



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**"Efecto de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos de cadena larga
omega 3 sobre la manifestación de dolor en neonatos con plastia
diafragmática"**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Lilia Fernanda García Moreno

TUTOR

Dra. Mariela Bernabe García
Unidad de Investigación Médica en Nutrición
Hospital de Pediatría, C.M.N. Siglo XXI

COLABORADORA

Dra. Virginia Gordillo Álvarez
Clínica del Dolor, Hospital de Pediatría, C.M.N. Siglo XXI

Ciudad de México, 2025



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.

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN, EN COLABORACIÓN CON LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES Y CLÍNICA DEL DOLOR DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA “SILVESTRE FRANK FREUND”, CMN SXXI Y LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NÚMERO 3 CMN LA RAZA, HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA Y DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

Enmienda Inclusión de Alumna "Aprobada"

Ciudad de México, a 17 de febrero de 2023

Dra. Mariela Bernabé García
Investigadora Responsable
Unidad de Investigación Médica en Nutrición Siglo XXI
Presente

En relación al protocolo con título "EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA OMEGA 3 EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN RECIÉN NACIDOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE ASOCIADA A HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA" con folio: F-CNIC-2018-238 y registro: R-2019-785-044, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA 09-CEI-00920160601 y el Comité de Investigación COFEPRIS 17 CI 09 015 006, revisaron y "aprobaron" la enmienda metodológica relativa a la inclusión de Lilia Fernanda García Moreno como alumna del protocolo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité de Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006



Dra. Marcela Pérez Rodríguez
Presidenta del Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro CONBIOÉTICA: 09 CEI 00920160601

RBB/ SNN/ F-CNIC-2018-238

índice

Resumen	4
Antecedentes	5
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	14
Objetivo General.....	15
Hipótesis General	16
Material y Métodos	16
Intervenciones:	16
Criterios de selección:.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Criterios de eliminación	17
Definición Operativa de Variables	18
Descripción general del Estudio	22
Procedimientos.....	22
Control de la calidad de los datos	22
Plan de análisis estadístico	22
Resultados.....	26
Discusión	35
Conclusión.....	40
Bibliografía.....	41
Anexos	46
Anexo 1. Consentimiento informado	46
Anexo 2. Cedula de Recolección de Datos	50
ANEXO 3. Escala COMFORT.....	58
ANEXO 4. Escala SNAP-II	59

Resumen

Antecedentes: En el recién nacido a término y pretérmino están inmaduros aún muchos mecanismos inhibitorios del dolor, por lo que el neonato puede presentar incluso respuestas fisiológicas, inmunológicas y hormonales exageradas frente a un mismo estímulo doloroso. Adicionalmente, los recién nacidos que se someten a cirugía tienen alto riesgo de respuesta inflamatoria no controlada y resultados clínicos adversos. Se ha estudiado como parte del tratamiento no farmacológico del dolor, el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (n-3 LC-PUFA) en la disminución de la respuesta de dolor inflamatorio, reducción en la dosis de analgésicos y la mejora de los resultados clínicos en varios modelos experimentales, incluidos pacientes quirúrgicos adultos; sin embargo, el efecto de estos ácidos grasos no se ha evaluado en la población pediátrica, y en especial en recién nacidos sometidos a cirugía, en este caso a plastia diafragmática, en quienes se conoce que el dolor empeora la insuficiencia respiratoria.

Objetivo general: Comparar el efecto de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos de cadena larga omega 3 con una emulsión lipídica a base de aceite de soya y ácidos grasos de cadena media (MCT), en la manifestación de dolor en recién nacidos con plastia diafragmática.

Material y métodos: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El reclutamiento se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en colaboración con la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Clínica del Dolor del Hospital de Pediatría "Silvestre Frank Freund", CMN SXXI y las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco Obstetricia número 3 CMN LA RAZA, Hospital General CMN LA RAZA y del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Se estudiaron recién nacidos con edad gestacional mayor a 34 semanas de gestación que presentaron Hernia diafragmática congénita (HDC). Grupos de estudio e intervenciones: Recién nacidos con HDC quienes se programaron a cirugía correctiva y a recibir nutrición parenteral total (NPT); el grupo de intervención recibió una emulsión de lípidos mixta que contiene n-3 LC-PUFA (SMOFlipid: 30% de soya, 30% de MCT, 15% de aceite de pescado, 25% aceite de oliva), mientras que el grupo de control recibió una emulsión lipídica a base de aceite de soya / MCT (Lipofundin: 50% de soya + 50% de MCT). Ambos grupos recibieron NPT durante al menos 7 días.

Resultados: Se analizaron los datos de n=24 recién nacidos que cumplieron criterios de inclusión. Los grupos fueron similares en sus características al nacer y antes de la cirugía (peso, longitud, edad gestacional), excepto que el grupo omega 3 tuvo mayor puntaje de dolor comparado con el grupo control (mediana, mín.,máx. 14.5 [8-22] versus 9.5 [6-31], p= 0.019. El grupo omega 3 presentó mayor manifestación de dolor a las 72 hrs posterior al evento quirúrgico, comparado con el grupo control. Después de ajustar por confusores, el grupo Omega-3 tuvo 2.7 puntos más en la escala de Comfort, es decir mayor manifestación de dolor, comparado con el grupo control. Después de ajustar el puntaje de dolor por la dosis acumulada de dexmedetomidina, midazolam, fentanil y buprenorfina, el grupo Omega-3 tuvo 2.7 puntos más en la escala de Comfort comparados con el grupo control, es decir mayor manifestación de dolor. Sin embargo, a los 7 días ambos grupos presentaron puntajes de dolor similares. El análisis multivariado también mostró que la gravedad poscirugía fue significativamente mayor en el grupo Omega 3 y un predictor independiente de dolor. Por lo que en futuras investigaciones sería deseable que los niños de ambos grupos presentaran un puntaje de dolor similar en su basal, y que la gravedad sea similar, ya que un mayor tamaño de muestra se dificulta en esta enfermedad rara.

Conclusión: La administración de una emulsión lipídica mixta con n-3 LC-PUFA parece no tener un efecto en la reducción de la manifestación de dolor en comparación con la administración de una emulsión lipídica con aceite de soya y ácidos grasos de cadena media en recién nacidos con plastia diafragmática con este número de pacientes. Dado que la Hernia Diafragmática es una enfermedad huérfana, se requiere un mayor tamaño de muestra o un instrumento más sensible, con una gravedad comparable entre grupos.

Antecedentes

Definición de Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés, International Association for the Study of Pain) define el dolor como una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial. El dolor postoperatorio es un tipo de dolor agudo tanto desde el punto de vista fisiopatológico como terapéutico, y el dolor agudo es considerado un estresor importante que desencadena la respuesta neuroendocrina, inmune e inflamatoria, es decir, cambios psico-neuro-endocrino e inmunológicos, que conduce a un mayor nivel de hormonas (estrés), catabolismo con pérdida de tejido, inmunosupresión, aumento del consumo de oxígeno del miocardio y aumento del gasto cardíaco, mayor susceptibilidad al tromboembolismo, vasoconstricción, disminución de la motilidad gastrointestinal, deterioro de las funciones pulmonares y, como resultado, mayor morbilidad y mortalidad. (1)

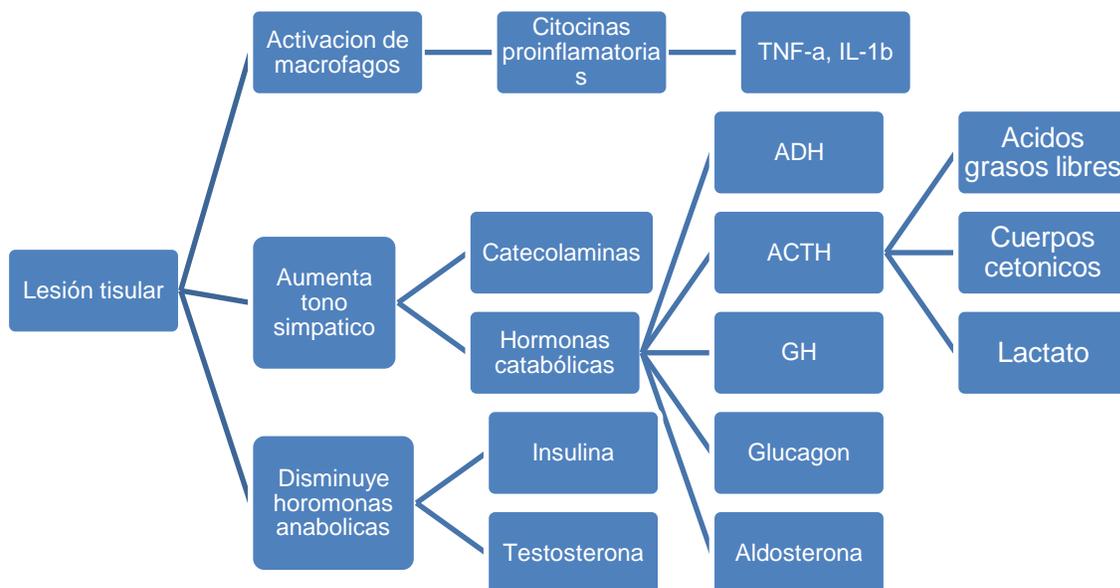
Fisiopatología del dolor

En el recién nacido a término y pretérmino se encuentran inmaduros aún muchos mecanismos inhibitorios, por lo que el neonato puede presentar incluso respuestas fisiológicas, inmunológicas y hormonales exageradas frente a un mismo estímulo doloroso. (1) Es importante recordar que, a nivel de sistema nervioso, las respuestas reflejas suprasegmentales aumentan el tono simpático, estimulan el hipotálamo, aumentan la producción de catecolaminas y hormonas catabólicas (cortisona, hormona adrenocorticotrópica - ACTH, hormona antidiurética - ADH, hormona de crecimiento, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y reducen la secreción hormonal anabolizante (insulina y testosterona), que puede ser nocivo para el encéfalo inmaduro del recién nacido (2)

Se ha demostrado que los receptores periféricos, las vías del dolor y los centros corticales para la percepción del dolor se forman y se encuentran fisiológicamente ya activos en la semana 24 de gestación. Un estímulo traumático, inflamatorio u otro tipo de estímulo doloroso provoca la liberación de citocinas inflamatorias, prostaglandinas, histamina, serotonina, bradiquinina, sustancia P y entre otros mediadores, en los tejidos. La lesión tisular produce factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e Interleucina 1b (IL-1b) en la microglía espinal y en los astrocitos, que impulsan la sensibilización central al aumentar la excitación y disminuir la inhibición en las neuronas del cuerno dorsal. Las fibras sensoriales tipo C, delgadas no mielinizadas de conducción lenta, se encargan de llevar dolor lento, secundario y prolongado, mientras que las fibras A-delta transmiten dolor primario, rápido y localizado. Estas fibras llevan impulsos de dolor a las astas dorsales de la médula espinal. Estas sustancias activan los nociceptores: terminaciones especializadas de las fibras sensoriales del sistema nervioso periférico, que ya están completamente desarrolladas en la vida fetal (nociceptores y mecanorreceptores polimodales). La activación de estos receptores causa hiperactividad de las moléculas de transducción clave, como el potencial de receptor transitorio subtipo V1 (TRPV1) y A1 (TRPA1). Algunos de estos estímulos, como los procedimientos quirúrgicos causa este efecto nociceptor. (2, 3)

El dolor inflamatorio se caracteriza por una mayor sensibilidad a los estímulos mecánicos o de calor del tejido afectado. Después de la lesión tisular, los macrófagos locales generan una respuesta inflamatoria que se amplifica aún más por las células sanguíneas migratorias. Los diversos mediadores inflamatorios, así como la acidificación del tejido afectado, actúan de forma sinérgica para inducir y mantener el desarrollo del dolor y la hiperalgesia. Numerosos estudios experimentales proporcionan evidencia de que las citocinas proinflamatorias inducen el dolor inflamatorio y neuropático, así como la hiperalgesia. Los primeros indicios de un efecto hiperalgésico de las citocinas provinieron de estudios que utilizaron inyecciones de citocinas en ratas. La IL-1b y TNF α redujeron los umbrales nociceptivos mecánicos en un proceso dependiente de prostaglandinas cuando se aplicaron por vía intraplantar en la rata. Estas citocinas tienen acciones directas mediadas por receptor sobre las fibras nerviosas aferentes, así como efectos que involucran otros mediadores inflamatorios. El resultado final de la acción de las citocinas depende en gran medida de si actúan en el centro o en el sistema nervioso periférico. (2,4)

TNF α Los antagonistas de las citocinas pudieron reducir aún más la hiperalgesia en el modelo de inflamación con carragenina, lo que indica que la activación de las citocinas es un paso importante en el desarrollo del dolor inflamatorio. En los nervios periféricos, se ha encontrado IL-1b en las neuronas de los ganglios dorsales de la medula espinal, y en las células de Schwann. La acción pro-nociceptiva periférica de IL-1b puede estar mediada por una cascada de señalización compleja y la producción secundaria de óxido nítrico, bradicinina o prostaglandinas. Se conoce que el dolor asociado a trauma inflamatorio es inducido por mediadores inflamatorios como la prostaglandina E2 (PGE₂), así como las citocinas IL-1 beta y TNF α . (4)



