTERAL Y VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NEONATOS CON AYUNO PROLONGADO ATENDIDOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
-------------------------

<b>R-2013-3603-31</b>
-----------------------

ATENTAMENTE

  
**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Anexo VII. Aceptación de la Comisión Nacional de Investigación Científica

SIRELCIS

Page 1 of 1

IMPRIMIR DICTAMEN



---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

28 de febrero del 2012

Ref. 09-B5-61-2800/201100/ 397

Dr. Bernabe García Mariela  
Unidad de Investigación Médica en Nutrición Siglo XXI  
Nivel Central

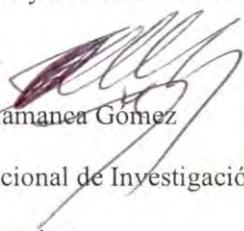
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE ENTEROCOLITIS NECROSANTE, CITOCINAS Y ESTANCIA HOSPITALARIA EN NEONATOS PRETERMINO**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2012-785-007.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,

  
Dr. Fabio Safameca Gómez  
Presidente  
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

JMMA/ iah. F-CNIC-2011-87

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06730 56276900 ext. 21310 [comise@cis.gob.mx](mailto:comise@cis.gob.mx)