



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No 3
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO
DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA DEL
PREMATURO DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA DE
NEONATOLOGÍA**

P R E S E N T A

DRA. PAOLA DOMÍNGUEZ VALLEJO

ASESORES

**DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO
DRA. MARIELA BERNABE GARCÍA**

Financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Clave Salud 2015-2-26-1765

y por el Fondo de Investigación en Salud IMSS

FIS/IMSS/PROT/G15/1462



CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINEO OBSTETRICIA No 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA MARIELA BERNABE GARCÍA
ASESOR DE TESIS
INVESTIGADORA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR LEONARDO CRUZ REYNOSO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA

DRA PAOLA DOMÍNGUEZ VALLEJO
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEONATOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Bernabé por ser parte fundamental para el desarrollo de esta tesis

*Al Dr Cruz por su apoyo, compromiso y por ser parte de nuestra
formación como Neonatólogos*

A los recién nacidos por ser nuestro motivo para seguirnos preparando

A las niñas por su amistad, por las risas y por su apoyo en este trabajo

Gracias

DEDICATORIA

Primero a Dios, por estar a mi lado en cada momento

A mis padres por ser un ejemplo a seguir y por guiar mis pasos

A mis hermanas, mis cómplices y amigas

A mis sobrinos por las sonrisas y alegrías que me transmiten día a día.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA 3
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

INVESTIGADORES

Nombre: Mariela Bernabé García

Categoría: Investigador de tiempo completo

Adscripción: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: mariela_bernabe@yahoo.com

Teléfono: 56 27 69 00 Ext. 22483 y 22484

Nombre: Leonardo Cruz Reynoso

Categoría: Jefe de División de Pediatría

Adscripción: Hospital de Gineco Obstetricia 3 Centro Médico Nacional "La Raza"

Correo electrónico: leonardo.cruz@imss.gob.mx / drleonardocruz@yahoo.com

Teléfono: 57 24 59 00 Ext. 23744

TESISTA

Nombre: Paola Domínguez Vallejo

Categoría: Médico Residente de 2° año de Neonatología

Adscripción: Hospital de Gineco Obstetricia 3 Centro Médico Nacional "La Raza"

Correo electrónico: paola.dguez.vallejo@gmail.com

Dirección: Avenida Vallejo, esquina Antonio Valeriano S/N, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.



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



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

01 de junio del 2015

Ref. 09-B5-61-2800/201500/ 1569

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

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO**, 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-2015-785-051.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación a la Comisión de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salazar Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

 iah. F-CNIC-2015-63

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Edificio "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 cnic@ci.cim.gob.mx



Ciudad de México, a 15 de febrero de 2016

Ref. 09-B5-61-2800/201600/ 0482

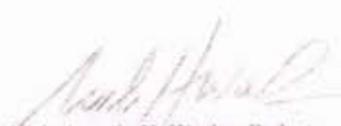
Dra. Mariela Bernabé García
Unidad de Investigación Médica en Nutrición
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Presente

El Comité de Ética en Investigación **CONBIOÉTICA09CE101520130424**, se da por enterado de la incorporación de las alumnas Paola Domínguez Vallejo y Ziana Guadalupe Solano Villagrán, así como la baja de la alumna Elda Georgina Hernández Camacho del protocolo: **EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO**, con número de registro **2015-785-051**.

Atentamente



Dr. Fabio Salamanca Gómez
Representante Legal
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Registro COFEPRIS CEI: 12 CEI 09 006 14
No. Registro COFEPRIS CI: 13 CI 09 015 213
No. Registro COFEPRIS CB: 13 CB 09 015 214



Dr. Niels Agustín H. Wachter Rodarte
Presidente Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI

2016/02/15
10:41 AM

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

1. Antecedentes	1
1.1 Definición de Retinopatía del Prematuro	1
1.1.1 Epidemiología de la Retinopatía del Prematuro	1
1.1.2 Fisiopatología de la Retinopatía del Prematuro	2
1.1.3 Clasificación de la Retinopatía del Prematuro	3
1.1.4 Factores de Riesgo asociados a la Retinopatía del Prematuro	6
1.1.5 Diagnósticos de la Retinopatía del Prematuro	6
1.1.6 Tratamiento de la Retinopatía del prematuro	7
1.2 Ácidos grasos poliinsaturados y Ácido Docosahexaenoico	9
1.2.1 Actividad enzimática de elongasas y desaturasas del prematuro	10
1.2.2 Fuentes de Ácido Docosahexaenoico	10
1.2.3 Mecanismos moleculares de acción antiinflamatoria del Ácido Docosahexaenoico	12
1.3 Estudios del efecto de la administración de Ácido Docosahexaenoico en la Retinopatía del Prematuro	13
1.3.1 Modelos experimentales	13
1.3.2 Estudios de intervención con Ácido Docosahexaenoico en la Retinopatía del Prematuro	13
1.3.3 Estudios sobre seguridad de la administración de Ácido Docosahexaenoico en neonatos	14
2. Justificación	16
3. Planteamiento del problema	17
4. Pregunta de investigación	17
5. Objetivos	18
5.1 Objetivo General	18
5.2 Objetivos Específicos	18
5.3 Objetivos secundarios	16
6. Hipótesis	19
6.1 Hipótesis General	19
6.2 Hipótesis Específicas	19
7. Material y métodos	20

7.1	Diseño de estudio	20
7.2	Lugar de estudio	20
7.3	Población de estudio	20
7.4	Grupos de estudio	20
7.5	Criterios de selección	20
7.6	Tipo de muestreo	21
7.7	Tamaño de la muestra	21
7.8	Operacionalización de las variables	22
7.9	Procedimientos	28
7.10	Plan de análisis estadístico	30
7.11	Aspectos éticos	31
8.	Resultados	34
8.1	Características de la población	35
8.2	Covariables o potenciales confusores	36
8.3	Efecto del Ácido Docosahexaenoico sobre la Retinopatía del Prematuro	39
8.4	Modelos de regresión logística	40
9.	Discusión	44
10.	Conclusiones	46
11.	Bibliografía	47
12.	Anexos	52

RESUMEN

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA

Objetivo: Determinar el efecto de la administración enteral de ácido docosahexaenoico (DHA) sobre el desarrollo de retinopatía del prematuro (ROP) en neonatos pretérmino con peso menor 1500g.

Material y Métodos: Ensayo clínico, aleatorizado, doble-ciego en neonatos pretérmino con peso al nacer ≥ 1000 g pero < 1500 g, con tracto gastrointestinal funcional atendidos en HGO N° 3, La Raza, con factores de riesgo para ROP. Un grupo recibió 75 mg DHA/kg/día y el grupo control recibió aceite de girasol administrados durante 14 días desde el inicio de la vía enteral. Se codificaron como grupo A y B y aún no se descubre el código. Se evaluó el efecto del DHA sobre la incidencia y gravedad de ROP. La comparación de ROP entre grupos se realizó mediante riesgo relativo (RR), prueba Exacta de Fisher y Chi Cuadrada. Con éstas también se compararon las variables categóricas. Las variables cuantitativas se compararon con prueba de T-Studentó U-Mann-Whitney. El ajuste de confusores se realizó por regresión logística binaria.

Resultados: Se estudiaron 80 pacientes, de los cuales se separaron del análisis 3 pacientes debido a que no terminaron el seguimiento. De ellos, 43 se asignaron al grupo A y 34 al grupo B. Los resultados preliminares mostraron que ambos grupos fueron similares en características demográficas, excepto en edad gestacional al nacimiento, que fue menor en el grupo A comparado con el grupo B (29.5 ± 1.5 vs 30.4 ± 1.4 semanas, $P=0.014$). El análisis bivariado mostró que no hubo diferencia en la incidencia de ROP entre grupos (19/43 vs. 14/34, $P=0.487$). El RR tampoco fue diferente 0.947, con un RR recíproco de 1.05. Respecto a la gravedad de ROP, tampoco hubo diferencia entre grupos respecto a pacientes sin ROP, sin embargo el grupo B mostró el mayor porcentaje de pacientes con los estadios más graves de ROP es decir Estadio II pre plus, Estadio III sin y con plus comparado con el grupo A, (58% vs. 79%, $P=0.193$). La comparación entre grupos no fue diferente en: porcentaje de niños con tratamiento quirúrgico para ROP, leche de la propia madre, si presentó síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis, hemorragia intraventricular, gravedad (CRIB), ácidos grasos tisulares y aportados por vía

enteral y parenteral, duración de saturación de oxígeno $\geq 95\%$, ventilación mecánica, días de administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), número de eventos de apnea y de transfusiones. Después de ajustar potenciales confusores como la edad gestacional y peso al nacimiento, presencia de síndrome de dificultad respiratoria, duración de administración de antiinflamatorios no esteroideos y de presentar saturación tisular de oxígeno mayor a 95%, si recibió leche de la propia madre, contenido tisular de DHA, número de eventos de apnea y dosis acumulada de esteroide el análisis de regresión logística mostró que el efecto del tratamiento no alcanzó una significancia estadística; sin embargo, el OR ajustado del tratamiento sigue la dirección de nuestra hipótesis hacia un efecto protector. Las variables en este modelo predicen el 44.8% de la variabilidad en el desarrollo de ROP. Al analizar los estadios más graves de ROP ajustando por las mismas confusoras se encontró que el grupo A presenta una probabilidad de desarrollar ROP 3 con ó sin plus de 0.051, con significancia estadística limítrofe ($p = 0.056$), con una pseudo R^2 de Nagelkerke de 0.615, sugiriendo una reducción del 5% en la presencia de ROP 3 con o sin plus en grupo A.

Conclusión: Los resultados preliminares sugieren que la intervención podría tener un efecto profiláctico en el desarrollo de ROP ESTADIO 3 CON O SIN PLUS.

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición de la Retinopatía del Prematuro

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una vasculopatía proliferativa de la retina la cual consiste en la interrupción de la vasculogénesis normal y formación de neovasos. Se presenta en cerca del 30% de los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 gramos siendo una causa importante de ceguera a nivel mundial¹. Fue descrita en 1942 por Terry como una fibroplasia retrolental con la implicación del uso de oxígeno como agente negativo². En 1951 Heath la nombró como retinopatía del prematuro³. La identificación temprana del daño retiniano así como la instauración de un tratamiento apropiado oportuno previene la aparición de ceguera y le ofrece un mejor desarrollo global.

1.1.1 Epidemiología de la Retinopatía del Prematuro

La retinopatía del prematuro (ROP) es una de las principales causas de ceguera en los recién nacidos en el mundo y con el aumento en la sobrevivencia de los aquellos pretermino, más niños están en riesgo de desarrollarla; esta entidad representa una de las complicaciones más graves de aquellos recién nacidos con peso menor a 1500grs y menores de 32 semanas. En el año 2001 Gilbert y cols estimaron que cerca de 50,000 niños en el mundo presentan ROP relacionando con ceguera y aproximadamente el 50% de estos se encontraban en Latinoamérica, lo cual es alarmante⁴. En el año 2010 de acuerdo a Fielder y cols se reportó que cerca de 184 700 recién nacidos pretermino desarrollaron algún tipo de ROP en el mundo⁵.

La incidencia y prevalencia de la enfermedad difieren en cada país, esto de acuerdo a las condiciones socioeconómicas de cada región. En Suiza se reporta una prevalencia de 72.7% en menores de 27 semanas de gestación mientras que España cuenta con una incidencia global de 32.1 en prematuros de 29.6 semanas. En el año 2009 en América Latina, se reportó una prevalencia del 33-37% en los menores de 28 semanas de gestación (SDG), y para el 2011, la cifra se modificó de entre 6.6% a 82% con cualquier tipo de ROP. La ROP severa se ha documentado con prevalencias más bajas que van del 1.2% a 23.8%^{6,7}. En el 2015 se reportó en África del Sur una incidencia de

21.8% para cualquier tipo de ROP, con 4.4% para ROP severa, reportando la mayor incidencia (75%) en menores de 1000grs de acuerdo al estudio de van der Merwe y cols.

En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos <32 SDG tienen una amplia variación de acuerdo a las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8%⁸. En el Hospital CMN Siglo XXI se reportó una incidencia en el año 2012 de 39.9%, con mayor frecuencia en aquellos menores de 1500grs y en el 2013 en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3 del CMN La Raza se reportó una incidencia de 7.5%⁹.

1.1.2 Fisiopatología de la Retinopatía del Prematuro

Las bases fundamentales de esta enfermedad se encuentran en el nacimiento prematuro que resulta en una vascularización incompleta de la retina con una correlación sorprendente entre la extensión de la retina vascularizada y la edad gestacional al nacer. Esta condición produce un patrón de formación de vasos retinianos notablemente impredecible: como detención, reinicio, e incluso inversión con el acompañamiento de la gliosis provocando la tracción vítreo-retiniana e incluso el desprendimiento de retina¹¹.

La patogénesis de la ROP se encuentra íntimamente relacionada con la interrupción del patrón normal de los vasos retinianos. En útero el desarrollo de la vasculatura retiniana comienza durante la semana 16 de gestación con las células mesodérmicas sometidas a la vasculogénesis centrífuga del nervio óptico a la ora serrata nasal en el octavo mes de gestación y a la ora serrata temporal uno o dos meses después. Este desarrollo vascular es producto de una interacción de astrocitos y factores de gradientes tróficos establecidos por la glía y células ganglionares retinianas (RGCs) con la producción del desarrollo vascular¹¹.

Durante el segundo trimestre de gestación el ambiente intrauterino hipóxico y el incremento de la actividad metabólica acompañando la diferenciación neuronal retiniana resulta en una elevación de los factores de crecimiento vasogénicos siendo más notable los RGCs y el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF). Estas proteínas inducen la vasculogénesis durante la cual los angioblastos circulantes forman la vasculatura yuxtapapilar retiniana. La mayoría del desarrollo vascular retiniano continúa durante el tercer trimestre por la angiogénesis, caracterizado por VEGF reducido, así

como la migración y proliferación de células endoteliales y murales para generar vasos sanguíneos. Específicamente los RGC migran radialmente desde el nervio óptico hasta la ora serrata y expresa cantidades variables de VEGF encontrado gradientes de hipoxia tisular¹¹. El VEGF es secretado por células de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia; existe otro factor el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) el cual es principalmente de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) pero, a diferencia del anterior, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.

Cuando el niño nace de forma prematura se encuentra en un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino, acentuado en muchas ocasiones por el aporte extra de oxígeno por su inmadurez pulmonar. Debido a este ambiente hiperóxico cesa la producción del VEGF, ya que este factor se secreta en respuesta a la hipoxia. Por otro lado, también disminuyen los niveles de IGF-1, dado que su aporte era exógeno. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se obliteren¹².

En estudios recientes se ha postulado que la vascularización de la retina se realiza en 2 fases: fase I llamada vaso-obliteración o vasculogénesis incompleta y resulta al menos de dos consecuencias anormales del nacimiento prematuro; primero la placenta produce niveles IGF-1 que juegan un papel importante en la vascularización de los vasos retinianos los cuales se encuentra reducidos y segundo la relativa hiperoxia extrauterina disminuye los niveles de VEGF durante la semana 22 a 30 de gestación. La avascularidad retineana subsiguiente y la isquemia en combinación con la demanda metabólica cada vez más elevada de la retina en desarrollo (no vascularizado) produce hipoxia tisular, que a su vez acciona las neuronas y astrocitos para producir finalmente los niveles supranormales de factores angiogénicos, tales como VEGF y eritropoyetina^{13,14}. Esto culmina en la fase II de la ROP o fase proliferativa la cual inicia alrededor de las semanas 32 a 34 de gestación y se encuentra caracterizada por una neovascularización patológica en la cual el crecimiento de los vasos se encuentra en una dirección irregular (crecimiento de vasos aberrantes dentro del vítreo) encontrando un crecimiento excesivo de vasos. Esta fase bifásica de la retinopatía ayuda a explicar la localización y estadios de la enfermedad.