Escalas para la evaluación de dolor en el recién nacido

Debido a que el dolor depende de la percepción del individuo y de su memoria de dolor, en el recién nacido se utilizan escalas que evalúan datos clínicos como manifestaciones de dolor. Existen varias escalas para medir el dolor en el recién nacido. Estas son fácilmente mensurables, reproducibles y validadas para poder considerar su uso habitual. La evaluación adecuada del dolor proporcionará la pauta para su manejo farmacológico y no farmacológico para el confort del neonato o disminuirá la respuesta de estrés durante las intervenciones que le causan dolor. Basándose en los tres tipos de respuestas al dolor (fisiológicas, bioquímicas y conductuales), se han validado un número considerable de escalas para medición del dolor y que coinciden en su mayoría en los indicadores que miden (llanto, gesticulaciones, cambios en la conducta, alteraciones en los signos vitales, alteraciones metabólicas, entre otros). (1)

Para la evaluación del tratamiento de dolor, se recomienda que la medición del dolor sea cada 4-6 horas, sobre todo tras la aplicación de cualquier procedimiento o estímulo doloroso. En el siguiente cuadro se presentan las escalas que han sido diseñadas para evaluar el dolor en el período neonatal y en el paciente bajo ventilación: (1,5)

Neonatal Pain Scales (NIPS):	Infant Premature Profile (PIPP):	Neonatal Facing Coding System (NFCS)	CRIES Score (Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Sleeplessness):	Expression and	Escala COMFORT:
<p>Valora→reacciones del comportamiento facial como respuesta al estímulo doloroso del pinchazo de una aguja en el talón. Describe→cambios en la expresión facial, llanto, patrón respiratorio, movimientos de brazos y piernas y el estado al despertar. →No debe utilizarse de forma aislada, debe tenerse en cuenta el estado global del niño y su ambiente.</p>	<p>Evaluación del dolor en recién nacidos a término y pretérmino, considera edad gestacional. Consiste en siete parámetros que incluyen indicadores de conducta, desarrollo y fisiológicos. Cada indicador se valora de 0 a 3. Rango de 1→para edad gestacional menor a 28 semanas, para > 36 semanas el máximo es de 18. Para todas las edades gestacionales, un valor ≤6 indica la no existencia de dolor o un mínimo dolor, y valores ≥ 12 indican dolor moderado o intenso. Validado para el dolor postoperatorio y para determinar la eficacia de la sacarosa en intervenciones no farmacológicas en niños pretérminos y prematuros tardíos.</p>	<p>Se desarrolló para su uso en la evaluación del dolor ante procedimientos y requiere entrenamiento y tiempo para la codificación. Es una medida descriptiva basada en la expresión facial, por lo que puede presentar variaciones individuales sustanciales en la expresión y el vigor de las respuestas. Se compone de 9 expresiones faciales distintas y ha demostrado su capacidad para detectar cambios en la expresión facial como respuesta a la punción con aguja en niños de todas las edades, incluso en neonatos muy prematuros, aunque con menos sensibilidad que en niños más maduros.</p>	<p>Es una medida de dolor postoperatorio. Valora cinco parámetros (llanto, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica, expresión facial y periodos de sueño) con una valoración máxima de 10 puntos, cada parámetro tiene una valoración de 0,1 ó 2.</p>	<p>Una de las más utilizadas. Valora parámetros tanto físicos como conductuales. Los parámetros a valorar: Agitación y el estado de alerta del neonato, la respuesta respiratoria para niños con ventilación mecánica o el llanto en niños con respiración espontánea, los movimientos físicos, el tono muscular y la tensión facial. Una puntuación igual o mayor a 17 indica necesidad de ajustar la analgesia. También se interpreta que, a mayor valor, mayor es la manifestación de dolor del neonato.</p>	

La escala COMFORT evalúa signos conductuales y fisiológicos como la ventilación espontánea o asistida, despierto o en estado de sedación, tono muscular, movimientos corporales, expresión facial y signos vitales (FC y PA). Esta escala es ampliamente utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y Pediátricos (UTIP), además mide 7 parámetros y cada uno de ellos tiene valores que van desde 1 a 5 puntos; por lo tanto, la puntuación máxima que se puede alcanzar y que nos estaría hablando de dolor extremo es de 35 puntos, y un mínimo de 7 puntos indican control adecuado del dolor. (6)

La adecuada sedación y analgesia constituyen un componente esencial en el manejo de pacientes en las unidades de cuidado intensivo (UCI) pediátrico. El uso de agentes sedativos y analgésicos permite reducir la ansiedad, la agitación y los estímulos dolorosos, condiciones que pueden llevar a la remoción intempestiva de tubos endotraqueales o catéteres intravasculares. (6) La escala COMFORT fue originalmente diseñada para evaluar la angustia / comodidad en niños ventilados en un entorno de cuidados intensivos para niños de 0 ± 18 años. Ambuel y col. (1992) realizaron pruebas preliminares de validez y confiabilidad del COMFORT en una muestra limitada de 37 lactantes con ventilador. La fiabilidad entre evaluadores fue aceptable y las puntuaciones COMFORT correlacionaron 0,75 con un Escala Visual Análoga (EVA) observacional para angustia. Además, encontraron una estructura bidimensional para el COMFORT, estado de alerta, calma, movimiento, tensión facial y respuesta respiratoria. La escala COMFORT se empleó principalmente para evaluar el nivel de sedación o angustia, así como para evaluar el dolor post procedimiento y demostró ser sensible a estos cambios (6,7)

Esta escala posee consistencia interna y es una herramienta confiable de evaluación del dolor para su uso en pacientes ventilados después de una cirugía cardíaca. Los protocolos de manejo del dolor en la UCI han mejorado significativamente los resultados de los pacientes, como lo demuestra una reducción en el tiempo de ventilación y una reducción en las estancias en la UCI y hospitalarias. (8, 9)

Al tratarse de un grupo de edad tan vulnerable, debemos tener en cuenta al considerar el tratamiento del dolor en el recién nacido, que las intervenciones ofrezcan la máxima eficacia con el menor riesgo. Cuando los procedimientos son más agresivos, las medidas no farmacológicas deben ir siempre acompañadas por tratamiento farmacológico, que pueden elegirse de acuerdo con la escala analgésica de la OMS, en orden ascendente: 1. Dolor leve: no opioide \pm adyuvante. 2. Dolor moderado: opioide menor \pm no opioide \pm adyuvante. 3. Dolor severo: opioides mayores \pm no opioide \pm adyuvante. (1)

Tratamiento del dolor

El planteamiento frente al dolor en el recién nacido necesita, sin duda, la consecución de varios requisitos previos, como una adecuada motivación y concientización de la necesidad de minimización de estímulos dolorosos, teniendo en cuenta que las estrategias de manejo de dolor pueden ser no farmacológico y farmacológico. El tratamiento farmacológico habitualmente se reserva para el dolor leve-moderado o moderado-severo. Actualmente existe evidencia que apoyan la necesidad de poner en práctica intervenciones de tipo ambiental, conductual e incluso nutricional, con el objetivo de incrementar la comodidad y la estabilidad del neonato, así como reducir el grado de estrés del niño. (10)

En el manejo farmacológico de forma esquemática, podemos clasificar los fármacos para el tratamiento del dolor en dos grandes grupos: medicamentos no opioides y no sedantes, empleados habitualmente para el dolor de menor intensidad, y fármacos opioides. Los fármacos más utilizados en las salas de neonatología son benzodiazepinas como: diazepam, midazolam o lorazepam, sus efectos clínicos incluyen hipnosis, disminución de ansiedad, actividad anticonvulsivante, amnesia y relajación muscular, es probable que las benzodiazepinas produzcan hiperalgesias y agitación por lo que se recomienda utilizar analgésicos opioides, que actúan sobre receptores cerebrales específicos localizados en hipotálamo, cerebelo, cuerpo estriado y bulbo raquídeo. (5)

Algunos fármacos no opioides como los AINES, fundamentalmente ibuprofeno e indometacina, clásicamente han sido usados en terapias neonatales como una alternativa válida, aunque con un perfil de seguridad menor que su equivalente en este grupo de fármacos no opioides, el paracetamol. (10)

Dentro de los fármacos opioides usados en recién nacidos se encuentra Fentanilo 50-100 veces más potente que la morfina, añade a su mayor potencia analgésica un inicio de acción casi inmediato y una menor duración de su efecto, con un menor riesgo de hipotensión y broncoespasmo que la morfina. El Sulfato de Morfina es más sedante que el fentanilo, presenta menor riesgo de tolerancia, su efecto se inicia a los 5 minutos de la administración. Actualmente se prefiere el fentanilo, reservando la morfina para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos. (10)

Opioides potentes como la morfina y fentanilo son útiles en procedimientos dolorosos, se relacionan con disminución en la incidencia de hemorragia intraventricular Grado III y IV en recién nacidos pretérmino y sometidos a ventilación mecánica, los cuales deben ser aplicados en infusión continua. Su vida media es de 2 a 4 horas, dentro de sus efectos colaterales están: depresión respiratoria, tolerancia y dependencia, alteraciones de la distensibilidad de la pared torácica, bradicardia y náuseas. Debido a todo esto se recomienda su uso en pacientes con soporte ventilatorio y con una adecuada monitorización. (10)

La administración a largo plazo de analgésicos opioides se asocia con preocupación por sus efectos adversos, como depresión respiratoria, que a menudo conduce a administrar una dosis insuficiente. Su efecto se prolonga en niños muy pequeños y sus efectos adversos son más pronunciados, ya que penetran la barrera hematoencefálica más fácilmente y los receptores de opioides también son más sensibles en estos niños. Por lo que se requiere un monitoreo constante, ya que la dependencia física a menudo analizada de los analgésicos opioides, acompañada de síntomas de abstinencia después de su interrupción, se desarrolla con grandes diferencias interindividuales. Especialmente en niños más pequeños, lactantes y recién nacidos, los síntomas dramáticos del síndrome de abstinencia pueden observarse ya después de varias decenas de horas de administración, si se usan altas dosis de analgésicos opioides. (2)

Es de vital importancia mantener una monitorización constante del control del dolor, que idealmente permita una evaluación más objetiva sin procedimientos invasivos, además de realizarse a través de escalas clínicas. Dados los efectos adversos que puede tener el tratamiento de dolor convencional, se ha propuesto la administración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 para atenuar el dolor inflamatorio pos-quirúrgico.

Ácidos grasos.

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con una cadena alifática. La longitud de la cadena puede variar de 2 a 80, pero comúnmente son de 12 a 26. Con una longitud de cadena de 2 a 6, se definen como ácidos grasos de cadena corta, de 6 a 12 de cadena media y mayor o igual a 18 se llaman ácidos grasos de cadena larga; Los ácidos grasos de cadena muy larga son aquellos con una longitud de cadena superior o igual a 22 carbonos. (14)

Los ácidos grasos pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Los ácidos grasos saturados no tienen dobles enlaces y no pueden ser alterados por hidrogenación. Cuando solo hay un doble enlace en la estructura de la molécula, los ácidos grasos se denominan monoinsaturados (MUFA). Si hay varios enlaces dobles, el ácido graso se denomina poliinsaturado (PUFA). Entre los PUFA, existen dos clases que interesan porque su deficiencia causa manifestaciones clínicas y por su participación en el sistema inmunológico, los ácidos grasos de las familias n-3 (u omega-3) y n-6 (omega-6). (14)

Los ácidos grasos Omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados indispensables, es decir, no los puede sintetizar el organismo. El ácido alfa-linolénico (ALA) es el precursor de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El ALA se distribuye ampliamente en aceites vegetales y se encuentra especialmente en aceites derivados de soya, canola, linaza y nueces. El ALA también se encuentra en algunas verduras, como la mostaza y quesos. Los ácidos grasos de cadena larga omega-3, EPA y DHA también se pueden obtener del pescado, algas, huevo y leche fortificada y derivados. El cuerpo humano tiene una capacidad limitada para convertir ALA en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). (14, 15)

Los neonatos tienen una baja actividad enzimática para elongar y desaturar a los ácidos grasos omega 3 como el DHA, para favorecer su desarrollo esperado mediante su incorporación a las membranas en células del sistema nervioso central y de bastones de la retina, por lo que dependen de su aporte exógeno y pueden presentar deficiencia posterior al nacimiento (16)

Mecanismo de reducción de dolor inflamatorio por la administración de ácidos grasos poliinsaturados: omega 3 y sus derivados.