1.1.3 Clasificación de la Retinopatía del Prematuro

La clasificación de la ROP fue un consenso Internacional de un grupo de expertos modificada en el 2003 y publicada en el 2005 basada en las características observadas en la descripción de la ROP, que incluye:

1. Localización de la retina
2. La extensión de la enfermedad que es registrada como horarios de un reloj o sector de 30 grados.
3. El estadio o gravedad de la ROP en la unión de la retina vascular y avascular
4. La presencia o ausencia de dilatación y tortuosidad de vasos del polo posterior (enfermedad plus)

La clasificación se describe a continuación:

Cuadro I Clasificación Internacional (Comité Internacional para la Clasificación de la Retinopatía del Prematuro ICROP)^{15,59}

Cuadro 1. Zonas afectadas y extensiones horarias

Zona	Descripción
Zona I	En el centro de la papila, su radio es del doble de la distancia entre papila y mácula.
Zona II	Desde zona 1 Hasta la ora serrata en el lado nasal y entre ecuador y ora serrata en lado temporal.
Zona III	Espacio semilunar restante por fuera de zona II

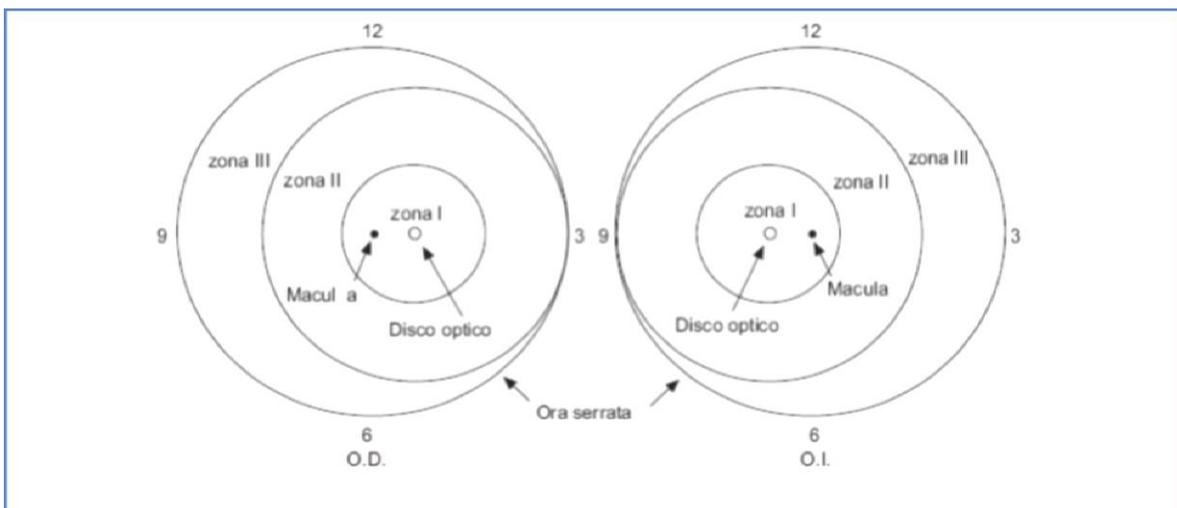


Figura 1. Clasificación de la enfermedad por zonas afectadas y extensiones horarias

Cuadro 2. Clasificación por estadios de la enfermedad

Estadio	Descripción
Estadio 1	Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular. Histológicamente: shunts arterio-venosos
Estadio 2	Cresta borde: línea de demarcación del estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina
Estadio 3	Crecimiento de tejido vascular (neovasos) hacia el espacio vítreo.
Estadio 4	Desprendimiento de retina parcial: <ul style="list-style-type: none"> • 4a: mácula aplicada • 4b mácula desprendida
Estadio 5	Desprendimiento total de la retina.
Enfermedad plus	Moderada tortuosidad, mínima dilatación en menor o igual a una enfermedad plus.
Enfermedad plus	Término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía.
Enfermedad umbral	Existencia de cinco sectores horarios continuos u ocho acumulativos con un estadio 3 plus en la zona I ó II.
Enfermedad umbral pre	La existencia de tres horarios continuos u cinco discontinuos de estadio 2 o 3 con enfermedad plus en zona II o cualquier grado de retinopatía en zona I.
Enfermedad umbral tipo 1 pre	Zona I cualquier estadio ROP con plus, zona I estadio 3 con o sin plus, zona II estadio 2 o 3.
Enfermedad umbral tipo 2 pre	Zona I estadio I o 2 de ROP sin enfermedad plus, zona II estadio 3 sin enfermedad plus.
Enfermedad agresiva	De localización posterior y progreso rápido hasta un estadio 5. La localización más frecuente es en la zona I, menos en la zona II. Importante dilatación y tortuosidad en los cuatro cuadrantes que progresan y prominencia de enfermedad plus. Puede existir hemorragia entre la zona vascularizada y no vascularizada.
Inmadurez retiniana	Es la evidencia de zonas retinianas avasculares pero no hay la evidencia de línea de demarcación ni datos de neovascularización.

1.1.4 Factores de riesgo asociados a la Retinopatía del Prematuro

Tres factores de riesgo asociados han demostrado una asociación importante y significativa con el desarrollo de ROP los cuales son: la edad gestacional, el peso bajo al nacer y la exposición a la terapia con oxígeno. Otros factores de riesgo incluyen el uso de ventilación mecánica, sepsis, hemorragia intraventricular, surfactante exógeno, anemia, transfusión sanguínea y eventos de apneas; sin embargo el rol preciso de estos factores de riesgo de manera individual aun no han sido completamente determinados. (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro	
Probados	Ocasionalmente
Edad gestacional Peso al nacimiento Oxigenoterapia	Anemia Hemorragia intraventricular Ductus persistente Síndrome de distrés respiratorio Sepsis Apnea Transfusiones sanguíneas frecuentes Surfactante Nutrición parenteral prolongada Ictericia Sepsis

1.1.5 Diagnóstico de la Retinopatía del Prematuro

El diagnóstico se realiza mediante el examen directo con oftalmoscopio, observando las características descritas en los cuadros 1 y 2. Se recomienda el examen oftalmológico en neonatos con peso al nacimiento $\leq 1500\text{gr}$ y edad gestacional ≤ 30 semanas de gestación, y en algunos recién nacidos seleccionados con peso al nacimiento entre 1500 a 2000grs o edad gestacional $> 30\text{SDG}$ con un curso inestable incluyendo aquellos que requirieron soporte cardiorrespiratorio y que sea considerado por su médico tratante con alto riesgo para el desarrollo de ROP. El diagnóstico de la Retinopatía en el Hospital de Gineco Obstetricia N° 3, del Centro Médico Nacional La Raza se realiza de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica sobre Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro; el estudio se realiza tras una amplia dilatación pupilar y con el uso de espejulo o blefarostato e identador escleral neonatal por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se visualiza toda la retina. Durante la exploración se proporcionan medidas de anidamiento y contención

como uso de paracetamol, colirio anestésico, lubricación de la córnea con suero salino fisiológico, otorgando medidas de bienestar en las 8-12 h subsecuentes y evitando estímulos visuales (luz) con un protector de incubadora La evaluación inicial de la ROP debe basarse en la edad postmenstrual del recién nacido, tal como se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Tiempo para la primera evaluación del ojo en el recién nacido basados en la edad gestacional al momento del nacimiento

Edad Gestacional al Nacimiento (semanas)	Edad para la primera examinación (semanas)	
	Edad Postmenstrual	Edad Cronológica
22	30-31	8-9
23	30-31	7-8
24	30-31	6-7
25	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

1.1.6 Tratamiento

El tratamiento de la retinopatía del prematuro se orienta hacia la optimización de los resultados visuales a través de la prevención del desprendimiento de retina y maximizar el área viable de la retina. Las indicaciones del tratamiento históricamente se han basado en gran medida en los resultados de dos grandes estudios del Instituto Nacional del Ojo: en el ensayo de la crioterapia para la retinopatía de la prematuridad y el posterior tratamiento precoz de la retinopatía de la prematuridad.

Actualmente, el tratamiento aprobado para la retinopatía del prematuro grave gira en torno a la crioterapia o fotocoagulación con láser de las regiones avasculares de la retina, ambos han demostrado ser exitosos métodos de tratamiento de la Retinopatía del Prematuro, se utilizan para realizar la ablación de la retina avascular anterior a la cresta fibrovascular, existen intervenciones farmacológicas más recientes que han inundado la literatura, las cuales se describen en el cuadro 5.

Cuadro 5. Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro

Tratamiento	Indicación	Mecanismo	Eficacia	Complicaciones
Crioterapia	Tipo 1 ETROP (Zona I, estadio 3 de la enfermedad; Zona I enfermedad plus; Zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus, con pobre visibilidad de fondo)	Crioablación de la retina avascular para reducir la producción intraocular de VEGF	Reducción de 18% de la tasa de ceguera global, reducción del 50% en los resultados estructurales adversos	Miopía, necrosis retiniana, inflamación, perforación esclerótica
Fotocoagulación	Tipo 1 ETROP (Zona I estadio 3; Zona I, enfermedad plus; Zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus)	Ablación con láser de la retina avascular para reducir la producción intraocular de VEGF	Siete veces más propensos a mostrar una agudeza visual de 20/50 o mejor frente a la crioterapia, reducción del 40% en la miopía frente a la crioterapia	Miopía, inflamación, isquemia del segmento anterior, catarata, efusión uveal, quemaduras en la córnea, quemaduras del iris y daño al cuerpo ciliar
Becuzimab intravitreal	Zona I estadio 3 + ROP	Inmunoneutralización de VEGF	Siete veces reducción de la tasa de recurrencia de la ROP frente a la terapia con láser	Endoftalmitis retiniana, desprendimiento de retina, cataratas, uveítis, eventos tromboembólicos sistémicos, deterioro de CNS
Ácidos grasos poliinsaturados	Desconocido	Citoprotección, reducción de la neovascularización	Desconocido	Desconocido
Propranolol sistémico	Zona II o III, Estadios 2 ROP	Reducción de la producción intraocular de beta AR mediado por VEGF	Desconocido	Bradicardia, dislipidemia, Hipotensión, deterioro del CNS

CNS: Sistema nervioso central, ETROP: Tratamiento temprano de la retinopatía del prematuro

Se ha establecido que la isquemia de la retina está acompañada por niveles elevados de inflamación con una hipótesis extensional que al bloquear esta vía se puede atenuar la obliteración de los vasos y la fase neovascular de ROP. En el contexto de la angiogénesis de la retina, el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs) ω -3 y ω -6 juega un papel muy importante¹⁷. La retina requiere ω 3-PUFAs para su estructura y función normal y tiene la concentración más alta de estos ácidos grasos de todos los tejidos corporales¹⁸. El ácido docosahexaenoico (DHA), es un potente ω -3-PUFA implicado en la transducción de señales de los fotorreceptores, en la homeostasis de células endoteliales así como en la neovascularización de la retina y ha demostrado tener efectos antiinflamatorios en modelos experimentales. Las funciones biológicas y los requerimientos nutricionales de este ácido graso han llamado poderosamente la atención en los últimos 10 ó 15 años, debido al particular rol que tiene el DHA en el desarrollo y función del sistema nervioso y en el órgano visual del feto y el recién nacido¹⁸.

1.2 Ácidos grasos poliinsaturados y Ácido Docosahexanoico (DHA)

Los ácidos grasos poliinsaturados; se caracterizan por contener al menos una doble ligadura a partir del tercer carbono para la familia n-3 o del sexto carbono para la familia n-6, contando desde el grupo amino terminal de la cadena hidrocarbonada. El ácido linoleico (LA) y el ácido alfa-linolénico (ALA) son considerados como ácidos grasos indispensables (AGI), debido a que las células de los mamíferos son incapaces de sintetizarlos por la ausencia de las desaturasas Δ -15 y Δ -12, por lo que el ALA y LA deben obtenerse de fuentes externas, ya sea de la dieta o de suplementos¹⁹.

El ALA y LA son los precursores de otros ácidos grasos de las familias n-3 y n-6, respectivamente, los cuales son convertidos en sus metabolitos de cadena larga a través de la elongación y desaturación; estos metabolitos son llamados colectivamente ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (*Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids*, LC-PUFA). Se caracterizan por contener 20 átomos de carbono y al menos 3 dobles ligaduras. El principal LC-PUFA derivado del LA es el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6); el cual predomina en las membranas celulares de los mamíferos y en la leche humana. Por otro lado, los productos derivados del ALA son el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3), el ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3)¹⁹.

1.2.1 Actividad enzimática de elongasas y desaturasas del prematuro

Los precursores de ambas familias compiten como sustratos por las mismas elongasas (Elov- 2 y Elov-5) y desaturasas(Δ -5 y Δ -6, también llamadas FADS 1 y FADS 2, respectivamente) para la síntesis de los LC-PUFA.^{1,2} Sin embargo, las desaturasas tienen mayor afinidad enzimática por los ácidos grasos omega 3; le siguen en preferencia los omega 6. Cuando hay deficiencia de ambos ácidos grasos (ALA y LA) utilizan al ácido oleico, precursor de la familia omega. Aunque los neonatos poseen la capacidad de elongar y desaturar a los precursores de ambas familias de ácidos grasos a edades tan tempranas (desde las 28 semanas de gestación), esta conversión a LC-PUFA es bastante limitada¹⁹.

1.2.2 Fuentes de Ácido docosahexaenoico

Durante la gestación el feto recibe un aporte continuo de todos los nutrimentos a través de la placenta (incluyendo LC-PUFA) por lo que su aporte depende de la dieta, de las reservas en el tejido adiposo y de la síntesis materna. Pero es en el tercer trimestre del embarazo donde existe una transferencia masiva de ácidos grasos poliinsaturados (LC-PUFA) de la madre al feto; sin embargo esta transferencia se interrumpe en los recién nacidos pretermino llevando a una deficiencia diaria importante, como se muestra en las figuras 2 y 3^{20,21}.

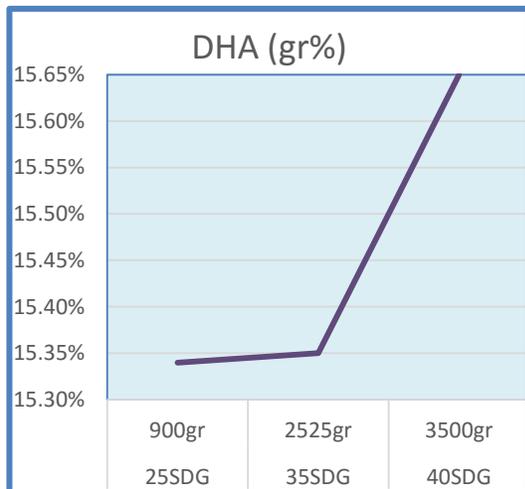


Figura 2. Reservas DHA durante la gestación

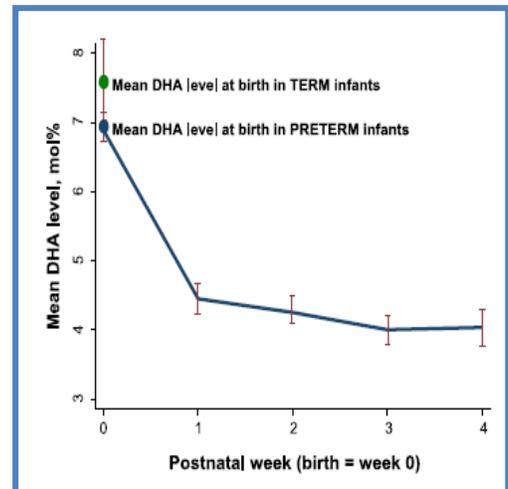


Figura 3. Reservas DHA postnatal

Los niños recién nacidos pretermino tienen un especial riesgo de tener insuficientes niveles de DHA ya que no tienen el beneficio de llegar al tercer trimestre del embarazo donde se alcanzan los mayores niveles de lípidos en la madre. Además los recién nacidos pretermino tienen una habilidad limitada para sintetizar DHA de su precursor el ácido alfa linoleico²². La única fuente de DHA después del nacimiento para los recién nacidos prematuros es la leche materna o fórmula enriquecida con DHA. Sin embargo, dentro de las primeras 2 a 3 semanas de vida, las principales fuentes de lípidos para la mayoría de los neonatos prematuros entregados son emulsiones lipídicas, administrados como componentes de la nutrición parenteral total. En consecuencia, el suministro de DHA se interrumpe durante un período de tiempo relativamente largo, que depende ya sea de la inmadurez de los niños o de la incidencia de complicaciones de la alimentación.