El EPA y DHA ejercen una acción inhibitoria sobre el metabolismo y los efectos de los derivados del ácido araquidónico. El EPA y el DHA reducen la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. La familia recientemente descrita como resolvina / protectina (derivada de EPA / DHA) tiene potentes propiedades antiinflamatorias, así como un efecto de resolución de la inflamación. El EPA también da lugar a una familia de prostaglandinas (PGE3) que exhiben propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Estas pequeñas moléculas esteroespecíficas que enzimáticamente derivan de EPA y DHA, resolvinas, se consideran mediadores bioactivos que se identificaron inicialmente en la resolución espontánea de exudados murinos. Las resolvinas derivadas del EPA se definen por ejemplo como resolvin E1 (RvE1), mientras que los derivados del DHA se denominan resolvinas (ejemplo, RvD1), protectinas y maresinas. (14)

La RvE1 promueve la eliminación de PMN y promueve la fagocitosis de los PMN apoptóticos por parte de los macrófagos. La RvE1 también reduce la producción de citocinas, por lo que la RvE1 posee tanto una acción antiinflamatoria como una propiedad de resolución de la inflamación. Cuando es producida por tejidos neurales, la protectina D1 también se conoce como neuroprotectina D1 o NPD1. La resolución de la inflamación tiene muchas aplicaciones y, en este proceso, las protectinas y las resolvinas y sus análogos pueden ser terapéuticamente benéficos. (14)

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (LC-PUFA n-3), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son analgésicos potenciales, porque han demostrado la atenuación de la respuesta inflamatoria aguda y la mejora de los resultados clínicos en varios modelos murinos y humanos, incluidos pacientes quirúrgicos adultos. (15,17,19, 21)

Evaluación del efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en la percepción de dolor inflamatorio en modelos experimentales.

En estudios experimentales, se ha demostrado que el DHA tuvo efecto antinociceptivo dosis-dependiente y presentaba supresión de la conducta de dolor, relacionando este efecto con la activación del sistema opioide. La anti-nocicepción producida por el DHA no está mediada por la estimulación de los receptores μ y δ ; aunque en sí mismo, el DHA no tiene afinidad por los receptores μ , δ o κ opoides, este efecto puede ser mediado por la activación de β endorfina. Demostrando que la inducción de la antinocicepción por DHA puede influir en el receptor opiáceo μ a través de la liberación de betaendorfina. (18)

Además, se ha encontrado un mejor efecto reductor de dolor del derivado epoxidocosapentaenoico como derivado de DHA, que los derivados del EPA (EpETE, epoxieicosatetraenoico) y del ácido araquidónico (EET, epoxieicosatrienoico), al administrar ácidos grasos epoxigenados derivados del DHA, EPA y AA a dosis de 300 ng/ por pata [ratón] en un modelo de dolor inflamatorio con inyección de carragenina intraplantar o en cordón dorsal por catéter intratecal en ratas. (19)

Un estudio reportó que la administración de resolvinas (inyección intratecal de RvE1), a dosis muy bajas (0.3–20 ng), reducen efectivamente los síntomas, inhibe el dolor espontáneo, así como la hipersensibilidad mecánica y al calor provocada por la capsaicina intratecal y el factor de necrosis tumoral (TNF α). La RvE1 tiene actividad antiinflamatoria al reducir la infiltración de neutrófilos, el edema localizado y la expresión de citocinas proinflamatorias. El RvE1 también suprime el potencial de los receptores transitorios vaniloides subtipo 1 (TRPV1) - y TNF α -inducido por el aumento de la corriente excitatoria postsináptica y la hiperactividad del receptor de ácido N-metil-d-aspártico (NMDA) evocado en las neuronas del asta dorsal espinal, a través de la inhibición de la vía de señalización de la quinasa extracelular regulada por señal. (20)

Debido a que las citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β son mediadores que inducen dolor inflamatorio, se ha demostrado que las resolvinas atenúan el dolor inflamatorio sin cambiar la sensibilidad del dolor basal. Dada la eficacia antihiperalgésica de las resolvinas y la seguridad asociada con mediadores endógenos, las resolvinas y sus análogos metabólicamente estables pueden representar una nueva familia de co-tratamientos útiles en el tratamiento de estados dolorosos asociados a la inflamación como el dolor postoperatorio. (20)

Tomando en cuenta que los Ácidos grasos Omega 3 se consideran agentes inmunomoduladores, reduciendo la respuesta inflamatoria postoperatoria a la agresión quirúrgica y disminuyendo la liberación de mediadores proinflamatorios, Ruiz-Tovar y cols. analizaron en un ensayo clínico aleatorizado la administración preoperatoria de ácidos grasos omega 3 en pacientes adultos sometidos a bypass gástrico en Y de Roux, donde se demostró este efecto en los niveles significativamente más bajos de proteína C Reactiva entre los pacientes que recibieron la adición de O3FA (ácidos grasos Omega 3), en comparación con los pacientes que recibieron solo fórmulas ricas en proteínas. Clínicamente, el efecto antiinflamatorio se representó como una reducción del dolor postoperatorio observado en estos pacientes que recibieron O3FA. (21)

Bernabe-García y cols. realizaron un análisis secundario con datos de un ensayo clínico, en el que se administró peri operatoriamente DHA enteral en comparación con aceite de girasol. El presente estudio evaluó el efecto anti nociceptivo del DHA midiendo la dosis acumulada y la duración de los analgésicos administrados durante la estancia postoperatoria en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Los modelos de regresión lineal multivariada mostraron que, en comparación con el grupo de control, el grupo de DHA recibió una dosis acumulada más baja (14.6 ± 2.2 frente a 25.2 ± 4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p = 0,029$) y una duración más corta de buprenorfina (mediana, min., máx. de 2 días (1–8) frente a 4.5 días (1–12); $p = 0.053$). Después de ajustar por los factores de confusión, el grupo de DHA recibió una cantidad significativamente menor de buprenorfina durante su estancia en la UCIN ($\beta = -27$ $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p = 0.028$; modelo $R^2 = 0,90$) durante menos tiempo ($\beta = -9$ días, $p = 0.003$; modelo $R^2 = 0,94$). No se identificaron diferencias en fentanilo o ketorolaco. Concluyendo así que la administración de buprenorfina se redujo en los recién nacidos que recibieron DHA, sugiriendo el probable efecto analgésico del DHA. Sin embargo, no se realizó análisis prospectivamente sobre percepción de dolor en el neonato. (15)

Por lo anterior, en el presente trabajo evaluamos el efecto de la administración de LC-PUFA n-3 con una emulsión lipídica mixta en la percepción de dolor de neonatos sometidos a plastia de diafragma. Cabe mencionar que, no existen reportes previos de la administración de ácidos grasos polinsaturados sobre la percepción de dolor posquirúrgico, la medición de nocicepción y control de dolor, y el efecto que tiene sobre esta, , en pacientes pediátricos, y en especial en población neonatal con plastia diafragmática, lo que nos permite plantear la necesidad de conocer esta intervención.

Justificación

Aproximadamente el 87% de los ingresos a UCIN reciben tratamiento quirúrgico (72) terapéutica que genera dolor agudo, de tipo inflamatorio desde el punto de vista fisiopatológico como terapéutico. La valoración adecuada del dolor proporcionará la pauta para su manejo farmacológico y no farmacológico para el confort del neonato y poder disminuir la respuesta de estrés durante las intervenciones que le causan dolor. Al tratarse de un grupo de edad vulnerable, debemos considerar que el tratamiento del dolor en el recién nacido ofrezca la máxima eficacia con el menor riesgo.

La hernia diafrágica congénita (HDC), se considera una malformación congénita rara, ya que ocurre tan frecuentemente como la fibrosis quística (incidencia 1:2500), lo que significa que cada 10 minutos nace un bebé con HDC en el mundo. Dado que la fisiopatología involucra varios sistemas y su tratamiento es quirúrgico, el dolor puede empeorar su evolución clínica (22). Los tratamientos de soporte, ventilación y vasodilatadores implican un alto costo, con mala respuesta hasta en un tercio de los recién nacidos (23).

Actualmente existen evidencias que apoyan la necesidad de poner en práctica intervenciones de tipo ambiental, conductual e incluso nutricional, con el objetivo de incrementar la comodidad y la estabilidad del neonato, así como reducir el grado de estrés del niño.(10) Por lo que la evaluación de nuestra intervención podría beneficiar a los recién nacidos sometidos a cirugía diafrágica con una mejor respuesta metabólica al dolor, con la posibilidad de limitar el daño o disminuir sus complicaciones asociadas y, en consecuencia, podría reducir la carga económica para las instituciones de salud.

Planteamiento del problema

En el recién nacido a término y pretérmino están inmaduros aún muchos mecanismos inhibitorios de dolor, por lo que el neonato puede presentar respuestas fisiológicas y hormonales exageradas frente a un mismo estímulo doloroso. El dolor agudo es un estresor importante que desencadena la respuesta catabólica, inmune e inflamatoria, que condicionarán manifestaciones clínicas adversas del recién nacido como la hipoxemia, la insuficiencia respiratoria, disminución del umbral de dolor, requiriendo intervenciones analgésicas farmacológicas excesivas, que puede generar episodios de apnea, íleo, bradicardia, somnolencia, así como retraso en el inicio de la vía enteral. (1,2)

Se conoce que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga Omega 3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) tienen efecto antinociceptivo, porque han demostrado la atenuación de la respuesta inflamatoria aguda, reducción en la dosis de analgésicos y la mejora de los resultados clínicos en varios modelos experimentales (15), incluidos pacientes quirúrgicos adultos (21); sin embargo, el efecto de éstos ácidos grasos se ha evaluado escasamente en la población pediátrica. En neonatos, sólo se determinó que el uso de 75 mg/kg/d de DHA por vía enteral redujo la producción de citocinas inflamatorias y administración de la dosis acumulada de opioides (18,19), pero no se ha evaluado su efecto en la manifestación de dolor.

Si a lo anterior le añadimos las dificultades para evaluar objetivamente el dolor en los neonatos con equipos, es relevante determinar si el uso de ácidos grasos omega 3 tiene efecto en la manifestación de dolor del recién nacido con plastia diafragmática como modelo de dolor inflamatorio, llevándonos a plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿La administración de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 reducirá la percepción de dolor en comparación con la administración de una emulsión lipídica con aceite de soya y ácidos grasos de cadena media en neonatos con plastia diafragmática?

Objetivo General

Comparar el efecto de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 y una emulsión lipídica con aceite de soya y ácidos grasos de cadena media, en la manifestación de dolor en neonatos con plastia diafragmática.

Hipótesis General

La administración de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 reduce la manifestación de dolor en comparación con la administración de una emulsión lipídica con aceite de soja y ácidos grasos de cadena media en neonatos con plastia diafragmática.

Material y Métodos

Diseño de estudio: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Lugar de estudio: el reclutamiento sigue en curso en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en colaboración con la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Clínica del Dolor del Hospital de Pediatría CMN SXXI “Silvestre Frank Freund”, y las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco Obstetricia Número 3 CMN la raza, Hospital General “Gaudencio Garza Garcia” CMN La Raza y del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. En el presente trabajo se reportan los pacientes estudiados de enero de 2019 a octubre de 2022.

Universo de estudio: Recién nacidos mayores 34 semanas de gestación a quienes se les diagnosticó Hernia diafragmática congénita.

Grupos de estudio e intervenciones.

Recién nacidos con Hernia diafragmática congénita (HDC) quienes se programaron a recibir nutrición parenteral (NPT) con una emulsión de lípidos mixta que contiene n-3 LC-PUFA (SMOFlipid: 30% de soja, 30% de MCT, 15% de aceite de pescado, 25% aceite de oliva).

Grupo de control: recién nacidos con Hernia diafragmática congénita (HDC) y nutrición parenteral total (NPT) con una emulsión lipídica a base de soja / MCT (Lipofundin: 50% de soja + 50% de MCT). Ambos grupos recibieron NPT durante al menos 7 días.

Intervenciones:

Macronutrientes	Inicio de NPT	Incrementos /día	Máximo
Glucosa	6mg/Kg/min 8gr/kg/min	4-6 mg/k/min	11-2 mg/kg/min
Aminoácidos con Levamine Pad	2 gr/kg/día	1 gr/kg/día	3.5 gr/kg
Lípidos: SMOFlipid o lipofundin	2 gr/kg/día	1 gr/kg/día	4.0 gr/kg
DHA*	40 mg/kg/día	20 mg/kg/día	80 mg/kg/día
EPA*	60 mg/kg/día	30 mg/kg/día	120 mg/kg/día
Oligoelementos	0.2 ml/k/día	0.2 ml/kg/día	5ml/día
Vitaminas /MVI)	2ml/kg/día	01-0.2 ml/kg/día	5ml/ día

*Contenido en SMOFlipid.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Requisito de NPT durante al menos 7 días.
- Diagnóstico de hernia diafragmática congénita
- Edad gestacional > 34 semanas.
- Consentimiento informado por escrito firmado por ambos padres después de una explicación de los objetivos, procedimientos y posibles riesgos y beneficios de la investigación, junto con la firma de dos testigos. Apéndice 1.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de cardiopatía congénita compleja con PPHN: transposición posición de grandes vasos, conexión anómala total de venas pulmonares.
- Cardiopatía congénita de tipo cianótica.
- Insuficiencia tricúspide genuina, por cardiopatía congénita como anomalía de Ebstein, displasia de la válvula tricúspide.
- Enfermedad inmunosupresora. El VIH se ha asociado con PPHN y virus del herpes humano con remodelado vascular, macrófagos perivasculares y fibrosis pulmonar y virus sincicial respiratorio
- Presencia de hemorragia profusa y persistente en cualquier nivel

Criterios de eliminación

- Si los padres retiran su consentimiento.
- Inicio de tratamiento anticoagulante, como heparina, enoxaparina.
- Desarrollo de hemorragia profusa y persistente a cualquier nivel después de recibir tratamiento con vitamina K.

Muestreo: No probabilístico, con cumplimiento de los criterios de inclusión hasta alcanzar el tamaño de muestra

Tamaño de muestra

El cálculo se realizó con una fórmula para las diferencias de medias entre los grupos

Donde:

$$\alpha = 0.05 \quad n = \frac{[(\delta) (Z_{\alpha} - (-Z_{\beta}))]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$
$$\beta = 0.20$$

δ = Desviación estándar

μ_1 y μ_2 = media del grupo control y experimental, respectivamente al final de la intervención.

Considerando los resultados preliminares de nuestro estudio, el grupo control mostró un promedio del score COMFORT de 14, desviación estándar de 4.6, estimamos que el grupo omega 3 tendrá un puntaje promedio de 10, con lo que resulta (8.166), un tamaño de muestra de 9 pacientes por grupo.

Definición Operativa de Variables

Variable	Conceptual	Operacional	Variable y unidades
Universales			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. (73)	Se determinará en días de vida postnatal cumplidos al momento del ingreso.	Cuantitativa Discreta
Edad gestacional al nacimiento	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación.	Se determinará en semanas de gestación obtenida por método de evaluación Capurro al nacimiento, considerando edad gestacional de término de 37- 42 sdg, establecido en hoja de ingreso.	Cuantitativa Continua 35 sdg- 42 sdg.
Peso al nacimiento	Peso en unidad de medición estandarizada de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento.	Peso registrado al nacimiento en hoja de referencia a este hospital, registrado en el expediente clínico.	Gramos
Sexo biológico	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras. (73)	Se tomará el registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica 1. Femenino 2. Masculino.
Independiente			
Ácidos grasos Omega 3 (EPA y DHA)	Ácido graso (AG) son biomolécula formada por una cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud o número de átomos de carbono, con un grupo carboxilo en un extremo. Se clasifican en saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. Estos últimos pueden diferenciarse en omega-6 (como el ácido linoleico, LA, C18:2n6, y derivados) y omega-3 (como el ácido α -linolénico, ALA, C18:3n3, y derivados). A partir del ALA, omega-3 esencial, se pueden sintetizar ácidos eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3) y docosahexaenoico (DHA, C22:6n3). (Martonell, 2013)	Los neonatos de ambos grupos recibirán una dosis diaria de 40 mg de DHA y 60 mg de EPA / kg / día hasta un máximo de 80 mg/kg/d y 120 mg/kg/d. El grupo control recibirá Lipofundin y los neonatos en el grupo de intervención recibirán SMOFlipid. La NPT la recibirán al menos 14 días.	Cualitativa, nominal: 0 = Lipofundin 1 = SMOFlipid Se identificarán con códigos A y B

Variable	Conceptual	Operacional	Variable y unidades
Dependientes:			
Manifestación de Dolor	Experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial (1,6)	El dolor se medirá con la escala COMFORT para recién nacidos con ventilación mecánica y sedación. (24, 25) La evaluación se realizará por el personal entrenado de enfermería, quienes pueden descartar que su comportamiento se relacione a presencia de hambre o evacuación. Dicha evaluación se hará al menos dos veces al día, una vez por turno matutino y vespertino, sin haber sido manipulado o puncionado en la última hora. Las mediciones de tiempo serán antes de la cirugía (basal), 24 h, 48 h, 72 h, día 7 y día 14 después de la cirugía. Anexo 3. escala COMFORT (24, 25)	Cuantitativa discreta, Puntaje: de 0-35 Ordinal: leve <10 Moderado 10-20 Grave >20
Variables Confusoras			
<i>Opioides</i>	Cualquier agente endógeno o exógeno que se une a receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Los medicamentos que pertenecen a esta clase (también conocidos como narcóticos) incluyen la buprenorfina, morfina, la codeína (metilmorfina) y la heroína (diacetilmorfina). Los derivados mórficos: Fentanilo, Alfentanilo, Sulfentanilo son potentes analgésicos que se utilizan en cirugía. (26)	Administración de medicamentos opioides para control de dolor nociceptivo. Como fentanil y buprenorfina en infusión o en dosis horarias y/o Rescates.	Cualitativa Nominal 1. Recibe 1 opioide 2. Recibe 2 o más opioides cuantitativa continua dosis horario y rescates mcg/kg/dosis
<i>Benzodiacepinas</i>	Son medicamentos psicotrópicos con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos (26)	Administración de medicamentos opioides para control de dolor nociceptivo. Como midazolam en infusión o en dosis horarias y/o Rescates.	Cualitativa Nominal 1. Recibe 2. No Recibe cuantitativa continua dosis horario y rescates mcg/kg/dosis

Variable	Conceptual	Operacional	Variable y unidades
<i>Sedante alfa adrenérgico (Dexmedetomidina)</i>	Agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Efecto sedante mediado por la inhibición del <i>locus coeruleus</i> (núcleo noradrenérgico predominante), situado en el tronco cerebral. Algunos efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos al estimular los receptores alfa-2 adrenérgicos del asta dorsal de la médula espinal. (26)	Administración de dexmedetomidina registrando uso, duración, dosis acumulada durante estancia en UCIN	Cualitativa Nominal 1. Recibe 2. No Recibe cuantitativa continua dosis horario y rescates mcg/kg/dosis
<i>AINES</i>	Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. S tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una gran cantidad de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). (27)	Administración Paracetamol, ketorolaco registrando uso, duración, dosis acumulada durante estancia en UCIN	Cualitativa Nominal, dicotómica. 1. Recibe 2. No Recibe Cuantitativa Continua - dosis acumulada en mg/kg -duración en número de días
<i>Corticoesteroides</i>	Fármacos más potentes y efectivos e la prevención y supresión de la inflamación ocasionada por estímulos de tipo mecánico, químico, infeccioso e inmunológico. Inhiben diferentes aspectos de la inflamación al estimular o inhibir la transcripción de genes, y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y de citocinas (28)	Administración de Dexametasona, Hidrocortisona, registrando su uso, duración, dosis acumulada durante estancia en UCIN	Cualitativa Nominal, dicotómica. 1. Recibe 2. No Recibe Cuantitativa Continua - dosis acumulada en mg/kg -duración en # días
<i>Miorelajantes</i>	Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante. Es usado principalmente para producir relajación del músculo esquelético durante la cirugía. (26)	Administración de vecuronio y cisatracurio, dosis acumulada durante estancia en UCIN	Cualitativa Nominal, dicotómica. 1. Recibe 2. No Recibe Cuantitativa

			<p>Continua</p> <p>- dosis acumulada en mg/kg</p> <p>-duración en # días</p>
Variable	Conceptual	Operacional	Variable y unidades
<i>Duración total de NPT</i>	<p>La nutrición parenteral (NP) es una intervención nutricional especializada (INE) que se caracteriza por el aporte de nutrimentos de manera directa en el torrente sanguíneo a través de una vena periférica o central, cuando no se pueden satisfacer los requerimientos nutricionales de forma enteral, vía oral o por sonda enteral, por disfunción del tubo gastrointestinal (GPC-IMSS-556-18)</p>	<p>Días totales que recibe nutrición parenteral a través de catéter venosos central.</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p> <p># de días</p>
Estado de gravedad SNAP-II	<p>SNAP-II Escala para evaluar la gravedad de la enfermedad en recién nacidos a término (29)</p>	<p>Estimación del estado de gravedad del padecimiento del niño en las 24 h precirugía y 24 h poscirugía por medio de la escala Score for Neonatal Acute Physiology, versión II (SNAP-II)(68). Ésta evalúa la presión arterial media, temperatura, relación PO₂/FiO₂, pH sérico, presencia de crisis convulsivas y uresis horaria (Anexo 4.</p>	<p>Cuantitativa discontinua.</p>
Tipo de Cirugía	<p>Tipo de tratamiento quirúrgico de la hernia diafragmática. Dependiendo de la condición clínica del paciente, la cirugía puede demorarse hasta 7-10 días. El momento de la cirugía debe depender de la condición clínica del paciente. (30, 31)</p>	<p>Tipo de abordaje quirúrgico al que se someterá el recién nacido como medida terapéutica y corrección de defecto diafragmático. Se registrará el tipo de cirugía y abordaje realizado.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laparoscópico abdominal 2. Laparoscópico torácico 3. Transtorácico Abierto 4. Transabdominal abierto <p>Con parche Con malla Con silo</p>

Descripción general del Estudio

Procedimientos

Este estudio forma parte de un proyecto de investigación más grande titulado “Efecto de la administración parenteral de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 en la evolución clínica y marcadores inflamatorios en recién nacido con hipertensión pulmonar persistente asociada a hernia diafragmática congénita”, con número de registro en CNIC R-2019-785-044.

Los participantes fueron buscados diariamente y se identificaron cuando se programó la cesárea de la madre para su nacimiento o antes del ingreso a UCIN. Cuando se identificó a un candidato, se le informó al médico tratante que su paciente era candidato y se contactó a los padres. La residente y trabajadores de campo explicaron a los padres los objetivos y procedimientos del estudio; después de aclarar las dudas y leer el consentimiento por escrito, solicitaron las firmas del consentimiento informado. Los padres recibieron una copia del consentimiento informado.

Aleatorización. El Random Allocation Software se usó para asignar la intervención (32). Cada intervención recibió un código B y A. El código fue guardado por el gastroenterólogo/neonatólogo que prescribió la NPT.

Cegamiento. Este estudio fue doble ciego porque el paciente, el personal médico y quienes evaluaron las variables dependientes no conocieron la intervención asignada.

Control de la calidad de los datos

Se elaboró un instrumento de recolección de investigación *ex professo* para este estudio donde se registraron todas las variables prospectivamente y se verificaron antes del egreso del paciente.

Dolor. La escala de dolor COMFORT se evaluó por personal de enfermería en turno que se encontraba en vigilancia y atención de cuidados del recién nacido, así como médico residente de pediatría capacitado para la aplicación de la escala.

Plan de análisis estadístico

Los datos se analizaron con el software SPSS v20. El valor $P < 0.05$ se consideró significativo.

Descriptivo

- Las variables cualitativas se presentaron como frecuencia y porcentaje.
- Las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar o como mediana, valor mínimo y máximo.

Inferencial

o Bivariado: entre grupos, las frecuencias se compararon con la prueba χ^2 o exacta de Fisher. (32, 33).

o Multivariado: se ajustaron los factores de confusión con ANOVA para mediciones repetidas.

Aspectos Éticos

Riesgo de la investigación. Este proyecto se consideró como una investigación con un riesgo mayor al mínimo. Se realizó en recién nacidos, considerada población vulnerable, con un grupo control. Los investigadores declararon que procedimientos se apegaron a las normas éticas, que se respetaron estrictamente los principios del Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Belmont y que este Proyecto se adhirió a la Ley General de Salud de México. (34)

Balance riesgo/beneficio.

El beneficio de recibir ácidos grasos omega 3 por la vía habitual de alimentación podría reducir la resistencia vascular, mejorar el flujo de sangre, su oxigenación y la respuesta inflamatoria, con lo que podríamos reducir el dolor, mejorar la evolución clínica y en consecuencia, reducir la mortalidad y gastos de atención. Por otro lado, el efecto benéfico de la leche humana en la mejoría de la evolución clínica del niño enfermose explica en parte por la presencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, por lo que su administración puede modificar la morbilidad temprana, al reducir el riesgo y severidad de enfermedades neonatales moduladas por la respuesta inflamatoria, coagulación, recuperación/daño y reparación celular después de hipoxia, por lo que puede contribuir a mejorar la evolución del paciente después de daño perinatal (35-38). Los neonatos tienen una baja actividad enzimática para elongar y desaturar al ALA en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 como el DHA. Por lo anterior, para favorecer el desarrollo esperado en el sistema nervioso central y de bastones de la retina, dependen de su aporte exógeno, y pueden presentar deficiencia posterior al nacimiento (39).