El DHA es el ácido graso predominante en los fosfolípidos de membranas de las neuronas en la corteza cerebral y de los fotorreceptores de la retina. Su acreción durante la vida fetal se da durante el periodo de génesis y diferenciación neuronal, aproximadamente a partir del sexto mes de gestación, así como en el desarrollo de las sinaptogénesis y mielinización intensa durante el periodo posnatal temprano, que continúa durante los primeros dos años de vida. El AA y el DHA aumentan casi 30 veces en la zona frontal del cerebro humano durante la vida fetal y los primeros 6 meses de vida posnatal. Por lo anterior, el DHA se asocia a estructuras cerebrales, que son de gran importancia en el desarrollo de funciones cognitivas y en la función visual²².

El DHA es un componente esencial en la estructura de las membranas retinianas, siendo este el ácido graso que se encuentra en mayor cantidad en la estructura de los lípidos de los fotorreceptores de la retina. Las propiedades biofísicas y bioquímicas del DHA afecta las funciones de la membrana alterando la permeabilidad, fluidez, grosor, las propiedades líquidas de los lípidos así como la activación de las proteínas en las membranas¹⁸.

Además de la función de IGF-1 y VEGF en el desarrollo de la retinopatía del prematuro, más recientemente, el papel de los ácidos grasos omega-6-poliinsaturados y omega 3 en la angiogénesis ha sido punto de estudio en los últimos años. El principal PUFA retiniano es el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico; ambos se

encuentran en las membranas celulares de fosfolípidos a nivel neural y vascular. El DHA ha demostrado ser particularmente importante en el desarrollo cerebral fetal así como agudeza visual en los niños²³.

1.2.3 Mecanismos moleculares de acción antiinflamatoria del DHA.

Los LC-PUFAs han demostrado ampliamente los efectos antiangiogénicos, anti vasoproliferativos y neuroprotectivos en los procesos implicados en la enfermedad proliferativa y degenerativa de la retina. Estos ácidos grasos operan gracias a sistemas complejos de los cuales incluyen ecosanoides, factores angiogénicos, matrices de metaloproteínas, especies reactivas de oxígeno, nucleótidos cíclicos, y neuromoduladores, citoquina proinflamatorias e inmunorreguladoras, y fosfolípidos inflamatorios¹⁸. El DHA tiene efectos beneficiosos en la respuesta local y sistémica gracias a que:

1. Actúa como ligando para factores de transcripción como los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR α , γ) que inhibe la traslocación local de κB (NF κB) responsable de activar genes para la expresión y síntesis de moléculas proinflamatorias como citocinas y COX-2¹⁸.
2. Otro mecanismo es el implicado en la inflamación por el que el DHA y el EPA actúan como sustratos para la síntesis de eicosanoides de serie 3 y 5, a quienes se les atribuye, en términos generales, una menor potencia biológica para inducir la vasoconstricción, broncoconstricción, quimiotaxis plaquetaria y dolor que aquellos derivados del AA de serie 2 y 4, respectivamente.
3. El DHA y EPA también son sustratos para la síntesis de resolvinas y protectinas que modulan la magnitud de la respuesta inflamatoria y favorecen el proceso de resolución de la inflamación.
4. En modelos animales con ratones se determinó otro efecto benéfico de los PUFAs n-3 mediados a través de la enzima lipooxigenasa 5, la cual agrega un grupo hidroxilo a DHA para producir 4-hidroxilo DHA la cual inhibe directamente la

angiogénesis activando un factor nuclear el receptor activador proliferador de peroxisoma γ (PPAR γ)²⁴.

1.3 Estudios del efecto de la administración de DHA en la Retinopatía del Prematuro

1.3.1 Modelos experimentales

Un estudio en ratones utilizó concentraciones hasta de 2% de DHA y EPA así como de AA, del total de los ácidos grasos para evaluar los efectos en la ROP logrando identificar la participación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el aumento de la angiogénesis. Un grupo de ratones tenía la capacidad de sintetizar el DHA por una modificación genética y el otro grupo recibió una dieta normal, pero baja en DHA, observaron que en el grupo con modificación genética aumento la producción de resolvina D1 y neuroprotetina D1, concluyendo que los LC-PUFA ω -3 podrían ofrecer protección contra la ROP a través de la reducción de TNF- α ²⁵.

En ratas se reportó que el DHA interviene a través de la generación de metabolitos activos como los docosanoídes, resolvina D1 y protectina D1, los cuales reducen la neovascularización patológica mediante una mayor regeneración de los vasos después de la pérdida y lesión vascular, mejorando la recuperación de la fase I de ROP, así como inhibiendo directamente la proliferación neovascular en la fase II²⁶.

1.3.2 Estudios de intervención con DHA en la retinopatía del prematuro

Pawlik Dy cols., realizaron el primer estudio de retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1250g al nacer, donde comparó los resultados de la eficacia y seguridad de una emulsión intravenosa con aceite de pescado, (la cual contenía 1.4 mg/kg/día de DHA + EPA con aceite de soya), con un grupo control que recibió clinoleic que contenía aceite de oliva y ácidos grasos de cadena media (sin DHA ni EPA); ambas emulsiones se administraron desde el primer día de vida. Los autores encontraron que los niños del grupo de intervención con aceite de pescado, mostraron una baja probabilidad para requerir terapia con láser, pero la diferencia en los eventos de retinopatía no alcanzó la significancia estadística y no reportaron los estadios de gravedad de la retinopatía por grupo de intervención²⁷.

Otro estudio realizado por Beken S y cols., fue un ensayo clínico en el que también se evaluó la retinopatía del prematuro y la seguridad de la administración de una emulsión con aceite de pescado (SMOFlipid 20%) con una dosis de 20 a 60 mg/kg/día de DHA + 30 a 90 mg/kg/día de EPA comparada con intralipid al 20% que recibió el grupo control, ambas se administraron por nutrición parenteral desde el primer día de vida durante 14 días. El grupo con SMOFlipid desarrolló ROP en 5% de los pacientes comparado con el grupo que recibió intralipid, quienes desarrollaron un 32.5% de ROP; después de ajustar por potenciales confusores como edad gestacional, SDR, sepsis, enterocolitis necrosante, número de eventos de hiperglucemia, número de transfusiones, duración de la administración de oxígeno y el tipo de la emulsión parenteral, la disminución del riesgo de desarrollar ROP se mantuvo significativo (OR ajustado= 0.76, IC95% (0.06-0.911, P=0.04)²⁸.

1.3.3 Estudios sobre seguridad de la administración de DHA en neonatos

De acuerdo a la Food and Drugs administration (FDA) el DHA es considerado como GRAS, esto de acuerdo a sus siglas en ingles Generally Recognized As Safe en dosis de hasta 1.25% para uso de fórmulas lácteas.

Existen estudios previos que no muestran efectos adversos al usar concentraciones de DHA al 1% o mayores, uno de ellos es el estudio de Smithers y cols., en el cual se administraron concentraciones mayores a 1% de DHA a recién nacido pretermino alimentados al seno materno a través de la ingesta indirecta de las madres de capsula de aceite de oliva enriquecidas con DHA sin reportar efectos adversos²⁹.

Estudios *in vitro* mostraron que las ciclooxigenasas median la generación de tromboxano A2 desde el ácido araquidónico (AA, un ácido graso omega 6) en las plaquetas, por lo que juega un rol importante en la coagulación. En adultos, el consumo de dietas ricas en aceite de pescado puede reducir la agregación plaquetaria a través de la reducción del AA en plaquetas, y a través de la generación de tromboxano A3 derivado del ácido eicosapentaenoico (EPA), que es un agregador plaquetario menos potente, por lo que esta alteración se relaciona directamente con el EPA³⁰.

El 1% de DHA del total de ácidos grasos se considera una dosis alta fisiológica, ya que se ha reportado que la leche de mujeres japonesas contiene en promedio 1.0% de sus ácidos grasos como DHA, mientras que en mujeres de la etnia Inuit Esquimal tiene un promedio de 1.4% de DHA³¹. El 1% de los ácidos grasos totales corresponde a una dosis de entre 75 ó 90 mg/kg/día, considerando un contenido de 3 ó 5 g/dL de lípidos en la leche humana, con una ingestión de 180 mL/kg/día, volumen que alcanzan los niños pretérmino cuando presentan una tolerancia enteral completa.

En resumen, el DHA tiene propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas que podrían reducir el desarrollo de ROP. Sin embargo, los estudios que lo han administrado para este propósito tienen tamaños de muestra limitados, detallan escasamente los estadios de severidad de la ROP y han utilizado la vía parenteral que se asocia a otras complicaciones en el RN pretérmino como sepsis y colestasis, por lo que la administración de DHA por vía enteral podría prevenir la ROP y reducir las comorbilidades asociadas a la vía parenteral.

2. JUSTIFICACIÓN.

La retinopatía del prematuro hoy en día es una de las complicaciones más graves de aquellos recién nacido pretermino con peso al nacer de 1250 g, en quienes es una de las causas más importantes de ceguera infantil. En el año 2001, la OMS se estimó que cerca de 50,000 niños en el mundo presentaron ceguera relacionada a ROP y aproximadamente el 50% de estos casos se encuentran en Latinoamérica⁴. En el año 2005 México se integró al programa VISION 2020, implementado a partir del año 2001, en el cual se estableció el objetivo de disminuir en un 50% los casos prevenibles de ceguera para el año 2020, entre los que destaca la ROP⁴.

La prevalencia reportada depende del lugar donde se realiza la detección oportuna, por ejemplo, en 2009 Suiza reportó un 72.7% de ROP en menores de 27 semanas de gestación al nacer (SDG), España reportó 32.1% en menores de 29.6 SDG, mientras que en América Latina fue de 33-37% en los menores de 28 SDG. Sin embargo, en el 2011, la cifra aumentó hasta un 82% de pacientes con cualquier tipo de ROP. La ROP severa se ha documentado con prevalencias más bajas que van del 1.2% a 23.8%^{6,7}.

En México la ROP es la primera causa prevenible de ceguera en recién nacidos con edad gestacional al nacer < 32 SDG y varía de acuerdo a las diferentes instituciones de 10.6 a 45.8%⁸. En el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el 2007 se evaluó a 5,010 neonatos pretérmino, de ellos se exploró fondo de ojo a 299 (5.9%) con factores de riesgo asociados para ROP, encontrando que 37(12.4%) presentaron alguna etapa de ROP, 12 en estadio I, 11 en estadio II, 13 en estadio III, ninguno en estadio IV y uno en estadio V y en el año 2013 se encontró una incidencia de 7.57%¹⁵.

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la ROP, por lo que se recomienda implementar medidas preventivas para disminuir el desarrollo de ROP, que secundariamente podrían disminuir la ceguera. Una de las estrategias de prevención en estudio es el uso de DHA, que ha demostrado reducir la inflamación, proliferación y obliteración de los vasos sanguíneos retinianos. Esta intervención podría prevenir o reducir la ROP, y en consecuencia, la debilidad visual o incluso la ceguera, lo que podría resultar en menores costos de atención por aplicación de medicamentos o cirugías.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad cada día más común debido a la sobrevida de un mayor número de niños pretérmino, y es una de las patologías de mayor impacto debido a sus complicaciones como la debilidad visual, estrabismo, siendo la ceguera la complicación más grave.

El DHA es un ácido graso poliinsaturado el cual posee efectos anti-inflamatorios, anti-angiogénico y con ello favorece la disminución de la formación de neovascularización y de obliteración, con lo que puede disminuir el riesgo de ROP. A nuestro conocimiento se han realizado 2 estudios donde administraron DHA emulsiones lipídicas en recién nacidos prematuros donde mostraron una reducción de ROP y del uso de cirugía láser. Sin embargo, estos estudios administraron el DHA por vía parenteral. La administración enteral podría disminuir las complicaciones relacionados a la vía parenteral, tales como la colestasis y la sepsis, además de ser una intervención que puede ser manejado por personal de enfermería y una intervención de menor costo. Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿El grupo de neonatos que reciben ácido docosahexaenoico (DHA) por vía enteral tendrá menos frecuencia de retinopatía del prematuro comparado con un grupo de neonatos que reciba aceite de girasol?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

- Determinar el efecto de la administración enteral de DHA sobre el desarrollo de ROP en neonatos pretérmino durante su estancia hospitalaria.

5.2 Objetivos Específicos

- Comparar la incidencia de eventos de ROP en neonatos pretérmino que reciban el DHA vía enteral con un grupo que reciba aceite de girasol.
- Determinar el riesgo relativo crudo y la razón de momios (OR) ajustado por confusores en neonatos que reciban el DHA comparados con el grupo que reciba aceite de girasol.

5.3 Objetivos secundarios

- Identificar la incidencia de la Retinopatía en HGO3
- Describir los estadios de la ROP en neonatos pretérmino estratificados por grupo de intervención.

6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis General

Los niños pretérmino que reciben el DHA por vía enteral desarrollaron menor incidencia de retinopatía comparados con los niños que recibieron aceite de girasol.

6.2 Hipótesis Específicas

- Los niños pretérmino que reciben el DHA por vía enteral desarrollaron 20% menos incidencia de retinopatía comparados con los niños que recibieron aceite de girasol.
- La administración enteral de DHA reduce el riesgo de desarrollo de retinopatía comparado con el grupo que recibe aceite de girasol.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño de estudio: Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego.

7.2 Lugar de estudio: Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital Centro Médico Siglo XXI y la captación de pacientes se realizará en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Gineco-Obstetricia No.3, R. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez Centro Médico Nacional La Raza.

7.3 Población de estudio: Neonatos pretérmino con peso menor a 1500 g al nacer que cumplieron con los criterios de selección.

7.4 Grupos de estudio:

1. Grupo de intervención: Neonatos pretérmino que recibieron 75 mg/kg/día de DHA (Life's DHA, marca MartekLifeEnriched, Inc.) por vía enteral en una dosis al día, durante 14 días. Esto equivale a 240 µl/kg en una dosis.
2. Grupo control: Neonatos pretérmino que recibieron aceite de girasol por vía enteral en una dosis 240 µl/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 S.A. de CV., que ya ha sido utilizado en proyectos de nuestra Unidad en niños pretérmino y otros proyectos en niños con cáncer, con distrofia de Duchenne y en adolescentes con obesidad.

Estos grupos se codificaron con A y B para mantener el cegamiento.

7.5 Criterios de selección:

1. Criterios de inclusión
 - Peso al nacer: ≥ 1000 g ≤ 1500 g registrado en la hoja de alumbramiento.
 - Indicación del inicio de la vía enteral a corto plazo por el neonatólogo tratante.
 - Consentimiento informado autorizado por escrito por ambos padres después de explicarles en forma verbal y escrita el objetivo, procedimiento, posibles riesgos y beneficios de la investigación, con la firma de dos testigos.

2. Criterios de exclusión

- Enfermedades inmunosupresoras como Virus de Inmunodeficiencia Humana, ya que la prematurez resulta en la inmadurez del sistema inmune y sumado al VIH expone al niño a un alto riesgo de morir.
- Que la madre planee alimentarlo con su propia leche y esté consumiendo suplementos con n-3
- Patologías que impidan el inicio de la vía enteral a corto plazo como la malformación del tubo digestivo o que requieran de cirugía a corto plazo, ya que incrementa la producción de citocinas inflamatorias.

3. Criterios de eliminación

- Trasladado a otro Hospital fuera del D.F. y que no sea posible la evaluación por el servicio de Oftalmología del Hospital General del CMN La Raza.
- Que los padres decidan que abandone del estudio
- Que inicie tratamiento con algún anticoagulante a dosis de tratamiento antitrombótico, como Heparina o Enoxaparina para evitar agregar riesgos de sangrado.
- Que presente sangrado profuso a cualquier nivel, después de recibir tratamiento con vitamina K
- Presente hemorragia intraventricular mayor a grado II^{33,34,35}.

7.6 Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia, que cumplan los criterios de inclusión.

7.7 Tamaño de muestra: Fue calculado con fórmula para 2 proporciones independientes con Minitab v. 14. Beken y cols., reportaron una incidencia de ROP de 28%, para el grupo control y de 5% para el grupo que recibió en Smoflipid con EPA + DHA. Sin embargo, el presente estudio administró sólo DHA y a una dosis menor, por lo que una $\Delta = 15\%$, $\alpha = 0.05$ (1.645), $\beta = 0.20$ (-0.84), poder de la prueba $(1-\beta) = 80\%$, con un resultado de $n = 128$ sujetos por grupo, pero al ser una población de alto riesgo entonces se calculó un excedente del 20%, dando como resultado una $n = 154$ por grupo^{28, 36}.