Los antecedentes sobre riesgo/beneficio del EPA y DHA muestran que tienen efectos antiarrítmicos y pueden reducir la coagulación, opuestos a las acciones de los ácidos grasos omega 6. Los ácidos grasos de cadena muy larga y altamente insaturados, incluyendo el EPA y DHA son propensos a la peroxidación (40). En estudios *in vitro*, se ha reportado que los ácidos grasos omega 3 de cadena larga pueden disminuir la agregación plaquetaria, ya que el tromboxano (Tx) A₂ que participa en la quimiotaxis para formar el tapón plaquetario durante la coagulación tiene como sustrato el AA. Los ácidos grasos omega 3 podrían alargar el tiempo de sangrado porque compite con el AA como sustrato para la formación de TxA₃, cuya potencia biológica es menor. Sin embargo, a dosis de 0.4-6 g/día de DHA, no se observó aumento en el tiempo de sangrado, alteración en el tamaño de plaquetas, fibrinógeno, Factor VIII o Factor Von Willebrand (41). En nuestros estudios previos donde administramos DHA a dosis de 75 mg/kg/d no hemos encontrado diferencias en los eventos de vómito, sangrado gástrico, intra o paraventricular. En niños pretérmino o de término con sepsis y en estas mismas variables y en el volumen de sangrado en niños de término con sometidos a cirugía o con sepsis (15, 51-52).

En adultos sometidos a cirugía y en estado crítico también se ha demostrado la seguridad de la administración de emulsiones lipídicas con ácidos grasos omega 3 (42-50). La emulsión utilizada ha sido aprobada para recién nacidos, incluyendo pretérmino extremos (53). Por otro lado, dentro de las emulsiones recomendadas para población pediátrica por las Guías de ESPEN 2018 (54) y SENPE de España (54,55), se encuentra la composición de Lipofundin y SMOFlipid. En esta última guía se considera que por su equilibrio en ácidos grasos indispensables en ausencia de fitosteroles y contenido de vitamina E, las emulsiones con omega 3 parecen las más recomendables para la población pediátrica.

El SMOFlipid se ha utilizado en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso o extremadamente bajo peso al nacer con seguridad y con algunos beneficios clínicos como la reducción de la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral (56-64). En el presente estudio se utilizó la emulsión SMOFlipid de marca Fresenius (65-66). Por lo anterior, se tiene evidencia de que las emulsiones de lípidos que contienen ácidos grasos omega 3 han sido utilizadas y recomendadas para el uso en recién nacidos.

Confidencialidad.

La información proporcionada utilizada para identificar a los pacientes (como su nombre, teléfono y dirección) fue guardada de manera confidencial, así como sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de las pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Sólo el personal de salud y el equipo de investigación que participó del cuidado los pacientes tuvo conocimiento de la participación en este estudio. En las bases de datos se identificó con un número de folio único en lugar de su nombre.

Condiciones para solicitar el consentimiento informado por escrito. Se solicitó el consentimiento informado por escrito a ambos padres después de verificar que el recién nacido cumplió estrictamente los criterios de inclusión de acuerdo con el expediente médico y con la revisión del caso con el médico tratante (Anexo 1).

Selección de participantes.

Un trabajador de campo del proyecto invitó a los padres a participar con su hijo, después de explicar los procedimientos, objetivos, posibles riesgos y beneficios de la intervención con ácidos grasos omega 3, incluida la firma y la dirección de 2 testigos. También se les informó que un grupo recibiría grasas Omega 3, y el otro grupo recibiría una emulsión sin ellos, pero similar en otros nutrimentos y energía para hacer una evaluación imparcial del tratamiento.

Durante la solicitud del consentimiento informado escrito a los padres, se explicó lo siguiente: su participación es voluntaria, nuestra intervención se suspenderá si su hijo presenta inestabilidad clínica grave de acuerdo a evaluación del médico tratante, pueden retirar su consentimiento en cualquier momento y la atención médica para su hijo no se verá afectada.

En caso de cualquier evento adverso severo relacionado o no con nuestra intervención, que pudiera poner en peligro la vida, la intervención se suspendió y se brindó el tratamiento adecuado en consenso con sus médicos tratantes, que puede incluir ayuno, transfusiones, estrecha vigilancia de los pacientes hasta el alta hospitalaria, registrando cualquier evento durante este tiempo.

En caso de requerir atención médica debido a complicaciones, este tratamiento se proporcionó en el mismo hospital donde se reclutó al paciente y esta información se explicó a los padres antes de la entrada.

Posibles riesgos que ocasionarán la suspensión de la intervención.

Se consideró la presencia de sangrado persistente en cualquier nivel, recuento de plaquetas inferior a 80,000 / mm³ o una disminución del 50% de un recuento registrado en los 3 días previos, colestasis severa o sepsis relacionada con el catéter. Si ocurría algún caso adverso relacionado con nuestra intervención, se informaría de inmediato al Comité Nacional de Ética e Investigación del IMSS. En caso de que los pacientes presentaron niveles de triglicéridos en sangre excedan 265 mg/dl, se acordó con los médicos tratantes que se reduciría la tasa de infusión de la NPT. Este punto de corte es el que manejan en las guías del ESPEN (54).

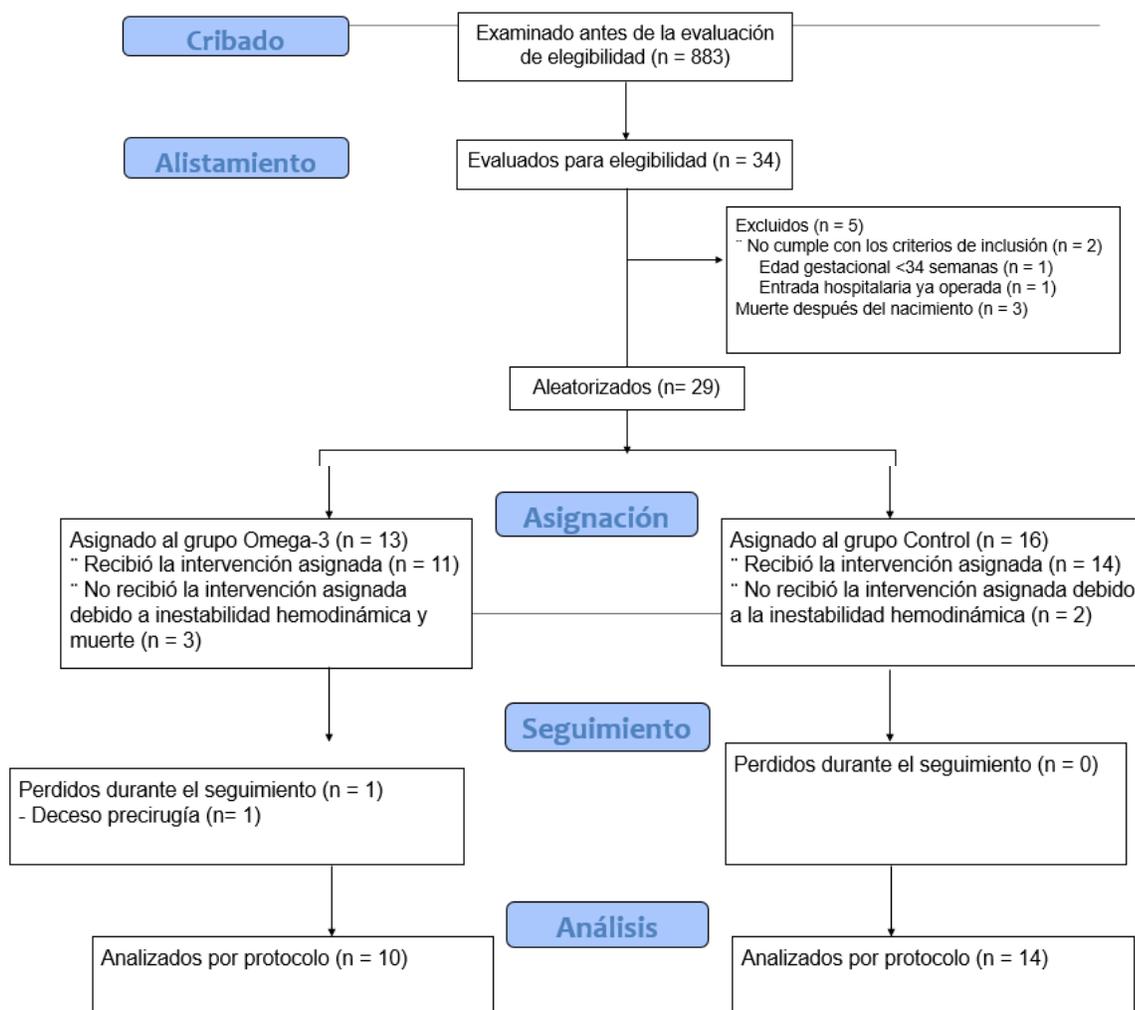
El volumen de sangre que se recolectó no conlleva más riesgo para el estado hemodinámico de los pacientes. Se recolectaron muestra con la misma punción para otras pruebas clínicas para su atención médica a fin de evitar las punciones adicionales siempre que sea posible.

Experiencia del grupo

Experiencia del grupo: El equipo de investigación cuenta con una amplia experiencia en el área de Neonatología, Anestesiología e Investigación en nutrición del recién nacido críticamente enfermo. La Dra. Mariela Bernabe tiene 25 años de experiencia en investigación clínica en recién nacidos en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) y su área de investigación es el estudio de los efectos de los ácidos grasos omega-3, incluido el DHA, y en las complicaciones de los recién nacidos críticamente enfermos. En la unidades hospitalarias participantes, los neonatólogos tienen amplia experiencia en el diagnóstico y el tratamiento convencional de Hernia Diafrágica Congénita. La Dra. Virginia Gordillo Álvarez, Médico Anestesióloga con alta especialidad en Algología quien es encargada de la Clínica del Dolor Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI desde el año 2003, tiene amplia experiencia el manejo de dolor del recién nacido críticamente enfermo y asesoró en la evaluación de la manifestación del dolor y en la capacitación de la residente.

Resultados

De un total de 1129 recién nacidos en las unidades hospitalarias sede durante el periodo de estudio, se evaluaron 34 pacientes para elegibilidad, de los cuales se excluyeron 5 por no cumplir criterios de inclusión y haber fallecido después del nacimiento, con una aleatorización de 29 pacientes, y eliminación de 5 pacientes que perdieron seguimiento, se analizaron 24 recién nacidos que cumplieron criterios de inclusión



Los grupos fueron similares en sus características al nacer y antes de la cirugía, siendo predominantemente a término y con peso adecuado a edad gestacional (cuadro 1), excepto que el grupo omega 3 tuvo mayor puntaje de dolor comparado con el grupo control (cuadro2).

Cuadro 1. Características de neonatos con hernia diafragmática congénita			
	GRUPO		P*
	Omega-3 n = 10	Control n = 14	
<i>Al nacer</i>			
Edad gestacional, semanas	38 [37 - 40]	38 [35.5 - 41]	1.000
Peso, g	2940 [2940- 4075]	2947.5 [2000-3750]	0.489
Longitud, cm	48.5 [45 - 53]	49.5 [43 - 52]	0.734
<i>Al ingreso del estudio</i>			
Edad gestacional, semanas	38.5 [37.1- 40]	38.3 [36.3-41.3]	0.951
Peso, g	2945 [2380- 3980]	2846 [2050-3615]	1.00
Longitud, cm	49.5 [45-53]	50 [43- 53.5]	0.820
Género, Masculino: Femenino, n (%)	5: 5 50%: 50%	5: 9 35.7: 64.3%	0.678
Adecuación peso/edad gestacional, n (%)			
Adecuado (AGA)	8 (78.6)	11 (80)	
Pequeño (SGA)	1 (21.4)	3 (10)	
Grande (LGA)	1 (10)	0	
Gravedad precirugía, SNAP II	14.5 [0 - 32]	16 [0.5- 40]	0.588
Bohn Cuadrante			0.276
A	2 (20)	5 (35.7)	
B	4 (40)	8 (57.1)	
C	2 (20)	1 (7.1)	
D	2 (20)	0	
Tipo de Cirugía			0.489
Toroscopia de mínimo acceso	2 (20)	5 (35.7)	
Toracotomía abierta	1 (10)	2 (14.3)	
Plastia diafragmática sin malla	3 (30)	4 (28.7)	
Plastia Diafragmática + Malla	3 (30)	2 (14.3)	
Plastia Diafragmática+ Silo	1 (10)	0	
Tiempo con Nutrición parenteral, días	12 [5- 28]	12.5 [1-21]	0.967
Los datos se presentan como frecuencias (n) o mediana [mínimo - máximo]. AGA: Adequate for gestational age; SGA: Small for gestational age; LGA: Large for gestational age.			

La escala COMFORT muestra que los recién nacidos en el grupo control presentaron menor manifestación de dolor a las 72 hrs posterior al evento quirúrgico.

Cuadro 2. Puntaje de la manifestación de dolor de neonatos con plastia diafragmática			
	GRUPO		<i>p</i> *
	Omega 3 n = 10	Control n = 14	
Escala de dolor COMFORT			
Precirugía, n (%)	10 (100)	14 (100)	
Puntaje	14.5 [8-22]	9.5 [6-31]	0.019
24 h poscirugía, n (%)	10 (100)	14(100)	
Puntaje	10.5 [7 - 21]	10.0 [6- 16]	0.371
48 h poscirugía, n (%)	10 (100)	14 (100)	
Puntaje	15.5 [7 - 22]	10.5 [5- 19]	0.074
72 h poscirugía, n (%)	10 (100)	14(100)	
Puntaje	15.5 [10 - 21]	10.0 [6 - 22]	0.003
7 d poscirugía n (%)	10 (100)	13 (92.9)	
Puntaje	15.0 [12 - 20]	14.0 [5- 24]	0.693
	n = 9	n = 8	
14 d poscirugía, n (%)	9 (90)	8 (57.1)	
Puntaje	15.0 [8 - 22]	14.5 [8 - 19]	0.815
	n = 5	n =2	
21 d poscirugía, n (%)	5 (50)	2 (14.2)	
Puntaje	16.0 [11-23]	13.5 [11-16]	0.571

También se observó que los neonatos manifestaron dolor con predominio de moderado durante su evolución clínica, presentándose principalmente entre las 24 y 72 hrs posterior a la cirugía (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación de la manifestación de dolor de neonatos con plastia diafragmática						
	GRUPO					
	Omega 3 n = 10			Control n = 14		
Escala de dolor COMFORT	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>
Precirugía	2	7	1	7	6	1
24 h poscirugía	3	7	0	3	6	1
48 h poscirugía	1	9	0	3	5	2
72 h poscirugía	2	7	1	1	8	1
7 d poscirugía	1	9	0	2	9	2
14 d poscirugía	3	5	2	1	7	0
21 d poscirugi	-	4	1	-	2	0

Las dosis acumuladas de medicamentos entre grupos fueron similares. Podía parecer que presentan mayor dosis acumulada de opioides potentes en el grupo Omega-3, en comparación con uso de midazolam y dexmedetomidina, ya que el mismo grupo obtuvo menor dosis acumulada de estos dos últimos medicamentos.

Cuadro 4. Covariables en el manejo de dolor del recién nacido con plastia diafragmática			
	GRUPO		P*
	Omega-3 n = 10	Control n = 14	
OPIOIDES			
Buprenorfina			
Pacientes, n (%)	10 (100)	11 (78.6)	0.239
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	32.1 [5-95.2]	12.0 [2-59.2]	1.000
Duración Pos cirugía hasta egreso (días)	7 [2-25]	3 [1-7]	0.131
Núm. de rescates	2 [2-7]	2[1-16]	0.022
Pacientes con rescate, n (%)	6 (50)	5 (42.9)	1.000
Dosis Rescate acumulada (mcg. k)	3.0 [1.5-44.7]	3.65 [1-12]	0.697
Fentanilo			
Pacientes, n (%)	4(40)	9 (64.3)	0.408
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	217.6 [120 – 475.2]	153.5 [18.8- 456]	1.000
Duración Poscirugía hasta egreso (días)	2.5 [1- 6]	2.0 [1 -10]	0.815
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
Ketorolaco			
Pacientes, n (%)	3 (30)	6 (42.8)	0.678
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	4.5 [1.5-10.5]	3.45 [1-9]	0.762
Duración Pos cirugía hasta egreso (días)	2 [1-7]	1.5 [1-6]	0.857
Metamizol			
Pacientes, n (%)	1(10)	3 (21.4)	0.615
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	30.7	19.6 [15- 29.2]	1.000
Duración Pos cirugía hasta egreso (días)	1	1 [1-3]	1.000
Paracetamol			
Pacientes, n (%)	8 (80)	9 (64.2)	0.653
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	149.5 [27-301.8]	267 [10-954]	1.000
Pacientes con rescates n (%)	3 (30)	3 (21.4)	1.000
Núm. de rescates	1[1-4]	1 [1-2]	1.000
Dosis Rescate acumulada (mcg. k)	16 [15-62.4]	15 [10 -22.64]	1.000
MIORELAJANTES			
Vecuronio			
Pacientes, n (%)	3 (30)	2 (14.2)	0.615
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	2364.5 [51-3000]	1072.2 [176.4- 1968]	1.000
Núm. de rescates	2 [1-3]	5 [2-8]	1.000
Dosis Rescate acumulada (mcg. k)	133.5 [0-700]	167.7 [159-176.4]	1.000
Duración Pos cirugía hasta egreso (días)	5.5 [3– 8]	1.0	0.333

Cuadro 4. Covariables en el manejo de dolor del recién nacido con plastia diafragmática

Cuadro 4. Covariables en el manejo de dolor del recién nacido con plastia diafragmática			
BENZODIACEPINAS			
Midazolam			
Pacientes, n (%)	6 (60)	10 (71.4)	0.673
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	9060 [1060 – 49656]	24975.5 [731 – 36427]	1.000
Núm. de rescates	6 (60) 1 [1- 5]	8 (57) 2.5 [1-4]	0.487
Dosis Rescate acumulada (mcg.k)	175.3 [100-520]	445.0 [106 - 514]	0.473
Duración Poscirugía hasta egreso (días)	6.5 [1- 13]	5 [1-10]	0.289
DEXMEDETOMIDINA			
Pacientes, n (%)	2 (20)	7 (50)	0.210
Dosis acumulada (mcg.k.) a 7 días	19.15 [0.2- 38.1]	52.1 [2.7- 126]	1.000
Duración Pos cirugía hasta egreso (días)	19 [16-22]	8 [1-13]	0.333
Gravedad poscirugía, SNAP II	16 [0-24]	8.0 [0-36]	0.625
Los datos se presentan como frecuencias (n), porcentajes (%) o mediana y [mínimo - máximo].			

Se realizó el análisis de ácidos grasos de eritrocitos (que representan la reserva tisular) al ingreso al estudio de los recién nacidos, observándose un similar porcentaje de ácidos grasos entre grupos.

Cuadro 5. Ácidos grasos en eritrocitos en recién nacidos con plastia diafragmática del HP CMN SXXI

	GRUPO		P*
	Omega3 n = 9	Control n = 14	
<i>Ácidos grasos en eritrocitos al ingreso del estudio, % ácidos grasos totales.</i>			
Linoleico (LA, 18:2 n-6)	5.30 [3.80-12-30]	7.65 [3.60-11-18]	1.000
α-Linoleico (LNA, 18:3 n-3)	0.300 [0.100-4.100]	0.200 [0.049-1.726]	0.754
Araquidónico (AA, 20:4 n-6)	0.200 [0.100-0500]	0.170 [0.100-0.231]	0.531
Eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3)	0.668 [0.400- 0.700]	0.700 [0.200- 1.303]	1.000
Docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3)	3.200 [2.700- 4.200]	3.952 [1.400- 5.000]	1.000
EPA + DHA	3.900 (3.200- 4.700)	4.603 (1.600- 6.176)	1.000
Los datos se presentan como frecuencias (n), porcentajes (%) o mediana y [mínimo - máximo].			

Análisis Multivariado

Se realizaron modelos de ANOVAs para mediciones repetidas, para estimar la diferencia de medias entre grupos en el puntaje Comfort primero sin ajustar variables confusoras, encontrándose una diferencia de 2.734 puntos más de dolor en el grupo Omega 3 comparado con el Grupo Control con una $p = 0.028$, durante los 7 días poscirugía. También se realizó el análisis ajustado por fármacos analgésicos administrados y gravedad posterior a cirugía (cuadro 6), donde se pudo observar una diferencia de medias de 2.917 puntos, $p = 0.007$ entre grupos, con mayor manifestación de dolor en el grupo omega 3, ajustado por la gravedad posterior a cirugía,. además de observarse diferencia de hasta 2.260 puntos entre grupos en la manifestación de dolor ajustada por la administración de Dexmedetomidina y mayor gravedad postquirúrgica.

Cuadro 6. Diferencia de medias en puntaje Comfort entre grupo Omega 3 y Grupo Control, previo a cirugía y hasta 7 días posquirúrgicos.		
puntaje Comfort durante 7 días posquirúrgicos, sin ajustar	DM	p
Grupo Omega 3 - Grupo control	2.73	0.028
Variable ajustada, una cada vez	DM	p
SNAP Post cirugía	2.917	0.007
Fentanilo	2.682	0.029
Buprenorfina	2.829	0.036
Midazolam	2.503	0.032
Dexmedetomidina	1.911	0.123
Dexmedetomidina y SNAP postcirugía	2.260	0.035
SNAP postcirugía, Fentanilo, Buprenorfina, Midazolam, Dexmedetomidina	1.950	0.128
DM: Diferencia de medias. SNAP: Puntuación de fisiología aguda neonatal (<i>Score for Neonatal Acute Physiology</i>)		

En el modelo multivariado se observó que la gravedad poscirugía (medida por la escala SNAP) fue un predictor independiente y significativo de dolor a las 24h, 48h, y 72h (Tabla 8).

Tabla 8. Estimaciones de parámetro

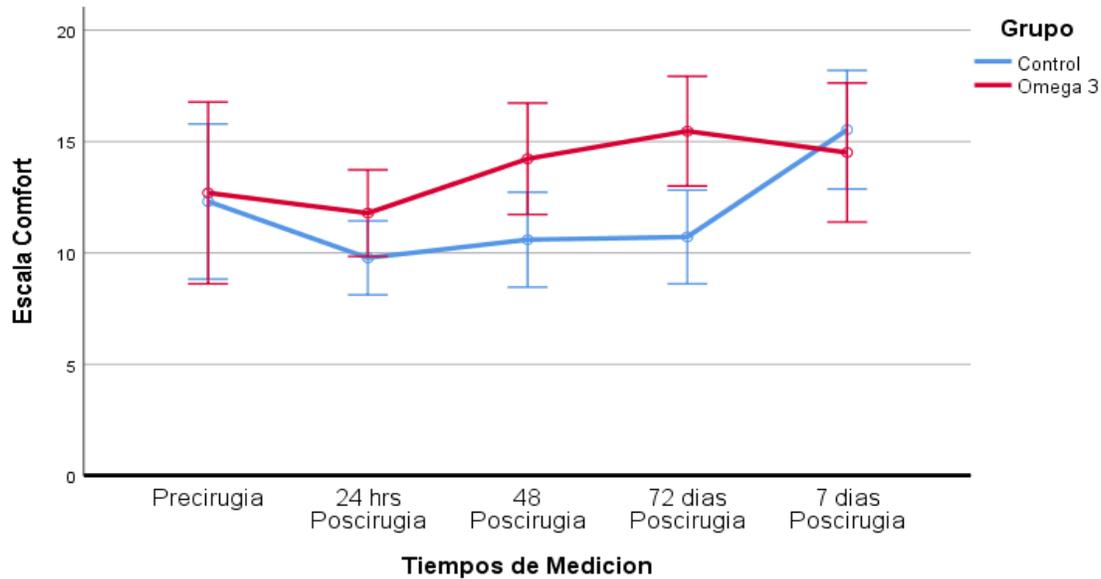
Variable dependiente	Parámetro	B	Desv. Error	t	Sig.	Intervalo de confianza al 95%		Eta parcial al cuadrado	Parámetro sin centralidad	Potencia observada ^b
						Límite inferior	Límite superior			
Puntaje Comfort	Intersección	13.733	3.124	4.396	.000	7.142	20.324	.532	4.396	.985
Precirugía	[Grupo Omega 3=0]	-1.168	2.928	-3.99	.695	-7.346	5.010	.009	.399	.066
	[Grupo_Control=1]	0 ^a
	Puntaje SNAP post cirugía	-.073	.126	-.579	.570	-.339	.193	.019	.579	.085
	Dosis Dexmedetomidina 7 días posquirúrgico	-.048	.044	-1.096	.288	-.140	.044	.066	1.096	.179
	Dosis Midazolam 7 días posquirúrgico	3.586E-5	9.330E-5	.384	.705	.000	.000	.009	.384	.065
	Dosis Buprenorfina 7 días posquirúrgico.	.034	.052	.642	.529	-.077	.144	.024	.642	.093
	Puntaje COMFORT 24 hr poscirugía	Intersección	16.342	1.424	11.473	.000	13.337	19.348	.886	11.473
[Grupo Omega 3=0]		-1.913	1.335	-1.433	.170	-4.730	.904	.108	1.433	.272
[Grupo_Control=1]		0 ^a
Puntaje SNAP Poscirugía		-.192	.058	-3.330	.004	-.313	-.070	.395	3.330	.880
Dosis Dexmedetomidina 7 días posquirúrgico		-.030	.020	-1.521	.147	-.072	.012	.120	1.521	.300
Dosis Midazolam 7 días posquirúrgico		-4.151E-5	4.254E-5	-.976	.343	.000	4.824E-5	.053	.976	.152
Dosis Buprenorfina 7 días posquirúrgico.		-.034	.024	-1.435	.170	-.085	.016	.108	1.435	.273
Puntaje COMFORT 48 hr poscirugía	Intersección	18.784	1.955	9.610	.000	14.660	22.909	.845	9.610	1.000
	[Grupo Omega 3=0]	-3.049	1.832	-1.664	.114	-6.914	.817	.140	1.664	.349
	[Grupo_Control=1]	0 ^a
	Puntaje SNAP Poscirugía	-.224	.079	-2.833	.011	-.390	-.057	.321	2.833	.761
	Dosis Dexmedetomidina 7 días posquirúrgico	-.030	.027	-1.112	.282	-.088	.027	.068	1.112	.183