N/grupo = Tamaño de la muestra en cada grupo
 $Z\alpha = 0.05 = 1.645$
 $Z\beta = 0.20 = -0.84$
 Poder de la prueba = 80%
 $\pi_1 = 28\%$
 $\pi_2 = 5\%$
 $\Delta = 23\%$

$$N/\text{grupo} = 2 \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 + 2\pi(1-\pi)}{\Delta^2}$$

7.8 Operacionalización de las variables (Cuadro 6)

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidades
Independiente			
Administración de DHA	El DHA es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga de la familia ω -3, de 22 carbonos y 6 insaturaciones ³⁷ .	Administración de 75g/kg/día de DHA (Life's DHA, marca MartekLifeEnriched, Inc.) por vía enteral en una dosis al día por 14 días. equivalente a 240 μ l/kg en una dosis ó administración de un control (aceite de girasol).	Cualitativa nominal 1 = DHA 0 = Control
Dependiente			
Retinopatía del Prematuro	Es una vasculopatía proliferativa de la retina la cual consiste en la interrupción de la vasculogénesis normal y formación de neovasos. Se presenta en cerca del 30% de los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 gramos ^{11,15} .	Se determinó la presencia de ROP bajo oftalmoscopia indirecta y midriasis farmacológica, por una Oftalmólogo experto, las evaluaciones se realizaron partir de semana 4-5 de edad posnatal y de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica vigente (3). En cada revisión se evaluó la zona, estadio de la enfermedad y presencia de plus. Se determinó el grado máximo de retinopatía del prematuro alcanzada por el paciente. La	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1 = Presente Y Cualitativa Ordinal 0 = Sin Retinopatía 1 = ROP estadio 1 2 = ROP estadio 2 3 = ROP estadio 2 pre-plus

		evaluación se realizó de acuerdo a la clasificación que se encuentra en el Anexo 4 .	4 = ROP estadio 3 sin plus 5 = ROP estadio 3 con plus 6 = ROP estadio 4 7 = ROP estadio 5
--	--	---	--

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable y unidades
------------------------------	------------------------------	-----------------------------	------------------------------------

Confusoras

Síndrome de Dificultad Respiratoria	Condición de insuficiencia pulmonar que comienza desde el nacimiento e incrementa su severidad dentro de los primeros días de vida. Se caracteriza por inmadurez del desarrollo anatómico pulmonar del recién nacido prematuro con deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante y se presenta con dificultad respiratoria temprana, acompañada de cianosis, quejido respiratorio, retracción xifoidea y taquipnea. El diagnóstico puede corroborarse mediante radiografía de tórax mostrando la imagen de vidrio despulido, con diferentes grados severidad ^{38,39} . Anexo 5 .	Se determinó en las primeras horas posteriores al nacimiento de acuerdo a la presentación clínica de la enfermedad.	Cualitativa Nominal 0= Ausente 1= Presente
Saturación de oxígeno $\geq 95\%$	Aporte ventilatorio mediante la administración de oxígeno. Existiendo una relación evidentemente fuerte entre la asociación de oxígeno con la ROP. Al parecer una saturación > 95%	Se determinó mediante el porcentaje de saturación reportado a través del uso de oximetría de pulso.	Cualitativa Nominal 0= Ausente 1= Presente Cuantitativa continua

	incrementa el riesgo de ROP ⁴⁰ .		Duración, horas
Duración de apoyo ventilatorio fase III (AMV)	Apoyo dado por una máquina (ventilador) diseñada para administrar una energía capaz de reemplazar o aumentar la función natural del trabajo respiratorio que deberían realizar los músculos respiratorios del paciente.	Se determinó si requirió ventilación mecánica así como la cantidad de horas en exposición, y la concentración de la fracción inspirada de oxígeno que requirió cada paciente.	Dicotómica: Con AMV o sin AMV Cuantitativa continua, Duración, horas
Sepsis	Presencia probable o documentada de infección con datos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) ⁴¹ . Anexo 6 .	Infección sistémica diagnosticada por su médico tratante en base a datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica y/o hemocultivo durante su estancia intrahospitalaria. Cumpliendo los criterios que se especifican en el anexo 3.	Cualitativa nominal 0= Ausente 1= Presente
Hemorragia Intraventricular	Extravasación de sangre dentro del sistema ventricular del cerebro. Su clasificación se encuentra en el Anexo 7 ⁴² .	Se determinó mediante la realización de ultrasonido transfontanelar en la unidad de terapia intensiva neonatal.	Cualitativa nominal 0= Ausente 1= Presente
Apneas	Pausa respiratoria mayor a 20 segundos que se asocia a cianosis, palidez, hipotonía así como bradicardia < 100 latidos por minuto ⁴³ .	Ausencia de la respiración en neonatos, generalmente por inmadurez del sistema nervioso o debilidad de músculos respiratorios.	Cualitativa Nominal 0 = Ausente 1 = Presente Cuantitativa Número de eventos en 24 horas y totales durante su estancia hospitalaria
Transfusiones	Paso de componentes sanguíneos al torrente circulatorio del recién nacido, con la condición de que exista una compatibilidad de grupo y	Se cuantificó si recibió o no y el número de transfusiones durante su estancia hospitalaria.	Cualitativa nominal 0= Ausente 1= Presente Cuantitativa

	Rh ⁴⁴ .		Numero de transfusiones durante su estancia
Gravedad	Índice de riesgo clínico (CRIB) para neonatos pretérmino con peso al nacer menor a 1500 g. Puntuación inicial que se asigna a la severidad clínica en los recién nacidos pretérmino se explica en el anexo 8. Fue diseñada por la Asociación Internacional Neonatal de Reino Unido y es de gran utilidad para valorar el riesgo de mortalidad hospitalaria. Debe ser evaluado dentro de las primeras 12 horas de vida ⁴⁵ (Anexo 8).	Se determinó mediante los criterios de peso al nacimiento, edad gestacional, malformaciones congénitas, máximo exceso de base, fracción inspirada de oxígeno mínima evaluada mediante la suma de la puntuación, en las primeras 12 h de nacimiento y al ingreso al estudio.	Cuantitativa discontinua
Tratamiento	Conjunto de sistemas o regímenes abstractamente ideados por la ciencia para la curación o manejo de cada concreta lesión.	Se vigiló el tipo de tratamiento quirúrgico o intervención para el manejo de la Retinopatía del prematuro teniendo 3 procedimientos la anticoagulación, crioterapia y aplicación de angiogénico.	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1= Presente Cualitativa discontinua
Tipo de leche	Alimentación con leche humana y fórmula para pretérmino proporcionada para la nutrición del neonato	Se midió la cantidad ingerida de leche materna o fórmula para prematuro la concentración, el aporte de ácidos grasos de ambas recibidas durante su estancia hospitalaria	Cualitativa nominal: materna 0 = Ausente 1 = Presente Cualitativa continua: ácidos grasos g/kg/día
Contenido tisular del perfil de ácidos grasos omega 3 y 6	Porcentaje de ácidos grasos que se encuentran en los tejidos y reflejan las reservas tisulares ⁴⁶ .	Se midió el perfil de ácidos grasos, entre ellos el DHA en los eritrocitos basal y al egreso por cromatografía de	Cuantitativa continua g/kg/día

		gases	
Contenido de ácidos grasos en emulsión lipídica de la nutrición parenteral total (NPT)	Porcentaje de ácidos grasos contenidos en la emulsión lipídica administrada al neonato por vía intravenosa ^{19, 47} .	Se midió en base al aporte recibido gramos por kilogramo día	Cuantitativa continua g/kg/día
Uso de antiinflamatorios no esteroideos	Fármaco que ayuda a controlar la respuesta de un proceso inflamatorio inhibiendo la vía de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa.	Se determinó el uso de antiinflamatorios como ibuprofeno, ketorolaco	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1 = Presente
Uso de antiinflamatorios esteroideos	Fármacos que ayudan a controlar la respuesta inflamatoria del organismo evitando inflamación a nivel pulmonar e infeccioso	Se determinó el uso de esteroide previo a la extubación y posterior a la extubación	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1 = Presente

Nombre de la variable

Definición conceptual

Definición operativa

Tipo de variable y unidades

Demográficas

Peso al nacer	Peso en gramos al momento del nacimiento ⁴⁸ .	Se tomó de la historia clínica perinatal. La adecuación del peso será de acuerdo a las tablas de Lubchenco y cols como parte de la medición del estado nutricional del niño en el servicio ⁴⁹ . Se determinará de acuerdo a la siguiente clasificación: <ul style="list-style-type: none"> • Peso adecuado para edad gestacional (PAEG). Peso para edad gestacional entre percentil 10 y 90. Peso bajo para la edad gestacional (PBEG). Peso	Cuantitativa continua En gramos (g) Ordinal: 0= PAEG 1= PBEG
---------------	--	---	--

		menor a la percentila 3.	
Edad gestacional al nacer	Periodo comprendido desde la concepción o fecha de última menstruación (FUM) hasta el nacimiento ^{50,51} .	Edad gestacional valorada por la escala de Ballard (Anexo 9) o por Capurro (Anexo 10) de acuerdo a lo registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Semanas
Edad gestacional corregida al inicio con DHA	La edad cronológica o edad gestacional corregida es el tiempo transcurrido después del nacimiento ⁵⁰ .	Momento o días posteriores la nacimiento en que se inicia la administración de DHA.	Cuantitativa continua Semanas de gestación (SDG)
Sexo	Características fenotípicas que califican al sujeto femenino o masculino	Se tomó de acuerdo a la historia clínica perinatal del paciente y durante la exploración física	Nominal cualitativa 0 = Femenino 1= Masculino
Longitud	Es la medida en centímetros del prematuro al momento del nacimiento desde su extremo cefálico hasta su extremo podálico ⁴⁸ .	La adecuación de la longitud se valorará de acuerdo a las curvas de crecimiento de Lubchenco y colsy como parte de la determinación del estado nutricio del niño ⁴⁹ .	Cuantitativa continua En centímetros cm
Longitud al ingreso del estudio	Es la medida en centímetros del prematuro al momento de iniciar la intervención su extremo cefálico hasta su extremo podálico	La adecuación de la longitud se valorará de acuerdo a las curvas de crecimiento de Lubchenco y colsy como parte de la determinación del estado nutricio del niño y de acuerdo a edad gestacional corregida ⁴⁹ .	Cuantitativa continua En centímetros, cm
Perímetro cefálico	Es la medida del contorno de la cabeza en su parte más grande, de la prominencia occipital a la frontal buscando el perímetro máximo ⁴⁸ .	Primera medida obtenida del perímetro cefálico en el área de tococirugía.	Cuantitativa continua En centímetros, cm

Perímetro cefálico al inicio del estudio	Es la medida del contorno de la cabeza en su parte más grande, de la prominencia occipital a la frontal buscando el perímetro máximo tomada al iniciar la intervención	La adecuación del perímetro cefálico se realizó de acuerdo a las curvas de crecimiento y se valoró de acuerdo a las semanas de edad gestacional corregida.	Cuantitativa continua En centímetros, cm
--	--	--	---

De seguridad

Residuo gástrico	Consiste en el remanente de leche en estómago medido previo a la toma correspondiente.	Si fue $\geq 20\%$ en dos tomas consecutivas, se evaluó el estado clínico del paciente así como sus condiciones abdominales valorando la suspensión de la vía enteral ⁵³ .	Cualitativa nominal 0=Ausencia 1=Presencia
Vómito	Consiste en la expulsión violenta por la boca del contenido gástrico y de las porciones altas del duodeno provocada por un aumento de la actividad motora de la pared gastrointestinal y del abdomen ³⁹ .	Se midió de acuerdo a la presencia o ausencia de este así como al número de eventos los cuales se cuantificarán de acuerdo al registro diario de enfermería ⁵² .	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1= Presente
Distensión abdominal	Incremento del perímetro abdominal mayor a 3 cm.	Se midió la circunferencia abdominal a partir de la cicatriz umbilical con cinta métrica a todos los recién nacidos pretermino incluidos en el estudio ⁵² .	Cualitativa nominal 0 = Ausente 1= Presente

7.9 Procedimientos

Aleatorización: La aleatorización se realizó mediante el programa Random Allocation Software, el cual estratificó por bloques asignado aleatoriamente al grupo B y a grupo A, respectivamente.

Cegamiento: Se consideró como doble ciego ya que los participantes (el paciente y el personal del servicio de oftalmología que evalúa la ROP de forma rutinaria) desconocen cuál grupo es el de intervención y cuál es el control.

Control de Calidad de los Datos: Se realizó el escaneo de los resultados de laboratorios, hojas de enfermería, notas médicas diarias de evolución del paciente y evaluación oftalmológica.

Logística del estudio.

Basal:

1. Se contactó a los papás del neonato para explicarles los objetivos, procedimientos, potenciales riesgos y beneficios del estudio y solicitar su consentimiento escrito con 2 testigos (Anexo I).
2. Se solicitó al médico tratante la indicación médica de DHA en el expediente clínico mediante la entrega de nuestra indicación médica que incluye los datos y volumen de dosis de paciente.
3. Muestra de sangre. Una vez conseguido el consentimiento firmado por los papás, se tomó una muestra de sangre de 1.5mL en microtainer lila (EDTA) para separar los eritrocitos, donde se midieron las reservas de ácidos grasos tisulares..
4. Dosis. Se prepararon 14 dosis de acuerdo al peso, iniciando la intervención el día de inicio de la vía enteral, a razón de 240 microlitros por kilo de peso. Se informó a la enfermera que se administrara antes de la primera toma de leche, para que la leche favoreciera el barrido de la dosis completa.
5. Adherencia al tratamiento. Se verificó visualmente la administración de la dosis una vez por día y durante 14 días una vez iniciado el tratamiento
6. Identificación de eventos adversos: Se revisaron todas notas médicas y de enfermería, además preguntar a la enfermera por eventos anormales como aumento anormal de perímetro pre y postprandial, así como reflujo, vómito ó sangrado a cualquier nivel.
7. Tipo de leche. Se registró en el expediente de estudio el tipo de leche que recibió el niño.

8. Expediente. Se registraron diariamente las variables de estudio y se escanearon las hojas de enfermería, laboratorios y reporte de interconsultas para tener un control de calidad de los datos registrados en el expediente.
9. Determinación de Retinopatía. El diagnóstico de retinopatía se realizó por un Médico Oftalmólogo Pediatra. Considerando que nuestros pacientes se encontraban entre la semana 28 a 32 de edad gestacional al nacer, la primera evaluación durante la estancia hospitalaria se realizó lo más cercano a la cuarta y quinta semana de edad posnatal. La evaluación de la retinopatía se realizó de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro vigente¹⁵.

7.10 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21. Se consideró el valor de $P < 0.05$ para determinar la significancia estadística.

- Descriptivo
 - Las variables cualitativas se reportaron en frecuencia y porcentaje.
 - Las variables cuantitativas se reportaron como media y desviación estándar, ó como mediana e intervalo.
- Inferencial
 - Bivariado: Se compararon las frecuencias de retinopatía (todos los grados) entre grupos con Chi Cuadrada ó Prueba Exacta de Fisher, de acuerdo a la frecuencia esperada de la retinopatía. El tamaño del efecto del DHA sobre el desarrollo de la retinopatía y variables de seguridad se expresaron en términos de riesgos entre grupos con su intervalo de confianza al 95%^{56,57}.
 - Multivariado: Se ajustó el efecto del DHA sobre el desarrollo de la retinopatía por las variables confusoras mediante una regresión logística binaria y posteriormente se valoró el efecto de DHA estratificando por grupos de gravedad mediante regresión logística.

Se realizó un análisis de intención a tratar con los pacientes que terminaron el esquema de administración de DHA y que murieron por cualquier otra causa.

Para comparar los eventos adversos, se utilizó Prueba Exacta de Fisher con su intervalo de confianza al 95%.