	Dosis Midazolam 7 días posquirúrgico	-8.243E-5	5.838E-5	-1.412	.176	.000	4.073E-5	.105	1.412	.266
	Dosis Buprenorfina 7 días posquirúrgico.	-.008	.033	-.244	.810	-.077	.061	.003	.244	.056
Puntaje COMFORT 72 hr poscirugía	Intersección	18.718	1.801	10.395	.000	14.919	22.517	.864	10.395	1.000
	[Grupo Omega 3=0]	-4.774	1.688	-2.829	.012	-8.335	-1.213	.320	2.829	.760
	[Grupo_Control=1]	0 ^a
	Puntaje SNAP Poscirugía	-.180	.073	-2.468	.024	-.333	-.026	.264	2.468	.643
	Dosis Dexmedetomidina 7 días posquirúrgico	-.005	.025	-.186	.855	-.058	.048	.002	.186	.054
	Dosis Midazolam 7 días posquirúrgico	-5.212E-5	5.377E-5	-.969	.346	.000	6.133E-5	.052	.969	.150
	Dosis Buprenorfina 7 días posquirúrgico.	-5.246E-5	.030	-.002	.999	-.064	.064	.000	.002	.050
Puntaje COMFORT 72 hr poscirugía	Intersección	13.675	2.450	5.582	.000	8.506	18.844	.647	5.582	.999
	[Grupo Omega 3=0]	.275	2.296	.120	.906	-4.570	5.120	.001	.120	.051
	[Grupo_Control=1]	0 ^a
	Puntaje SNAP Poscirugía	-.024	.099	-.240	.813	-.233	.185	.003	.240	.056
	Dosis Dexmedetomidina 7 días posquirúrgico	-.003	.034	-.091	.929	-.075	.069	.000	.091	.051
	Dosis Midazolam 7 días posquirúrgico	4.377E-5	7.316E-5	.598	.558	.000	.000	.021	.598	.087
	Dosis Buprenorfina 7 días posquirúrgico.	.044	.041	1.067	.301	-.043	.130	.063	1.067	.172

a. Este parámetro está establecido en cero porque es redundante.

b. Se ha calculado utilizando alpha = .05

Gráfica 1 . ANOVA para mediciones repetidas.



Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los valores siguientes: Postsurgical Illness severity score = 14.04, Dexme dosis/acum a d7 poscx con ceros = 17.9217, Mida dosis/d promedio a d7 poscx con ceros = 12092.8261, Bupre dosis/acum a d 7 poscx con ceros = 25.4883, Fenta Dosis/dia promedio a d7poscx con ceros = 108.6343

Barras de error: +/- 2 SE

Este modelo de ANOVA para mediciones repetidas se observó que el puntaje COMFORT fue mayor en el grupo omega 3 comparado con el grupo control a las 24 hrs poscirugía, pero a los 7 días poscirugía los puntajes de dolor de ambos grupos fueron similares, despues de ajustar por confusores.

Discusión

Los neonatos que se sometieron a plastia diafragmática y que recibieron ácidos grasos omega 3 por vía parenteral presentaron mayor puntaje de dolor a las 72 hrs posterior al evento quirúrgico, comparado con el grupo control, después de ajustar por la dosis acumulada de dexmedetomidina, midazolam, fentanil y buprenorfina, aunque a los 7 días ambos grupos presentaron puntajes de dolor similares.

Este trabajo es el primero que evalúa el efecto de los ácidos grasos omega-3 en la manifestación de dolor de neonatos sometidos a cirugía.

Previo a la cirugía los pacientes que recibieron ácidos grasos Omega 3 presentaron un puntaje de dolor más alto en comparación con el grupo control. El análisis multivariado también mostró que la gravedad poscirugía fue significativamente mayor en el grupo Omega 3 y un predictor independiente de dolor.

La hernia diafragmática congénita (HDC), representa un 8% de las malformaciones congénitas, con una prevalencia estimada de 1 a 4 en 10,000 nacidos vivos. Estas cifras no toman en cuenta abortos u óbitos, que corresponden a aproximadamente un 30% de los casos. Se considera incluso más frecuente que la fibrosis quística, que tiene una incidencia de 1:2500 en recién nacidos vivos, lo que se puede traducir a que cada 10 minutos nace un bebé con HDC en el mundo. Esta se puede presentar de forma aislada, sin embargo, se asocia a otras malformaciones en aproximadamente un 50% de los casos (67).

En la forma compleja o no aislada, las cardiopatías congénitas son las que principalmente se asocian, en especial los defectos del septum interventricular, la tetralogía de Fallot o la coartación de aorta, y otros defectos menos severos como el conducto arterioso permeable y forman oval permeable. Las malformaciones del sistema genitourinario, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y sistema esquelético se relacionan en menor porcentaje. Estas anomalías son más frecuentes en las HDC bilaterales, donde un 95% de esta presentación se asocia con otra malformación (67). Los recién nacidos analizados en nuestro estudio presentaron características similares a lo encontrado en la literatura, en relación a la edad gestacional de diagnóstico, peso para la edad gestacional, localización de defecto herniario, tipo de cirugía, además de que se consideró la presentación de hernia diafragmática congénita de forma aislada, excluyéndose a pacientes cuya hernia se podría asociar a alguna cardiopatía compleja o inmunodeficiencia, sin incluir pacientes que pudieron asociar alguna otra malformación menos frecuente, lo que puede explicar el pequeño número de pacientes analizados; por lo anterior, la población estudiada no es representativa para su comparación a nuestra población ya que la incidencia de esta enfermedad es muy baja.

La presentación derecha de la hernia diafragmática es de peor pronóstico, suele tener contenido el hígado, que se caracteriza por ser una masa homogénea similar a la consistencia del pulmón fetal que desplaza el mediastino, asociado además a una mayor hipoplasia pulmonar, lo cual condiciona mayores alteraciones hemodinámicas que repercuten en la presión pulmonar neonatal. La hipertensión pulmonar persistente es la complicación más grave postquirúrgica, y a la cual se le atribuye la mortalidad posnatal. Otras complicaciones incluyen hemorragia, quilotórax, hernia recurrente, deformidad de la pared torácica, obstrucción del intestino delgado, derrame pleural, quilotórax e infección del material protésico (67). En nuestro estudio no se analizaron estas características que pudieran influir en la manifestación de dolor, así como índice de gravedad presentado por los pacientes.

Importante considerar que el dolor postoperatorio es un tipo de dolor agudo tanto desde el punto de vista fisiopatológico como terapéutico, y es considerado un estresor importante que desencadena la respuesta neuroendocrina, inmune e inflamatoria, dando como resultado mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes.(2,3) Este tipo de pacientes requieren un manejo quirúrgico y múltiples intervenciones que son factores causantes de dolor, en ellos el objetivo principal es minimizar estímulos dolorosos, considerando que se puede realizar a través de estrategias de manejo de dolor no farmacológico, farmacológico, e incluso nutricionales. (15,17, 19)

Fisiopatológicamente, la hernia diafragmática involucra la presencia de hipoplasia pulmonar y la herniación de los órganos abdominales hacia la cavidad torácica, condicionando una alteración respiratoria y hemodinámica que clínicamente se traduce con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad en esta patología, por lo que requiere de manejo por un equipo multidisciplinario, incluyendo el manejo quirúrgico (22). (67). En los recién nacidos de este estudio no se incluyeron a pacientes que recibieron tratamiento fetal, y no se analizó el grado de hipoplasia pulmonar previo a la cirugía por falta de factibilidad, lo que se podría traducir a una estabilidad fisiológica más lábil, y clínicamente una diferente manifestación de dolor previo a la cirugía en ambos grupos.

Se han estudiado distintas estrategias para el manejo del dolor y confort del recién nacido, una de las cuales ha sido el estudio de la intervención nutricional como coadyuvante inmunomodulador de dolor inflamatorio. Por lo que el objetivo de este estudio fue precisamente indagar cual es el impacto de la intervención de los ácidos grasos Omega 3 administrados como parte del soporte nutricional con nutrición parenteral total en la manifestación del dolor de los recién nacidos posoperados de plastia diafragmática.

Bernabe-Garcia y colaboradores estudiaron el efecto de la administración del ácido docosahexaenoico (DHA) en pacientes recién nacidos sometidos a cirugía cardiovascular en un ensayo clínico, doble ciego, donde se encontró que el grupo de pacientes que recibió DHA presentó menos disfunción orgánica y estancia hospitalaria más corta, sin hubo diferencias en el volumen de sangrado durante la cirugía o de eventos de sangrado posteriores a la cirugía entre grupos. Concluyendo que la administración de DHA enteral mejora los marcadores de inflamación y mejora los resultados clínicos en recién nacidos quirúrgicos. (15-17) También se encontró que las citocinas inflamatorias no se elevaron significativamente en los niños del grupo DHA, mientras que las antiinflamatorias se elevaron 24h después de la cirugía, mientras que en el grupo control ocurrió lo opuesto. Después de ajustar por confusores, los niveles de citocinas fueron significativamente menores en el grupo que recibió DHA. (15) Las citocinas inflamatorias son parte de los mecanismos involucrados en la inducción de dolor. Nuestro estudio intenta extrapolar los resultados indirectos encontrados en otros estudios, ya que, al disminuir el tiempo de estancia, se disminuirían los estímulos nociceptivos en los pacientes.

El puntaje de SNAP ⁽²⁹⁾ que nos permite conocer gravedad del recién nacido crítico, se observó mayor puntaje en el grupo que recibió ácidos grasos Omega 3, incluso antes del procedimiento quirúrgico y durante la intervención nutricional, con esto podríamos inferir que las condiciones clínicas y fisiológicas de estos pacientes fueron más adversas, que podría traducirse en un mayor proceso inflamatorio, que se manifestara clínicamente en dolor en el recién nacido. Es importante mencionar, que la patología quirúrgica conlleva alteración sistémica, como respuesta neurohumoral y metabólica al trauma quirúrgico⁽²⁾, sin embargo, esta respuesta se ve intensificada en enfermedades congénitas que ameritan cirugía cardiorácica, como lo es el caso de nuestra población de estudio.

Ruiz- Tovar y cols. ⁽²¹⁾ realizaron un ensayo clínico en los pacientes adultos sometidos a cirugía laparoscópica que se les realizó bypass gástrico en Y de Roux, estudiándose el efecto inmunomodulador de la administración enteral de ácidos grasos Omega 3 (O3FA). Investigaron la pérdida de peso preoperatoria, el dolor posoperatorio, las complicaciones y los reactantes de fase aguda preoperatoria. Ellos concluyeron que el uso de un suplemento nutricional enriquecido con O3FA se asocia con una menor pérdida de peso posoperatoria, reducción del dolor postoperatorio y disminución de los niveles postoperatorios de proteína C reactiva. ⁽²¹⁾ Cabe mencionar, las resovinas derivadas de DHA, las maresinas derivadas de DHA y el DHA enteral pueden reducir el dolor agudo asociado con lesión inflamatoria a través de la regulación negativa de varios mediadores inflamatorios como la prostaglandina E2 y citocinas como IL-1 β y TNF- α . ⁽²¹⁾ En el presente estudio se realizó la medición del DHA en las membranas de los eritrocitos como reserva tisular, donde se observaron niveles similares en ambos grupos, con tendencia a presentar mayores niveles en grupo control; pero sin significancia estadística. Esta podría ser un área de oportunidad para continuar analizando estos niveles, y extrapolar que los pacientes con inicio de nutrición parenteral temprana tienen mejor evolución clínica, con disminución en la estancia hospitalaria y del número de estímulos nociceptivos, y en consecuencia se disminuyen el número de estímulos nociceptivos que se realizan en los pacientes.

A diferencia de nuestro estudio, el cual se realizó en neonatos, se encontró que la evolución clínica muestra que los recién nacidos presentaron menor manifestación de dolor a las 48 h posterior al evento quirúrgico, con predominio en el grupo control. Sin embargo, considerando los puntajes a lo largo de los primeros 7 días, con tiempo previo a cirugía y evaluaciones posteriores hasta 7 días post cirugía, en grupo Omega-3 tuvo 2.7 puntos más en la escala de COMFORT, es decir mayor manifestación de dolor, comparado con el grupo control. Pudimos observar en relación con la dosis acumulada de medicamentos entre grupos es similares. Podía parecer que presentan mayor dosis acumulada de opioides potentes en el grupo Omega-3, en comparación con uso de midazolam y dexmedetomidina, ya que el mismo grupo obtuvo menor dosis acumulada de estos dos últimos medicamentos.

Limitaciones:

EL manejo del dolor en el recién nacido continua siendo un pilar fundamental para la adecuada evolución de estos pacientes, y en especial de los recién nacidos críticamente enfermos que reciben tratamiento quirúrgico, ya que no pueden verbalizar sus síntomas e intensidad; sin embargo la limitante en este estudio fue el escaso tamaño de muestra, debido a la baja incidencia de esta patología, la gravedad asociada y la alta mortalidad previa al tratamiento quirúrgico, las complicaciones asociadas que pueden afectar la manifestación de dolor, así como la disponibilidad de instrumentos no invasivos que permitan la monitorización objetiva y continua de dolor en el recién nacido hospitalizado.