7.11 Aspectos éticos

Riesgo de la Investigación. Este proyecto se considera como una investigación de riesgo mayor que el mínimo, que son aquéllos en los que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Los investigadores declaramos que se respetar 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 apega a la Ley General de Salud de México en materia de la investigación⁵⁸.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto. Actualmente se considera que la retinopatía del prematuro es una enfermedad progresiva sin tratamiento específico, por lo que el consenso actual es prevenir el desarrollo de la enfermedad. En el año 2001, la OMS publicó el programa Visión 2020, cuyo objetivo es lograr una reducción en un 50% de los casos prevenibles de ceguera para el año 2020, dentro de los cuales se encuentra la ROP y al cual nuestro país se afilió formalmente en el año 2005⁴. Por lo anterior, el presente proyecto podría contribuir a evitar secuelas a largo plazo que afecten la calidad de vida de los derechohabientes con nacimiento pretérmino, y en forma secundaria al empleo de recursos económicos eficiente en las instituciones de salud públicas y a favorecer la reducción a nivel nacional para alcanzar la meta.

Confidencialidad. Se mantuvo la confidencialidad de la información aportada por los padres así como la identidad del paciente identificando cada sujeto en estudio mediante un número de expediente.

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento (Anexo I). Se solicitó el consentimiento informado escrito a los padres, únicamente cuando el neonato cumplía estrictamente con los criterios de inclusión. La invitación a los padres se realizó después de haber verificado correctamente que cumpliera con los criterios de selección con el expediente clínico y con el médico tratante.

Se invitó a los padres del neonato a participar explicándoles que un grupo de pacientes recibirá el DHA más aceite de girasol y otro grupo recibirá sólo el aceite de girasol por la sonda de alimentación, así como el objetivo, los procedimientos, posibles riesgos y beneficios de la administración del DHA enteral, incluyendo la firma y dirección de dos testigos.

Posibles riesgos: Sobre los posibles riesgos de la intervención y que son motivo de suspender la administración de DHA se consideraron la presencia de sangrado profuso a cualquier nivel, la presencia de vómito persistente ó mala tolerancia oral, persistente a pesar del manejo habitual, conteo de plaquetas menor a $80,000/\text{mm}^3$ o una disminución del 50% del conteo de plaquetas del valor más alto registrados los 3 días previos⁴¹.

Los riesgos asociados a la revisión oftalmológica son los relativos a la aplicación de midriáticos como son aumento leve y transitorio de la presión intraocular, ojo rojo, conjuntivitis y alteración en la capacidad visual durante un corto tiempo posterior a su administración. Raramente puede desencadenar crisis aguda de glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con ángulo iridocorneal estrecho. Como resultado de la exploración oftalmológica podría presentarse conjuntivitis, edema transitorio de párpados, desaturación e inestabilidad del paciente durante la revisión. Sin embargo, la estabilidad y desaturación se monitorizó estrechamente en los niños pretérmino, durante las evaluaciones no se presentó ningún evento adverso relacionado con la intervención.

La cantidad de sangre que fue colectada, no puso en riesgo el estado hemodinámico del paciente

Forma de selección de los participantes. El consentimiento informado por escrito se solicitó a los padres sólo si el médico tratante decidiera el inicio a corto plazo de la vía enteral del paciente. Se invitó a los padres a participar en el estudio explicándoles que la participación es voluntaria; también se aclaró que el neonato no continuaría en el estudio si su estabilidad clínica se encontrara en riesgo o si requiriera ayuno prolongado de acuerdo a la evaluación del médico tratante y que el niño podría abandonar el estudio en el momento que los padres así lo decidieran, sin que esto afectara su atención médica.

El diagnóstico de la retinopatía se realizó aproximadamente entre la cuarta y quinta semana post-nacimiento, el tratamiento se otorgó en el IMSS y fue establecido por su médico tratante de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica para Retinopatía del Prematuro vigente, considerando terapia láser transpupilar, crioterapia transescleral de acuerdo al estadio y zona determinados por la oftalmóloga así como aplicación de angiogénico. El procedimiento quirúrgico, se realizó en el Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, siendo la seguridad del paciente una prioridad.

Grupo de monitorización de datos del proyecto. Se invitó a participar a un neonatólogo el cual no fue parte de los colaboradores, con formación estadística y metodológica para realizar la evaluación de efectos adversos.

8. Resultados

Este proyecto aún se encuentra reclutando paciente, motivo por el cual la codificación de los grupos se mantiene cerrada para mantener el cegamiento de la intervención.

Se captaron 182 neonatos pretermino con edad gestacional igual o menor a 32 semanas de gestación (SDG) y con peso mayor a 1000g pero menores o igual a 1500g, de los cuales se excluyeron 102 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, asignándose de manera aleatorizada en dos grupos; 44 neonatos pertenecieron al grupo A y 36 neonatos al grupo B ambos grupos con características demográficas similares, durante el seguimiento se excluyó un paciente del grupo A por presencia de Hemorragia Intraventricular (HIV) GIII y dos del grupo B, uno por ser egresado antes del termino de la intervención y el segundo por retiro de consentimiento informado de los padres.

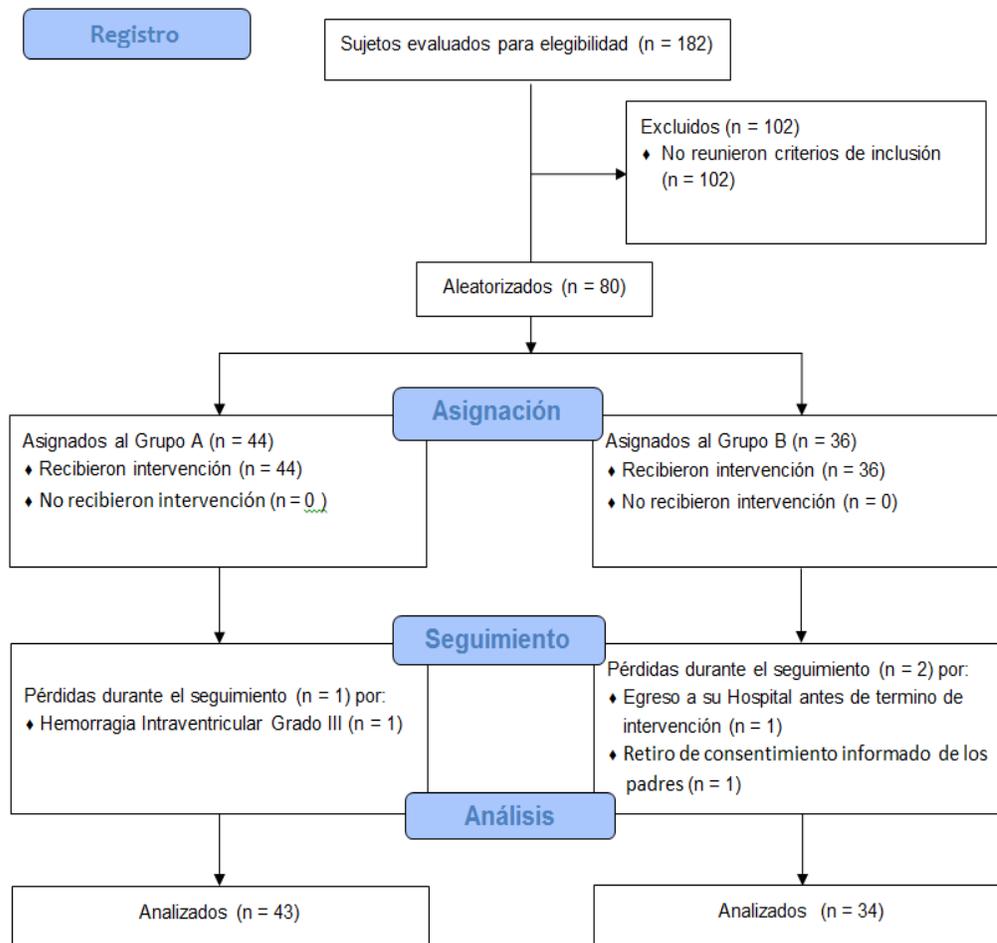


Figura 4. Diagrama de CONSORT para el estudio

8.1 Características de la población

En el cuadro 1 se presentan las características de los 77 niños valorados para el diagnóstico de ROP. Todas las características al nacimiento y al ingreso fueron comparables en ambos grupos, excepto en la edad gestacional al nacer y al ingreso del estudio (**Cuadro 7**).

Cuadro 7. Variables demográficas de neonatos

	GRUPO		Valor de P
	A n = 43	B n = 34	
Al nacer			
Edad gestacional, semanas	29.5 ± 1.5	30.4 ± 1.4	0.014 †
Sexo			
Masculino: Femenino	22:21	18:16	1.000 ‡
Peso, g ^{††}	1286 ± 136	1264 ± 144	0.426 †
Longitud, cm ^{††}	38.3 ± 2.0	38.0 ± 2.4	0.721 †
Perímetro cefálico, cm ^{††}	27.5 ± 1.3	27.7 ± 1.4	0.606 †
APGAR			
Minuto 1 < 7	16 (37)	17 (50)	
≥ 7	27 (63)	17 (50)	0.354 ‡
Minuto 5 < 7	2 (5)	1 (3)	
≥ 7	41 (95)	33 (97)	1.0 ‡
Al ingreso del estudio			
Edad gestacional corregida, semanas,	30.1 ± 1.6	30.7 ± 1.8	0.057 †
Peso, g ^{††}	1149 ± 167	111.2 ± 139	0.361 †
Longitud cm ^{††}	38.2 ± 2.3	38.5 ± 1.9	0.821 †
Perímetro cefálico ^{††}	27.3 ± 1.3	27.2 ± 1.1	0.651 †

Frecuencia (porcentaje %) ^{††} Promedio ± desviación estándar

‡ Comparaciones entre dos grupos con prueba Exacta de Fisher

† Comparaciones entre dos grupo con prueba t de Student

8.2 Covariables o potenciales confusores

Las variables clínicas que podrían inducir o atenuar el desarrollo de la Retinopatía del Prematuro no fueron diferentes entre grupos (cuadro 6). Tampoco fue diferente el aporte de ácidos grasos por vía parenteral y enteral así como el perfil de ácidos grasos tisulares medidos en eritrocitos de los neonatos. (**Cuadro 8**)

Cuadro 8. Variables confusoras:

	GRUPO		Valor de P
	A n = 43	B n = 34	
Síndrome de Dificultad Respiratoria			
Si/No, n (%)	39 (91) / 4 (9)	31 (91) / 3 (9)	1.000‡
Saturación de Oxígeno ≥ 95%			
Si/No, n (%)	40 (93) / 3 (7)	34 (100) / 0 (0)	0.251‡
Duración saturación ≥ 95%, horas	298 [16, 1001]	258 [16, 1369]	0.944 †
Ventilación Mecánica			
Si/No, n (%)	32 (74) / 11 (26)	25 (74) / 9 (26)	1.000‡
Duración ventilación mecánica, horas	96 [8, 571]	120 [1, 1198]	0.994 †
Sepsis			
Si/No, n (%)	40 (93) / 3 (7)	30 (88) / 4 (12)	0.693‡
Hemorragia Intraventricular			
Si/No, n (%)	32 (74) / 11 (26)	29 (85) / 5 (15)	0.273‡
Apneas			
Si/No, n (%)	20 (47) / 23 (53)	13 (38) / 21 (62)	0.496‡
Número de eventos de Apnea durante su hospitalización	3 [1, 11]	6 [1, 16]	0.112 †
Transfusiones, n (%)			
Si/No, n (%)	35 (81) / 8 (19)	31 (91) / 3 (9)	0.329 ‡
Número de transfusiones durante su hospitalización	3.6 [1, 9]	3 [1, 8]	0.386†

Frecuencia (porcentaje)

‡ Prueba Exacta de Fisher

Mediana [mínimo-máximo]

† Prueba U de Mann-Whitney

Cuadro 8. Covariables o potenciales confusores (continuación)

	GRUPO		Valor de P
	A n = 43	B n = 34	
Gravedad escala CRIB	3 [1, 9]	4.0 [1-11]	0.610†
Ingesta de leche materna			
Si/No, n (%)	7 (16) / 36 (84)	3 (9) / 31 (91)	0.498 ‡
Total ml/kg/día	2.3 [0.19, 6.86]	0.40 [0.10, 1.62]	0.117 †
Recibió antiinflamatorios esteroideos			
Si/No, n (%)	13 (30) / 30 (70)	10 (29) / 24 (71)	1.000‡
Total mg	0.80 [0.18, 18]	0.66 [0.06, 9.0]	0.605†
Recibió antiinflamatorios no esteroideos			
Si/No, n (%)	13 (30) / 30 (70)	10 (30) / 24 (70)	1.000‡
Duración, días	3 [1, 8]	3 [1, 17]	0.693†
Recibió tratamiento quirúrgico			
Si/No, n (%)	7 (16) / 36 (84)	3 (9) / 31 (91)	0.498 ‡
Tipo de tratamiento quirúrgico			
Fotocoagulación	4 (57)	2 (67)	
Crioterapia	2 (29)	0 (0)	
Angiogénico	1 (14)	1 (33)	0.530 †
Frecuencia (porcentaje)	Mediana [mínimo-máximo]		
‡ Prueba Exacta de Fisher	† Prueba U de Mann-Whitney		
	‡ Chi cuadrada		

Cuadro 9. Ácidos grasos recibidos en la alimentación y en reservas tisulares

	GRUPO		Valor de P †
	A n = 43	B n = 34	
Ácidos grasos aportados vía parenteral, g/kg/día			
Ácido Linoleico	0.883 ± 0.218	0.981 ± 0.597	0.949
Ácido Oleico	0.400 ± 0.099	0.444 ± 0.270	0.949
Ácido Linolénico	0.133 ± 0.033	0.148 ± 0.090	0.949
Ácido Mirístico	0	0	--
Ácido Araquidónico	0.016 ± 0.004	0.018 ± 0.011	0.949
Ácido Docosahexaenoico	0	0	--
Ácidos grasos aportados vía enteral, g/kg/día			
Ácido Linoleico	3898.6 ± 1467.3	4095.9 ± 1111.3	0.609
Ácido Oléico	0	0	--
Ácido Linolénico	518.6 ± 173	541.4 ± 113.6	0.538
Ácido Mirístico	0	0	--
Ácido Araquidónico	103.3 ± 35.5	107.7 ± 23.8	0.484
Ácido Docosahexaenoico	103.4 ± 34.5	108 ± 23.2	0.531
Ácidos grasos tisulares en eritrocitos, % ácidos grasos totales			
Ácido Linoleico	6.964 ± 4.58	8.372 ± 5.06	0.228
Ácido Oléico	21.246 ± 13.05	24.527 ± 15.96	0.823
Ácido Linolénico	0.482 ± 1.11	0.759 ± 1.29	0.454
Ácido Mirístico	1.362 ± 1.74	1.559 ± 2.47	0.579
Ácido Araquidónico	11.61 ± 7.13	11.53 ± 6.50	0.952
Ácido Docosahexaenoico	2.31 ± 1.28	2.22 ± 1.26	0.814

Promedio ± desviación estándar

† Prueba t de Student

8.3 Efecto del DHA sobre la Retinopatía del Prematuro

El análisis bivariado no mostró diferencia en la presencia o ausencia de Retinopatía del Prematuro entre grupos (CUADRO 5). En forma consistente, el riesgo relativo (RR) no fue significativo: RR= 0.947, con un RR recíproco para el grupo control de 1.05, lo que podría sugerir una reducción de 5% en el desarrollo de ROP grave. Con relación a la gravedad de la retinopatía no hubo diferencia entre los grupos, aunque en ambos grupos más de la mitad de los pacientes no desarrollaron ROP.

Cuadro 10. Efecto del DHA sobre el desarrollo de retinopatía del prematuro

	GRUPO		Valor de P
	A n = 43	B n = 34	
Presentó Retinopatía del			
Prematuro, n (%)	19 (44)	14 (41)	0.487‡
Gravedad de la Retinopatía del			
Prematuro, n (%)			
Sin Retinopatía	24 (56)	20 (59)	
Estadio I	2 (5)	1 (3)	
Estadio II	6 (14)	2 (6)	
Estadio II pre-plus	1 (2)	0	
Estadio III	5 (12)	7 (20)	
Estadio III con plus	5 (11)	4 (12)	
Estadio IV	0	0	
Estadio V	0	0	0.680 †
Estadio más grave de ROP			
Estadio I, Estadio II	8 (42)	3 (21)	
Estadio II pre-plus, Estadio			
III, Estadios III plus	11 (58)	11 (79)	0.193‡

Frecuencia (porcentaje)

‡ Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher

† Comparaciones con Chi cuadrada

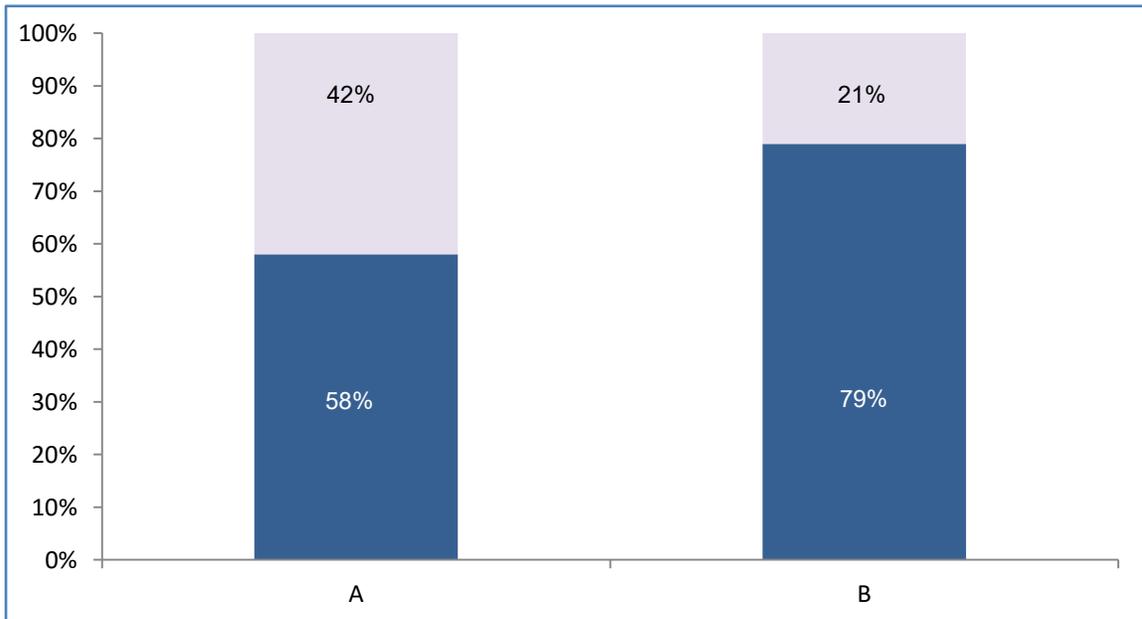


Figura 5. Estadios más graves de la Retinopatía del Prematuro en neonatos estudiados

8.4 Modelos de Regresión Logística

El análisis del efecto del tratamiento ajustado por las variables confusoras se realizó mediante modelos de regresión logística binaria. En el modelo donde se evaluó la presencia o ausencia de retinopatía del prematuro, se observó que el efecto del tratamiento no alcanzó una significancia estadística; sin embargo, el OR ajustado del tratamiento sigue la dirección de nuestra hipótesis hacia un efecto protector, por lo que después de ajustar por la edad gestacional y peso al nacimiento, presencia de síndrome de dificultad respiratoria, duración de administración de antiinflamatorios no esteroideos y de presentar saturación tisular de oxígeno mayor a 95%, si recibió leche de la propia madre, contenido tisular de DHA, número de eventos de apnea y dosis acumulada de esteroide. Las variables que se incluyeron en el modelo predicen el 44.8% de la variabilidad en el desarrollo de ROP (**Cuadro 11**). Sin embargo, cuando analizamos los estadios más graves de ROP en la muestra estudiada, ajustando por los mismos factores confusores, encontramos que el grupo A presenta una probabilidad de desarrollar ROP3 con ó sin plus de 0.051, con significancia estadística limítrofe ($p= 0.056$), con una pseudo R^2 de Nagelkerke de 0.615, que indica que las variables incluidas en el modelo nos explican el 61.5% de la variabilidad en el desarrollo de la ROP 3 con o sin plus (**cuadro 12**). Estos resultados sugieren que la probabilidad de desarrollo de ROP 3 en el grupo A se redujo en el 5% para la gravedad para los Estadios 3 sin y con plus, después de ajustar por confusores.

Cuadro 11. Modelo de regresión logística para evaluar el efecto de la administración enteral de DHA sobre la Retinopatía del Prematuro.

Variable	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Grupo A*	0.756	0.198	2.883	0.683
Síndrome de Dificultad Respiratoria, Número de eventos de apnea	325.965	0.000	5851680723	0.497
Duración Saturación \geq 95%, horas	1.080	0.884	1.320	0.452
Edad gestacional al Nacimiento, semanas	0.998	0.995	1.002	0.335
Peso al Nacimiento, g	0.716	0.422	1.215	0.215
Días de antiinflamatorios no esteroideos	0.996	0.991	1.002	0.204
Dosis acumulada esteroide mg/kg/día	1.119	0.799	1.567	0.512
Recibió Leche Materna	8.710	0.718	105.692	0.089
Ácido Docosahexaenoico tisular basal,% ácidos grasos totales	0.977	0.161	5.952	0.980
	1.145	0.711	1.843	0.577
				0.448 ¶

OR: Razón de momios ajustado
IC Intervalo de confianza 95%P

¶ R² Nagerkerke
*Comparado con grupo B

Cuadro 12. Modelo de regresión logística para evaluar el efecto de la administración enteral de DHA sobre los estadios más graves de ROP.

Variable	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Grupo A*	0.051	0.002	1.074	0.056
Síndrome de Dificultad Respiratoria, Número de eventos de apnea	3,640DE+14	0.000	--	0.999
Duración Saturación \geq 95%, horas	0.772	0.515	1.159	0.213
Edad gestacional al Nacimiento, semanas	1.002	0.995	1.009	0.615
Peso al Nacimiento, g	0.793	0.248	2.533	0.696
Días de antiinflamatorios no esteroideos	1.002	0.991	1.013	0.730
Dosis acumulada esteroide mg/kg/día	1.830	0.723	4.630	0.202
Recibió Leche Materna	1.656	0.701	3.915	0.250
Ácido Docosaheptaenoico tisular basal, % ácidos grasos totales	1.208	0.033	44.628	0.918
	0.463	0.115	1.869	0.280
				0.615 ¶

OR: Razón de momios ajustado
IC Intervalo de confianza 95%
¶ R² Nagerkerke
*Comparado con grupo B

8.5 Eventos adversos

Los eventos adversos son aquellos que comprometen la salud del sujeto, muerte o aquel evento que requiera o prolongue la hospitalización del paciente o sujeto en estudio⁴¹. Las variables de seguridad residuo gástrico, vómitos y distensión abdominal analizadas durante la intervención no fueron diferentes entre los grupos (**Cuadro 13**).

Cuadro 13. Variables de seguridad

	GRUPO		Valor de P
	A	B	
	n = 43	n = 34	
Seguridad			
Residuo gástrico			
Si/No, n (%)	12 (30) / 31 (70)	8 (24) / 26 (76)	0.795‡
Número de eventos de Residuo			
Gástrico durante la Intervención	2 [1, 8]	1 [1, 4]	0.310 †
Vómito			
Si/ No, n (%)	1 (2) / 42 (98)	1 (3) / 33 (97)	1.000‡
Distensión abdominal			
Si/No, n (%)	8 (19) / 35 (81)	2 (6) / 32 (94)	0.171‡

Frecuencia (porcentaje)

‡Comparaciones entre grupos con prueba Exacta de Fisher

Mediana [mínimo-máximo]

† Prueba U de Mann-Whitney

8.6 Análisis de intención a tratar

Se presentaron 2 decesos en el grupo A, de los cuales fueron una niña y un niño, ambos con edad de 36.5 SEGC, mientras que en el grupo B no hubo fallecimientos. Los decesos se presentaron a los 32 días y a los 8 días posteriores al término de la intervención, respectivamente. La causa del deceso de ambos pacientes fue por choque séptico y no se relacionó a la intervención. Sin embargo, ambos pacientes fueron valorados para el desarrollo de ROP, por lo que no se consideraron como pérdidas al seguimiento en el diagrama CONSORT (figura 2). En el análisis de intención a tratar, se agregaron 2 pacientes considerados dentro de las pérdidas al seguimiento debidas a la suspensión de la intervención de cada grupo como si hubieran fallecido. El análisis de intención a tratar fue de 4/42 vs 2/34, $p= 0.685$, por lo que no hubo diferencia significativa entre los grupos.

9. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que el tratamiento propuesto tiene un efecto protector para el desarrollo de ROP en aquellos neonatos a los cuales se les administró durante 14 días al inicio de la vía enteral durante su estancia hospitalaria: sin embargo, es probable que se requiera aumentar el tamaño de la muestra de pacientes para determinar adecuadamente si existe un efecto protector del tratamiento propuesto.

Al igual que en estudios previos sobre la Retinopatía del Prematuro las características de nuestra población han sido similares a otros estudios encontrando la mayor frecuencia de esta patología en aquellos recién nacidos pretermino con edad gestacional menor a 32 semanas de gestación con peso menor a 1500grs, sin encontrar distinción en cuanto al sexo.

Existen escasos ensayos clínicos sobre la administración de DHA como tratamiento preventivo de la retinopatía del prematuro. Pawlik y cols, publicaron en el año 2011 el primer estudio en neonatos con peso al nacer menor a 1500 g con características similares a nuestros pacientes. En el estudio de Pawlik se les administraron emulsiones lipídicas de aceite de pescado que contenían DHA y EPA comparados con un grupo control que recibió aceite de girasol con intralipid desde el primer día de vida; ellos

señalaron que a pesar de los efectos benéficos de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 no encontraron disminución en el desarrollo de retinopatía del prematuro pero encontraron disminución el uso de terapia láser. Por otro lado, Beken y cols, reportaron un segundo estudio en el 2013 en neonatos pretérmino a los cuales se les administró emulsiones lipídicas enriquecidas con DHA y EPA desde el primer día de vida comparados con aceite de girasol; en este estudio se demostró un efecto protector para el desarrollo de Retinopatía del prematuro y disminución en el uso de terapia láser.

En cuanto a los presencia de eventos adversos encontrados durante la intervención estos no fueron significativos, tomando en cuenta la presencia de residuo gástrico, vómitos y distensión abdominal. Bernabe y cols, en el 2011 realizaron un ensayo clínico en neonatos de termino sometidos a cirugía cardiovascular a los cuales se les administro 1% de DHA comparado con un grupo control que recibió aceite de girasol ellos no encontraran diferencia en eventos adversos en ambos grupos al valorar sagrado y vómito. Otro estudio multicentrico en neonatos pretermino con peso bajo al nacer a los cuales se les administro DHA y EPA no encontraron diferencia entre grupos.

La Retinopatía del prematuro hoy en día es una complicación del prematuro que aún no tiene un tratamiento eficaz para corregirlo, por lo que la estrategia recomendada a nivel internacional es la prevención. Debido a la mayor sobrevivencia de los neonatos pretermino se presenta con mayor frecuencia, llevando problemas en la agudeza visual hasta la ceguera, discapacidad importante que ha incrementado en las necesidades de atención de tercer nivel en las instituciones de salud. Por lo que es necesario implementar medidas preventivas para el desarrollo de esta patología.

Aunque nuestros resultados no alcanzaron la significancia estadística, probablemente por la falta de tamaño de muestra o por que el efecto de los factores confusores es mayor al de nuestra intervención, los resultados muestran consistencia con los resultados de Pawlik y Beken. Adicionalmente, una de las fortalezas del presente estudio es que describe la gravedad de la ROP al interior de cada tratamiento y utiliza una vía de administración fisiológica que previene las complicaciones relacionadas a la vía de administración parenteral. Por lo que consideramos que es novedoso y factible de aplicarse en nuestra población.

Por otro lado tuvimos limitantes como la falta de muestra y la falta de significancia estadística comentada previamente debido al tamaño de muestra limitado de pacientes, por lo cual recomendamos incrementar el tamaño de la muestra para poder tener una conclusión definitiva, con esta evidencia todavía no es suficiente para aplicar el tratamiento de manera rutinaria sin embargo podemos esperar a que termine la captación de paciente, a que terminen el desarrollo de la retinopatía hasta las 42 semanas y corroborar si hay un efecto protector.

10. CONCLUSIONES

Los resultados preliminares sugieren que la intervención podría tener un efecto profiláctico en el desarrollo de ROP estadio 3 con o sin plus.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Santos E, de la Fuente N. Resultados del tratamiento de la retinopatía del prematuro. *Rev Mex Oftalmol*; Septiembre-Octubre 2004; 78(5):215-218.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; (25):203-4.
3. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1951;(34):1249-125.
4. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020 – the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001; 79(3):227–232.
5. Fielder A, Blencowe H, O'Connor a, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; (100):F179-184.
6. Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch ophthalmol* 2009; (127):1315–1319).
7. Carrion JZ, Borjes Filho JB, Tartarella MB, Zin A and Dorneles I. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1687-95.
8. Orozco-Gomez LP, Ruiz-Morfin I, Lambarry-Arroyo A, Morales-Cruz MV. Prevalencia de retinopatía del prematuro. 12 años de detección en el Centro Medico 20 de Noviembre. *Cir Ciruj* 2006; 743–9.
9. Diaz Vizcarra MJ. Factores de riesgo para la evolución de la Retinopatía del Prematuro a grados que ameritan manejo. [tesis posgrado]. 2012: Hospital Gaudencio González Garza. 2012.
10. Ramírez MA, Villa M, Villanueva D, Murguía T, Saucedo A, Etulain A. Criterios de tamizaje en el examen ocular de prematuros mexicanos con riesgo de desarrollo de ceguera irreversible por retinopatía de la prematurez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65:179–185.
11. Ruwan A, Darius M, Moshfegui MD. Interventions in Retinopathy of Prematurity. *NeoReviews* 2012; 13(8):476-485.
12. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):46-59.

13. Kermorvant E, Sapieha P, Sirinyan M, Beauchamp M, Checchin D, Hardy P, et al. Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2010; 120(1):51–60
14. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(12):5177–5182.
15. Detección Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México: Secretaría; Julio 2015.
16. Hakeem A, Mohamed G, Othman M. Retinopathy of Prematurity: A Study of Prevalence and Risk Factors. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2012; 19(3):289-294.
17. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest*. 2010; 120(9):3022–3032.
18. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005. 24: 87-138.
19. Bernabe M, Villegas R, López M. Ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico en neonatos: ¿el aporte es suficiente para cubrir sus necesidades?. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(5):337-346.
20. Kuipers RS, Luxwolda MF, Offringa PJ, Boersma ER, Dijck-Brouwer DA, Muskiet F. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Elsevier*. 2012; 86(1-2):13-20.
21. Martin CR, DaSilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr* 2011. 159: 743-749.
22. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth: a review. *Placenta*. 2002; 23(suppl A):S28 –S38.
23. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*. 2007; 12(3):207–227.
24. Chew, E. Fatty Acids and Retinopathy. *New England J Med*. 2011; 364(29):1970-1971.

25. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist Ch, et al. Increased dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nature Medicine*. 2007. 13: 868-873.
26. Mena P, Diaz M. Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro. *Arch Argent Pediatr*. 2011. 109: 42-48
27. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil Emulsion Supplementation May Reduce The Risk of Severe Retinopathy in VLBW Infants. *Pediatrics* 2011; 127(2):223-228.
28. Beken S, Dilli D, et, al. The influence of fish-oil lipid emulsion on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. 2014; 90: 27-31.
29. Smithers LG, Collins CT, Simmons LA, et al. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(3):628-636.
30. Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandines, Leukotrienes, Essential Fatty Acids*. 2009. 81: 125-132.
31. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007. 85:1457-1464
32. Millan YK, Hernández-Galván C, Villavicencio-Torres A, et al. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro.
33. Henriksen Ch, Haugholt K, Lindgren M, et al., Improve cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* 2008; 121:1137-1145
34. Vanderhoof J, Gross S, Hegyi T, Clandinin T, Porcelli P, DeCristofaro J, y cols. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(3):318-326.
35. Uauy R, Hoffman DR, Birch E, et al., Safety and efficacy of omega-3 fatty acids in the nutrition of very low birth weight infants: soy oil and marine oil supplementation of formula. *J Pediatr* 1994; 124:612-620
36. Calder PC. Lipid emulsions in parental nutrition of intensive care patients: Current thinking and future directions. *Intensive Care Med*. 2010. 36: 735-749

37. Gil J, Dalmau J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): Funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr.* 2010. 73: 142.e1-142.e8
38. Sweet D, Carnielli V, et,al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update.
39. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. México: Secretaría de Salud; 2009.
40. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad H and Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137 (4): 1-15.
41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Member of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):1-8.
42. Sola. A. Cuidados Neonatales. Descubriendo las necesidades de un recién nacido enfermo. 1ª ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011. Capítulo
43. The Johns Hopkins Hospital. Manual Harriet Lane de Pediatría. Elsevier. España. 2010: 497
44. Jain R, Jose B, Coshic P, Agarwal R, Deorari AK. Blood and blood component therapy in neonates *Indian J Pediatr.* 2008; 75 (5):489-495.
45. Sarques AL, Miyaki M, Cat Mónica. CRIB Score for predicting neonatal mortality risk. 2020; 78 (3): 225-229.
46. Gil J, Dalmau J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): Funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr.* 2010. 73: 142.e1-142.e8
47. Calder PC. Lipid emulsions in parental nutrition of intensive care patients: Current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010. 36: 735-749.
48. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>
49. Lubchenco LO, Hansman CH, Dressler M, et al.,. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.

50. Committee on Fetus and Newborn. Age Terminology During the Perinatal Period. *Pediatrics*. 2004; 114(5):1362-1364.
51. Munguia T. *Neonatología: Esencia, Arte y Praxis*. Mexico. McGraw Hill. 2011
52. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011. 20:255-264.
53. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:6133-6139
54. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 4(CD005506).
55. Innis SM, Adamkin DH, Hall RT, Kalban SC, Lair C, Lim M, et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *The Journal of Pediatrics* May 2002; 140(5): 547–554.
56. Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. Fourth Edition. 1994.
57. Bertolini G, Lapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immune nutrition in patients with severe sepsis. Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2003; 29:834-840.
58. Ley General de Salud de México. Diario Oficial 19 de septiembre 2009. http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf
59. International committee for the classification of retinopathy of prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. US: *Arch Ophthalmol*. 2005.
60. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck, Aceves-Gómez M, Clasificación de los niños recién nacidos. *Rev MexPediatr*. 2012; 79(1) 32-39.
61. American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Reanimación Neonatal*. Sexta Edición. Estados Unidos 2011.

12. ANEXOS

Anexo 1 Carta de Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de investigación en Salud

Unidad de Investigación Médica en nutrición, Hospital de Pediatría de C. M. N Siglo XXI, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes

Sánchez” C. M. N La Raza

Carta de Consentimiento Informado

México D. F., a _____ de _____ de 20____

Nombre del estudio: EFECTO EN LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO”.

Propósito del estudio. Estamos invitando a participar a su hijo en un estudio de investigación que se lleva a cabo en este hospital en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. El ácido docosahexaenoico (DHA) es un nutrimento que se encuentra en la leche humana y que se ha visto puede ayudar a reducir procesos inflamatorios en recién nacidos y en adultos. El objetivo de este estudio es evaluar si la administración del DHA a su niño prematuro reduce el riesgo o el desarrollo de un problema de la vista llamado retinopatía del prematuro, que en su forma más grave puede ocasionar la ceguera. Su hijo ha sido invitado(a) a participar en este estudio de investigación debido a que la inmadurez por nacer antes de tiempo, puede predisponerlo a un desarrollo inadecuado de la retina, que es una parte del ojo mediante la cual podemos ver, por lo que podría ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que su hijo, otros niños de este hospital 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: Su hijo(a) puede recibir un nutrimento llamado ácido docosahexaenoico (DHA) diluido en aceite de girasol ó sólo aceite de girasol, una vez al día durante 14 días, que se administrará a través de una sonda que se colocará de la boca al estómago. Esta sonda se utiliza habitualmente para alimentar al niño(a) y la dosis se le dará junto con la leche. Sólo un grupo recibirá el DHA, lo que permitirá comparar los resultados de los niños que reciban el DHA con los resultados de los niños que no lo reciban.

La asignación de su hijo(a) a uno de los dos grupos será mediante un sorteo (aleatorio), de tal forma que todos los niños tendrán la misma oportunidad de quedar en uno u otro grupo, y sólo un investigador que no atiende a su hijo(a) sabrá quién recibió el suplemento y quién no.

2. 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 clase de medicamentos que recibió. Esta información será totalmente confidencial. Si alguna de estas preguntas le hicieran sentir incómoda (o) durante la entrevista, usted tiene todo el derecho de no responder a la pregunta que desee.

3. Toma de muestras biológicas. Tomaremos una muestra de sangre de 1.5 ml cuando entre al estudio y cuando salga del hospital, esto servirá para medirle las reservas del nutrimento DHA que tiene en su sangre. Si lo alimenta con leche materna, también le pediremos una muestra de 4mL de su leche cada semana para medir el DHA que le aporta.

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 y se puede presentar un moretón en el sitio de punción o piquete. La cantidad de sangre que se colectará 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. La administración de DHA podría ocasionarle vómito, pero la probabilidad de presentarlo es de alrededor del 4% de acuerdo a estudios en adultos, en caso de sangrado por causas diferentes al DHA, éste se podría exacerbar, pero en esos casos se suspenderá la administración de las dosis. Si

el niño llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá tratamiento y seguimiento en el IMSS. En los niños pretérmino, la revisión inicial para descartar la presencia de alteraciones en la retina por la inmadurez del prematuro se inicia a las 4 semanas post-nacimiento y se continúan realizando variando el tiempo de éstas de acuerdo a los hallazgos de la última revisión. La revisión de la retina de los pacientes prematuros en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro y su seguimiento se realizará de la misma forma, ya sea que acepte o no ingresar al estudio, sea retirado o usted decida retirarlo del mismo.

En los niños con diagnóstico de retinopatía el seguimiento y tratamiento se dará en el IMSS, que puede ser oxigenoterapia juiciosa, láser transpupilar, crioterapia transescleral de acuerdo la evaluación determinada por su oftalmóloga, los cuales pueden realizarse mientras el niño(a) se encuentra hospitalizado(a) o cuando ya fue dado(a) de alta. En caso de requerir procedimiento quirúrgico, láser o crioterapia, se realizará en el Hospital General, CMN, La Raza. La vigilancia posterior a cirugía será con el médico tratante en este último Hospital.

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 oral, que sea persistente a pesar del manejo habitual, ayuno prolongado o problemas de coagulación, por ejemplo plaquetas en cantidades menores a 100,000/mm³ y se le informará a usted inmediatamente. Aunque estas alteraciones hacen necesaria la suspensión del DHA, dichas alteraciones pueden originarse por su condición de prematuro y no como un efecto adverso de recibir DHA. Además de la atención médica que ya recibe, su niño se vigilará estrechamente por los investigadores para detectar oportunamente cualquiera de las alteraciones mencionadas, siendo atendido por personal especializado del IMSS y se continuará vigilando hasta el egreso de este hospital. El tratamiento para esto será establecido en consenso con el médico tratante, el cual puede ameritar ayuno prolongado, transfusión de hemoderivados.

Posibles beneficios que recibirá al participar en este estudio

Un posible beneficio de la participación de su hijo(a) en este estudio, es que al recibir este nutrimento existe la posibilidad de que este nuevo tratamiento sea de utilidad para prevenir la inflamación en el ojo, y como resultado podría prevenir la retinopatía; sin

embargo, también es posible que no haya beneficio porque existirá un grupo que no reciba el DHA. 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 nazcan antes de tiempo 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. 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, 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 derechohabiente del IMSS.

Privacidad y confidencialidad

La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo (a) (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de las pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores, su médico tratante en el servicio 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 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 puede comunicarse con el Dr. Leonardo Cruz Reynoso de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) al tel. 5724 5900 ext. 23744 en el Hospital de Gineco-Obstetricia no. 3, en el turno matutino o bien con la Dra. Mariela Bernabe García al tel. 5627 6900 exts. 22484 y 22483 en Centro Médico Nacional Siglo XXI de lunes a viernes en horario de 9:00 a 15:30 horas, quienes son los investigadores responsables del proyecto. En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, se atenderá inmediatamente por los médicos tratantes.

Personal de contacto para dudas sobre 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 los responsables de la comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 5627 6900 ext. 21216 de 9:00 a 16:00 horas, o si lo prefiere al correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico Nacional siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, 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. 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 parentesco del testigo con el paciente

Testigo 1

Testigo 2

Nº de incubadora

--	--	--

Grupo

A	B
---	---

Nº de expediente

--	--	--

IV. Diagnósticos de egreso del estudio del niño(a)	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) _____
 ¿Recibió surfactante? (Si/No) _____ ¿Nombre y Nº de dosis? _____

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

N° de incubadora

Grupo A B

N° de expediente

VI. Antropometría	
Nombre del niño:	Fecha de nacimiento:
Fecha probable de parto dd/mm/aa:	
Basal: Peso (g) _____ Longitud (cm) _____ Perimetro cefálico (cm) _____	

VII. Muestras de sangre, Eritrocitos	Fecha dd/mm/aa	Hora Hr : min	Vol. mL	Responsable de la toma y procesamiento de la muestra	Observaciones
Basal	__/__/__				
Egreso del hospital	__/__/__				

VIII. Toma de muestra de leche materna, cada semana					
Semana	Fecha Dd/mm/aa	Tipo de leche	Volumen de colección, mL	Responsable de la toma	Observaciones
1	__/__/__				
2	__/__/__				
3	__/__/__				
4	__/__/__				
5	__/__/__				
6	__/__/__				
7	__/__/__				
8	__/__/__				
9	__/__/__				

N° de incubadora

Grupo A B

N° de expediente

IX. Retinopatía del Prematuro, marcar con una X estadio en que se encuentra, con valoración oftalmológica Postnatal de la 4ta semana _____ a 5ta semana _____.

Fecha (dd/mm/aa)	Semanas de edad gestacional corregida	Zona			Etapa o estadio						Enfermedad				
		I	II	III	1	2	3	4a	4b	5a	5b	Pre-Plus	Plus	Preumbral Tipo	
														1	2
___/___/___															
___/___/___															
___/___/___															
___/___/___															

Observaciones: En este espacio se anotará si se trata de Enfermedad Agresiva

Retinopatía del Prematuro, con seguimiento hasta las 42 _____ - 45 _____ semanas de edad gestacional corregidas.

Fecha de la Cita: _____ Asistió a la cita (marca con una x): SI _____ NO _____

Semanas de Edad Gestacional Corregidas al momento de la cita: _____

Dx: _____

Observaciones:

Si presentó ROP, anotar si remitió: _____

Nº de incubadora

Grupo A B

Nº de expediente

X. Complicaciones durante su hospitalización: Persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, apneas, sepsis con germen aislado, etc.	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	__/__/__

Nº de incubadora

Grupo A B

Nº de expediente

XI. Composición de Sucedáneo 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:___									

No. incubadora				Nombre del niño (a):		No. expediente			
----------------	--	--	--	----------------------	--	----------------	--	--	--

XV. Apoyo Mecánico a la Ventilación

Fecha (dd/mm/aa)	Tipo de ventilación: Ventilador, Casco cefálico, puntas nasales, chimenea, indirecto	Turno	Saturación de FIO ₂ , %				Saturación de oxígeno tisular				Observaciones
			<80%	Duración (horas)	>80%	Duración (horas)	<85%	Duración (horas)	>95%	Duración (horas)	
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									
		TM									
		TV									
		TN									

No. incubadora			Nombre del niño (a):	No. expediente		
----------------	--	--	----------------------	----------------	--	--

XVIII. Medicamentos maternos durante la gestación:

Fecha (dd/mm/aa)	Nombre del medicamento	Dosis (mg)	Duración (días)	Periodo de la gestación (semanas de gestación)

**** Medicamentos maternos durante la gestación:** Abacavir, Acetazolamida, Aciclovir, Acido valproico, Acido zoledronico, Albendazol, Albumina, Alendronato, Alopurinol, Amikacina, Aminofilina o Teofilina, Amlodarona, Amitriptilina, Amlodipino, Anastrozol, Asparaginasa, Atenolol, Atracurio, Atropina, Azatioprina, Bleomicina, Busulfano, Calcitriol, Carbamazepina, Ciclofosfamida, Cisplatino, Citarabina, Clomifeno, Clonazepam, Clorambucilo, Codeina, Colchicina, Danazol, Diazepam, Dietilelbestrol, Doxiciclina, Enalapril, Epirubicina, Ergotamina, Espironolactona, Estradiol, Estreptomicina, Estrogenos, Etoposido, Fenitoina, Fenobarbital, Fentanilo, Fluorouracilo, Fluoxetina, Furosemida, Gentamicina, Hidroclorotiazida, Hidroxicarbamida, Ibuprofeno, Idarubicina, Ifosfamida, Indometacina, Irbesartan, Lefunomida, Leuprorelina, Lito, Lorazepam, Lovastatina, Medroxiprogesterona, Metotrexate, Micofenolato, Midazolam, Morfina, Norgestrel, Penicilamina, Yoduro de potasio, Pralidoxima, Primidona, Propiltiouracilo, Propanolol, Sulfonamidas, Talidomida, Tamoxifeno, Testosterona, Timolol, Vincristina, Warfarina

XIX. Diagnósticos de la madre previo relacionado al nac. pretermino

	Fecha (dd/mm/aa)

Toma algún medicamento que contraindique la lactancia? Si No

Nombre	dosis/h	y duración del medicamento, días
Nombre	dosis/h	y duración del medicamento, días
Nombre	dosis/h	y duración del medicamento, días
Nombre	dosis/h	y duración del medicamento, días

Anexo 3. Hoja de valoración Oftalmología



Nombre			Fecha nacimiento:		
Afiliación					
Edad en días	Sexo		Folio		

INTERCONSULTA A OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA POR PREMATUREZ

Fecha ____/____/____
 día/mes/año

Primera vez (PROTOCOLO)

HOSPITAL DE PROCEDENCIA Y UBICACIÓN	HGO-3		HG		Cama	
	Médico responsable, matrícula y firma					

FACTORES DE RIESGO

PERINATALES	Semanas de gestación		Tipo parto:	Producto:	
	SDG corregida		Eutócico ()	Único ()	
	Apgar		Distócico ()	Múltiple ()	
	Peso al nacimiento		Cesárea ()	Número de gemelo	
	Peso actual		Otro: _____		
MATERNOS	Nombre:			Teléfono:	
	Edad Madre:	años	Gesta:	Antecedentes patológicos	
	Causa del Parto pretermino			Ninguno ()	
	Preclampsia ()	Enfermedad materna ()		DMTII ()	
	Ruptura prematura membranas ()	Desprendimiento prematuro de placenta ()		Diabetes Gestacional ()	
	Oligohidramnios ()	Placenta previa ()		HTA ()	
	Polihidrodramnios ()	Desconocido ()		Abortos previos ()	
Sufrimiento fetal ()			Se desconoce ()		
Otro:			Otro: _____		
ANT. PERSONALES PATOLOGICOS	Intubación		Requerimiento actual de oxígeno y vía administración		
	No requirió ()		No requiere ()		
	Anteriormente () _____ días		Intubado ()		
	Actualmente () _____ días		Casco Cefálico () _____ %		
	Ant. Cardiovasculares		Puntas nasales () _____ litros por minuto		
	Ninguno()		Flujo libre ()		
	Persistencia conducto Arterioso ()		Otro: _____		
	comunicación interventricular ()		Ant. Transfusionales		
	Estenosis arteria pulmonar ()		Ninguno() Paquete globular() Plasma ()		
	Otro: _____		Plaquetas () Otro: _____		
ANT. INFECCIOSOS	Ant. Infecciosos		Ant. Neumológicos		Ant. Neurológicos
	Ninguno()		Ninguno ()		Ninguno ()
	Neumonía()		Apnea ()		Asfixia perinatal ()
	Enterocolitis ()		Atelectasia ()		Crisis convulsivas ()
	Infección urinaria()		Broncodisplasia pulmonar ()		Hemorragia Intraventricular ()
	Sepsis ()		Distres respiratorio ()		
	Germen aislado:		Hipertensión pulmonar ()		Leucoencefalomalacia()
Si () No()		Membrana hialina()		Hidrocefalia ()	
Cual: _____		Otro: _____		Otro: _____	

Anexo 4. Clasificación de ROP para su evaluación

ROP estadio 1 o umbral, requiere tratamiento	ROP estadio 2 o preumbral, requiere vigilancia estrecha:	ROP en zona II o III, estadio 1 o 2 sin plus, requiere vigilancia periódica.
--	--	--

<ul style="list-style-type: none">• ROP en Zona I cualquier estadio si está asociada a enfermedad Plus.• ROP estadio 1 en Zona I + enfermedad Plus.• ROP estadio 2 en Zona I + enfermedad Plus.• ROP estadio 3 en Zona I + enfermedad Plus.• ROP en Zona I estadio 3 con o sin enfermedad Plus.• ROP en Zona II estadio 2 ó 3 + enfermedad Plus.	<ul style="list-style-type: none">• ROP en Zona I, estadio 1 o 2 sin plus.• ROP en zona II, estadio 3 sin plus
---	---

Anexo 5. Clasificación del Síndrome de Dificultad Respiratoria ³⁹.

Clasificación de la Gravedad del Síndrome de Dificultad Respiratoria

Estadio I/ Forma Leve

- Imagen reticulogranular muy fina.
- El broncograma aéreo es muy discreto, no sobrepasa la imagen cardiográfica.
- Transparencia pulmonar conservada.
- Podría en ocasiones pasar como una radiografía normal.



Estadio II/ Forma Moderada

- La imagen reticulogranular se extiende a través de todo el campo pulmonar.
- El broncograma aéreo es muy visible y sobrepasa los límites de la silueta cardiaca.
- Hay disminución del volumen pulmonar.



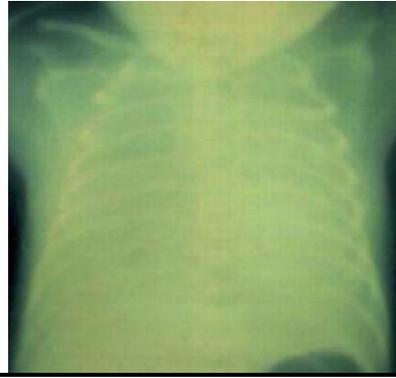
Estadio III/ Forma Grave

- Infiltrado reticulogranular muy difuso, los nódulos tienden a hacerse más confluentes.
- Mayor visibilidad del broncograma aéreo, pueden verse ya ocupados los bronquios del 2° y 3er orde.
- La transparencia pulmonar esta disminuida, pero todavía se distinguen los límites de la silueta cardiaca.
- Hay disminución del volumen pulmonar



Estadio IV/ Forma Muy Grave

- La opacidad del tórax es total (imagen en vidrio esmerilado o despulido).
- No se distingue la silueta cardíaca ni los límites de los hemidiafragmas.
- Pudiera observarse broncograma aéreo.
- Total ausencia de aire pulmonar.



Anexo 6. Diagnóstico de Sepsis⁴¹

Sepsis Neonatal:

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica el cual debe cumplir con dos de los siguientes criterios uno de los cuales debe ser temperatura y recuento leucocitario anormales.

- Temperatura central $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
- Taquicardia o bradicardia definido como la variación por arriba o por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad.
- Ritmo respiratorio mayor de 2 desviaciones estándar sobre lo normal para su edad y/o necesidad aguda de ventilación mecánica no asociada a enfermedad neuromuscular o anestesia.
- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) o la presencia de más de 10% de neutrófilos inmaduros.

Anexo 7. Clasificación de la Hemorragia Intraventricular

Clasificación de Papile	
Grado I	Hemorragia aislada de la matriz germinal
Grado II	Hemorragia intraventricular sin dilatación de los ventrículos
Grado III	Hemorragia Intraventricular con dilatación de los ventrículos (30-45% de incidencia de alteraciones cognitivas o motoras)
Grado IV	Hemorragia intraventricular con infarto hemorrágico periventricular (del 60 al 80% de incidencia de alteraciones cognitivas o motoras)

Anexo 8 Escala de CRIB ⁴⁵.

Variable	Puntuación
Peso al nacimiento (gr)	
>1350	0
851-1350	1
701850	4
≤ 700	7
Edad gestacional (semanas)	
>24	0
≤24	1
Malformaciones congénitas	
No	0
No amenaza la vida	1
Amenaza la vida	3
Máximo exceso de base durante las primeras 12 horas de vida (mmol/l)	
<-7.0	
-7.0 a -9.9	0
-10 a -14.9	1
≥ -15.0	2
	3
Fracción inspirada de oxígeno mínima durante las primeras 12 horas de vida	
≤0.40	0
0.42 a 0.80	1
0.81 a 0.90	3
0.91 a 1.00	5

Anexo 9. Estimación de la edad gestacional por Ballard

ESTIMACION DE LA EDAD GESTACIONAL NUEVA PUNTUACION DE BALLARD

	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)							
Rebote de Brazos							
Angulo popliteo							
Signo de la bufanda							
Talón - oreja							

Piel	Pegajosa friable transparente	gelatinosa roja traslucida	rosa suave venas visibles	descamación y/o exantema superficial pocas venas	agrietaada áreas pálidas muy pocas venas	parches agrietado profundo sin vasos	correaosa agrietada arrugada
Lanugo	no	escaso	abundante	delgado	areas de calvicia	casi inexistente	
Superficie plantar	talón - dedos 40-50 mm - 1 < 40 mm - 2	50 mm sin surcos	tenues marcas rojas	solo surco transverso anterior	surcos 2/3 anteriores	surcos en toda la planta	
Mama	imperceptible	apenas visible	areola plana sin botón	areola punteada botón 1-2 mm	areola elevada botón 3-4 mm	areola con botón 5-10 mm	
Ojo : oreja	párpados hundidos ligeramente 1 fuertement... 2	párpados socorados pabellón plano permanece doblado	ligeramente curvado blando se desdobra lentamente	pabellón bien curvado blando pero se desdobra rápidamente	formado y duro se desdobra al instante	cartilago grueso oreja rigida	
Genitales masculinos	escroto plano liso	escroto vacío arrugas tenues	testiculos en la parte superior del canal raras arrugas	testiculos en descenso pocas arrugas	testiculos bajos arrugas normales	testiculos pendulantes arrugas profundas	
Genitales femeninos	clitoris prominente labios planos	clitoris prominente labios menores pequeños	clitoris prominente labios menores crecientes	labios menores y mayores igualmente prominentes	labios mayores grandes menores pequeños	labios mayores cubren clitoris y menores	

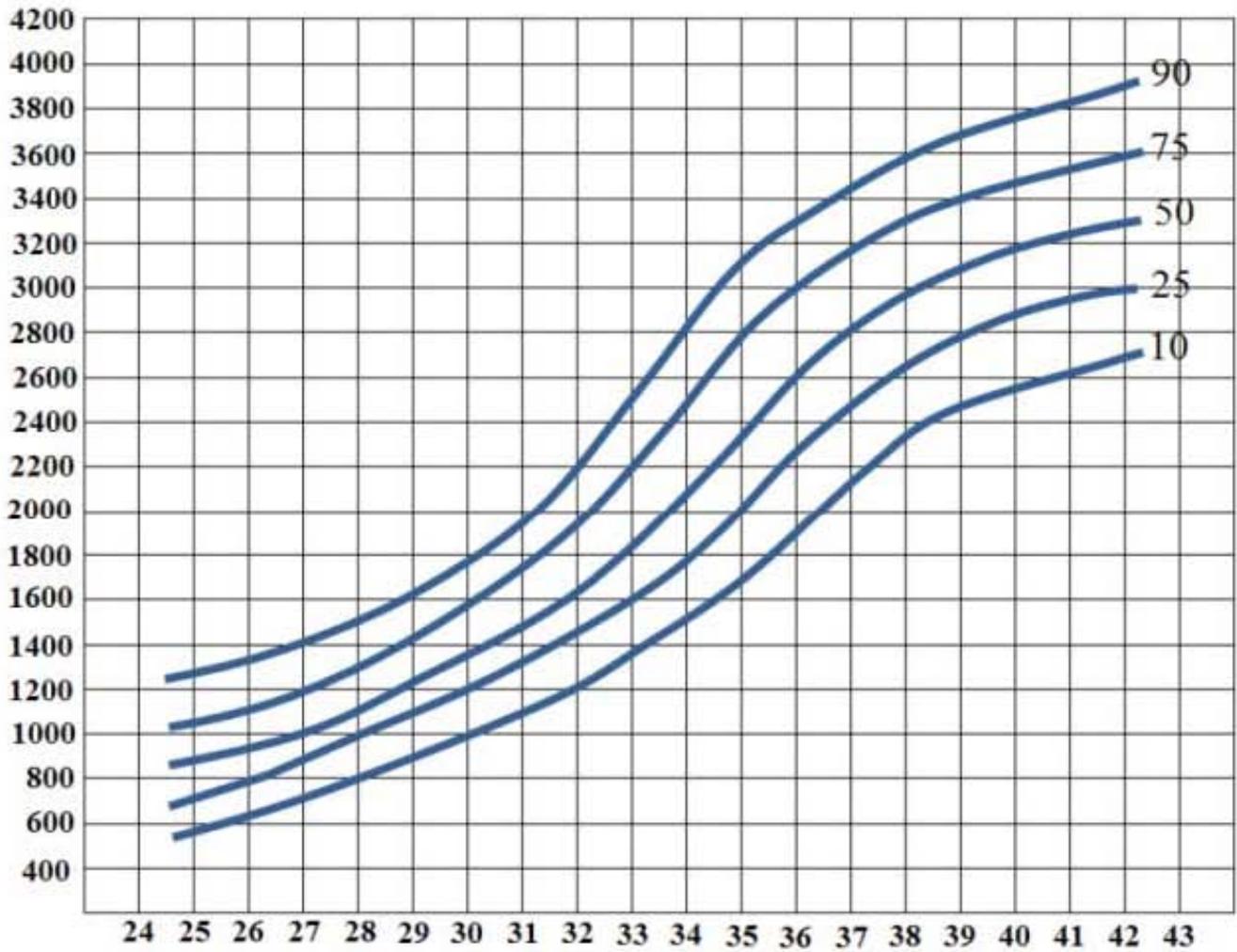
Puntuación de madurez	
puntuación	semanas
-10	20
- 5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

La nueva puntuación de Ballard expandida incluye a los recién nacidos extremadamente prematuros y se ha refinado para mejorar la exactitud en los recién nacidos más maduros. (Cortesia de Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, y cols.: *J Pediatr* 119:417-423, 1991.)

Anexo 10. Estimación de la edad gestacional por Capurro ⁶⁰.

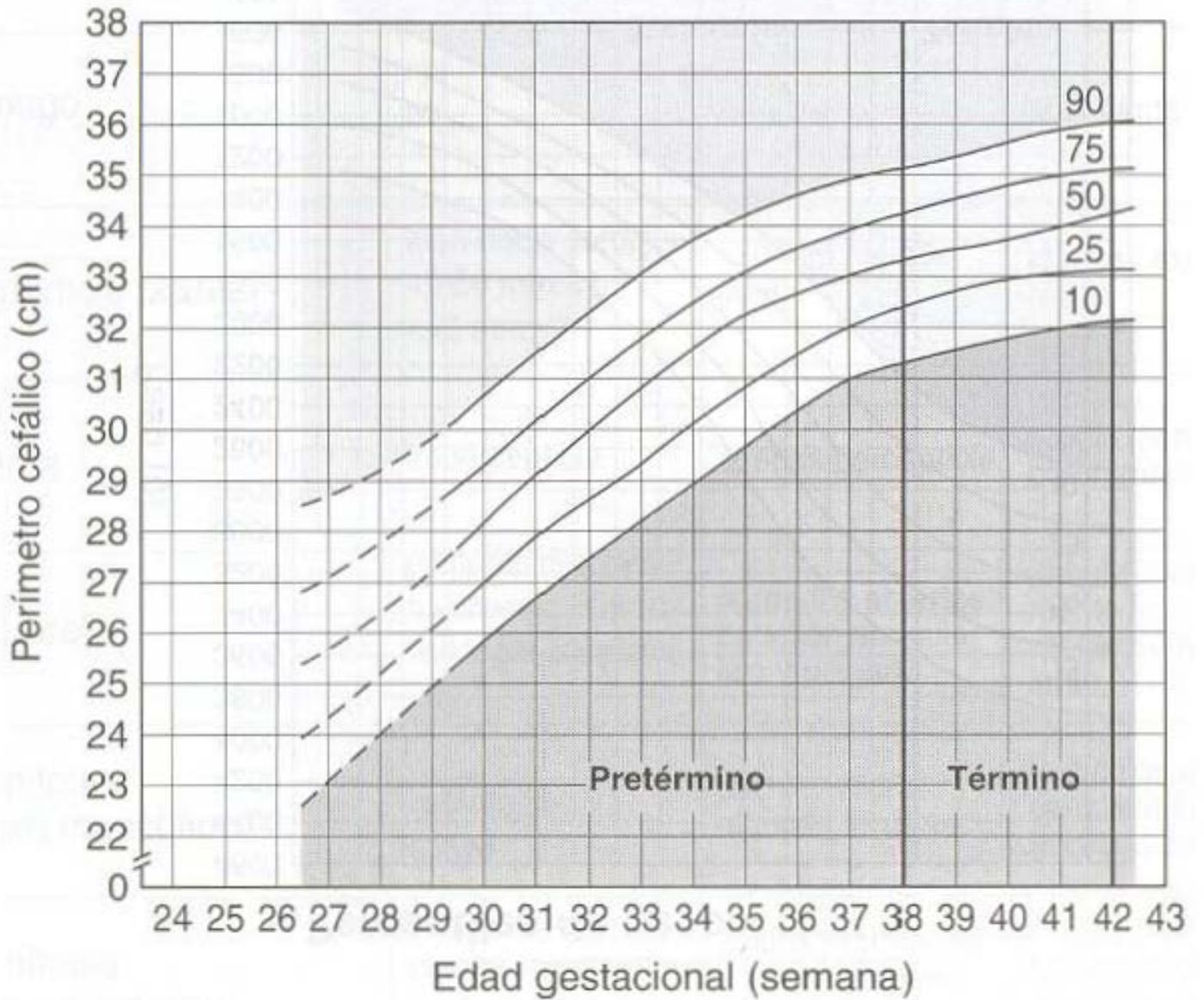
		Edad gestacional					
B S o m á t i c o y N e u r o l ó g i c o	A	Forma del pezón	Pezón apenas visible. No se visualiza areola	Pezón bien definido. Areola 0.75 cm	Areola bien definida. No sobresaliente, 0.75 cm	Areola sobresaliente, 0.75 cm	
	S		0	5	10	15	
	m	Textura de la piel	Muy fina. Gelatinosa	Fina y lisa	Lisa y moderadamente gruesa. Descamación superficial	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial	Gruesa y apergaminada
	a		0	5	10	18	22
	t	Forma de la oreja	Plana y sin forma	Inicio engrosamiento del borde	Engrosamiento incompleto sobre mitad anterior	Engrosada e incurvada totalmente	
	i		0	5	10	24	
	c	Tamaño del tejido mamario	No palpable	Diámetro 0.5 cm	Diámetro 0.5-1.0 cm	Diámetro >1.0 cm	
	o		0	5	10	15	
	y	Pliegues plantares	Ausentes	Pequeños surcos rojos en mitad anterior	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior	Surcos sobre mitad anterior	Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior
	N		0	5	10	15	20
K=204 días		Signo: de la bufanda					
			0	6	12	18	
K=200 días		Signo: cabeza en gota					
			0	4	8	12	

Anexo 11. Curvas se crecimiento Lubchenco ^{48,49}.



CURVAS DE PESO AL NACIMIENTO- LUBCHENCO

Percentiles de perímetro cefálico



Anexo 12. APGAR ⁶¹.

PUNTUACIÓN DE APGAR				Edad gestacional		Semanas			
SIGNO	0	1	2	1 minuto	5 minutos	10 minutos	15 minutos	20 minutos	
Color	Azul o pálido	Acrocianosis	Totalmente rosado						
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100/minuto	> 100/minuto						
Irritabilidad refleja	Sin respuesta	Muecas	Llanto o retirada activa						
Tono muscular	Flácido	Ligera flexión	Movimiento activo						
Respiración	Ausente	Llanto débil, hipoventilación	Llanto energético						
Total									
Comentarios				Reanimación					
				Minutos	1	5	10	15	20
				Oxígeno					
				VPP/NCPAP					
				TET					
				Masaje cardíaco					
				Adrenalina					