Es de importancia mencionar que los hallazgos en este estudio en la manifestación de dolor no alcanzaron la significancia estadística, asociado al tamaño de muestra, como parte de una de las limitaciones, que está relacionado al tipo de pacientes estudiados, ya que la patología de hernia diafragmática congénita involucra fisiopatología y evolución de gravedad elevada que puede influir en la manifestación de dolor de este tipo de pacientes posquirúrgicos, y que a su vez se vea influido el efecto coadyuvante anti nociceptivo de la intervención realizada. Por lo que es importante continuar el estudio de esta intervención de inmunonutrición y su efecto en el proceso inflamatorio del dolor posquirúrgico.

Propuestas

Existen instrumentos que permiten conocer de forma no invasiva y objetiva la manifestación de dolor o discomfort en paciente hospitalizados, a través el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), el cual es un método no invasivo para evaluar la actividad del sistema el sistema nervioso autónomo (SNA). Variaciones de baja frecuencia de la frecuencia cardíaca (FC), entre 0.04 y 0.15 Hz, están relacionados con modulaciones de tonos simpáticos y parasimpáticos. Por otro lado, frecuencia cardíaca con variaciones de alta frecuencia, entre 0.15 Hz y 0.4 Hz, solo están relacionadas con el tono parasimpático, que está influenciado principalmente por la arritmia sinusal respiratoria. Como el dolor afecta a la actividad del sistema nervioso autónomo, el análisis de VFC proporciona un sustituto útil para la evaluación del dolor. Estudios previos tienen demostrado que el dolor, el miedo o la ansiedad reducen la actividad parasimpática, que se puede medir como una disminución del espectro de alta frecuencia de VFC. ANI es una herramienta efectiva para evaluar el dolor en pacientes críticos gravemente sedados. (69)

Adicionalmente, ANI (*analgesia nociception index* por sus siglas en inglés) es precisa para la evaluación del dolor en el subgrupo de pacientes que reciben noradrenalina. La medición de ANI es un método potencialmente interesante para mejorar la comodidad en pacientes críticamente enfermos. (69)

Una herramienta utilizada en la evaluación no invasiva de dolor o discomfort neonatal es el Índice de Evaluación Parasimpática del Recién Nacido (NIPE™) herramienta continua no invasiva para evaluar el dolor y la incomodidad en lactantes menores de 2 años. Los estudios iniciales se centraron en la monitorización del dolor en el entorno de las unidades de cuidados intensivos neonatales. Weber y cols. investigaron el rendimiento del NIPE en niños bajo anestesia con sevoflurano, compararon el NIPE y la frecuencia cardíaca como herramientas para ayudar a reconocer la necesidad de medicamentos opiáceos adicionales. Ellos concluyeron que en los lactantes anestesiados con sevoflurano, sobre el comportamiento del NIPE en recién nacidos de término y niños anestesiados con sevoflurano: Los valores de NIPE <50 fueron ser indicativos de una antinocicepción insuficiente, así como aumento de los valores de NIPE después de la administración de opiáceos. (70)

En el presente estudio se utilizó como única herramienta de evaluación de dolor la escala clínica COMFORT, que depende de la adecuada aplicación por el personal capacitado en la atención del recién nacido críticamente enfermo; sin embargo, esta podría ser una oportunidad de aplicación de herramientas no invasivas para a evaluación del recién nacido críticamente enfermo y que permitirían mayor objetividad en la evaluación de dolor, aunque presenta la desventaja de un mayor costo. Podemos decir que estas herramientas serian de utilidad en estudios futuros, para el análisis de los efectos en el dolor posoperatorio de la administración de ácidos grasos Omega3.

Conclusión

1. La administración de una emulsión lipídica mixta con ácidos grasos de cadena larga omega 3 parece no intervenir en la reducción de la manifestación de dolor en comparación con la administración de una emulsión lipídica con aceite de soya y ácidos grasos de cadena media en recién nacidos con plastia diafragmática. No obstante que el grupo omega 3 presentó mayor puntaje de dolor desde su basal, ambos grupos presentaron un puntaje similar al final del seguimiento.
2. En el análisis final, se observó que el factor que mayor influencia tuvo en la manifestación de dolor, fue la gravedad, medida a través de la escala SNAP, ya que después de hacer el ajuste por factores confusores, la gravedad se mantuvo como un predictor independiente de la manifestación de dolor

Bibliografía

1. González Fernández, CT; Fernández Medina, IS. Revisión bibliográfica en el manejo del dolor neonatal. ENE. Revista de Enfermería. Dic. 2012; 6(3).
2. Málek J., Ševčík P., et. Al. Postoperative Pain Management. Editorial Milada Fronta. Czech Republic, 2017; p. 10-11.
3. Ji RR, Xu Z, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain Trends Neurosci. 2011 Nov; 34(11): 599–609.
4. Sommer C, Kress M: Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett 2004; 361: 184–187.
5. Gallegos-Martínez, J y Salazar-Juárez, M. (2010) Dolor en el neonato: Humanización del cuidado neonatal. Enfermería neurológica, México, 9:26-31.
6. Narbona López E., et. Al. Manejo del dolor en el recién nacido, Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2008.
7. Bustos R, Fuentes C., Correlación entre análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Rev Chil Pediatr 2007; 78 (6): 592-598.
8. Abou Elella R, Adalaty H, et.al. The efficacy of the COMFORT score and pain management protocol in ventilated pediatric patients following cardiac surgery. Int J Pediatr Adolesc Med. 2015 Sep-Dec;2(3-4):123-127.
9. M. van Dijk et al. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. Int Ass Stud of Pain; 84 (2000) 367-377.
10. Narbona López E., et. Al. Manejo del dolor en el recién nacido, Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2008.
11. Faye PM, De Jonckheere J, Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. French National Research Agency, 2010.
12. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S (2016) Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. PLoS ONE 11(1): e0147720. doi:10.1371/journal.pone.0147720
13. Weber et al. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia—A prospective observational pilot study. Pediatric Anesthesia. 2019; 29:377–384.
14. Demarquoy J., Le Borgne FBiosynthesis, metabolism and function of protectins and resolvins. Clinical Lipidology 2014, 9:6, 683-693.
15. Bernabe Garcia, et.al. Enteral Docosahexaenoic Acid Reduces Analgesic Administration in Neonates Undergoing Cardiovascular Surgery. Ann Nutr Metab 2016; 69:150–160
16. Lin YH, Llanos A, Mena P, et al. Compartmental analyses of 2H5-alpha-linolenic acid and C-U-eicosapentaenoic acid toward synthesis of plasma labeled 22:6n-3 in newborn term infants. The American journal of clinical nutrition. 2010; 92(2):284-93

17. Bernabe Garcia M, Villegas Silva R, López Alarcón M. Ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico en neonatos: ¿el aporte que reciben es suficiente para cubrir sus necesidades?. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(5):337-346.
18. Nakamoto K, Nishinaka T, Mankura M, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S: Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1070–1072.
19. Morisseau Ch, et. Al. Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. *Journal of Lipid Research* Volume 51, 2010.
20. Xu, Z. et. Al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature medicine* Vol 16 (5); 2010.
21. Ruiz-Tovar J. et. Al. Preoperative administration of Omega-3 fatty acids on postoperative pain and acute-phase reactants in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* XXX (2018) 1- 6.
22. Wagner R, Montalva L, Zani A, et al. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*. 2019; 44(1):151170.)
23. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Seminars in perinatology*. 2016; 40(3):160-73.) (Putnam LR, Harting MT, Tsao K, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics*. 2016; 138(5).
24. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, et al. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *Journal of pediatric psychology*. 1992; 17(1):95-109.
25. Maaskant J, Raymakers-Janssen P, Veldhoen E, et al. The clinimetric properties of the COMFORT scale: A systematic review. *Eur J Pain*. 2016; 20(10):1587-611.
26. John F. Butterworth IV, David C. Mackey, John D. Wasnick. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*, Capítulo 10. Sexta edición. 2019.
27. Rivera-Ordóñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. Volumen 29, No. 1, enero-marzo 2006.
28. J. Mullol et al. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Archivos de Bronconeumología*. vol. 32, núm. 10, 1996.
29. Richardson et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of Pediatrics*. Vol 138 (1). January 2001
30. Snoek. E. et.al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update *Neonatology* 2016; 110:66–74.
31. Snoek. E. et.al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update *Neonatology* 2016; 110:66–74.
32. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC medical research methodology*. 2004; 4:26.
33. Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. 4th ed: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 1994.
34. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*. 19 de septiembre.

35. Uauy R, Mena P. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation in preterm infants. *Current opinion in pediatrics*. 2015; 27(2):165-71.
36. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 159(5):743-9 e1-2.
37. Carlson SE, Colombo J. Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development. *Advances in pediatrics*. 2016; 63(1):453-71.
38. Colombo J, Jill Shaddy D, Kerling EH, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2017; 121:52-6.
39. Fares S, Sethom MM, Hammami MB, et al. Postnatal RBC arachidonic and docosahexaenoic acids deficiencies are associated with higher risk of neonatal morbidities and mortality in preterm infants. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2017; 126:112-6.
40. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition*. 2018; 37(1):1-18.
41. Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2009; 81(2-3):125-32.
42. Chen B, Zhou Y, Yang P, et al. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2010; 34(4):387-94.
43. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Critical care medicine*. 2007; 35(3):700-6.
44. Mertes N, Grimm H, Furst P, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Annals of nutrition & metabolism*. 2006; 50(3):253-9.
45. Goulet O, Antebi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2010; 34(5):485-95.
46. Devaud JC, Berger MM, Pannatier A, et al. Does the type of parenteral lipids matter? A clinical hint in critical illness. *Clinical nutrition*. 2017; 36(2):491-6.
47. Klek S, Chambrier C, Singer P, et al. Four-week parenteral nutrition using a third-generation lipid emulsion (SMOFlipid)--a double-blind, randomized, multicenter study in adults. *Clinical nutrition*. 2013; 32(2):224-31.
48. Kreymann KG, Heyland DK, de Heer G, et al. Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients - Historical remarks and critical appraisal. *Clinical nutrition*. 2018; 37(3):1075-81.
49. Li NN, Zhou Y, Qin XP, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition*. 2014; 33(2):226-39.

50. Wang J, Yu JC, Kang WM, et al. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial. *Nutrition*. 2012; 28(6):623-9.
51. Lopez-Alarcon M, Bernabe-Garcia M, del Valle O, et al. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1beta response and clinical course of septic neonates. *Nutrition*. 2012; 28(4):384-90.
52. Bernabe-Garcia M, Domínguez-Vallejo P, Cruz-Reynoso L, et al. Effect of Enteral Docosahexaenoic Acid on Retinopathy of Prematurity During Their Hospital Stay. *Faseb Journal*. 2017; 31.
53. Najm S, Lofqvist C, Hellgren G, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN*. 2017; 20:17-23.
54. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical nutrition*. 2018.
55. Pedron Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martinez R, et al. Pediatric parenteral nutrition: clinical practice guidelines from the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). *Nutrición hospitalaria*. 2017; 34(3):745-58.
56. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomized, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 51(4):514-21.
57. Beken S, Dilli D, Fettah ND, et al. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev*. 2014; 90(1):27-31.
58. D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, et al. Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial. *Clinical nutrition*. 2014; 33(6):1002-9.
59. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, et al. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014; 58(2):177-82.
60. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, et al. Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014; 58(4):417-27.
61. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98(2):312-8.
62. Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, et al. A Mixed Lipid Emulsion for Prevention of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Extremely Low Birth Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of pediatrics*. 2018; 194:87-93 e1.

63. Pereira-da-Silva L, Nobrega S, Rosa ML, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis and triglyceridemia in surgical term and near-term neonates: A pilot randomized controlled trial of two mixed intravenous lipid emulsions. *Clinical nutrition ESPEN*. 2017; 22:7-12.
64. Sorrell M, Moreira A, Green K, et al. Favorable Outcomes of Preterm Infants With Parenteral Nutrition-associated Liver Disease Treated with Intravenous Fish Oil-based Lipid Emulsion. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017; 64(5):783-8.
65. Larsen BM, Goonewardene LA, Joffe AR, et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial. *Clinical nutrition*. 2012; 31(3):322-9.
66. Larsen BM, Field CJ, Leong AY, et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b4, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015; 39(2):171-9.
67. Lizano Villareal MJ, et al. Hernia diafragmática congénita: una actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 8, Núm. 04, abril 2023, e974.
68. Ramasamy S, Jain S, Kori R, et al. Role of Omega-3 Fatty Acid Infusion in Surgical Outcomes of Perforation Peritonitis Patients: A Randomized Controlled Trial. April, 2022. *Cureus* 14(4): e23950. DOI 10.7759/cureus.23950.
69. Broucqsault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S (2016) Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 11(1): e0147720. doi:10.1371/journal.pone.0147720
70. Weber et al. The heart rate variability - derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia—A prospective observational pilot study. *Pediatric Anesthesia*. 2019;29:377–384.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de investigación en Salud

Unidad de Investigación Médica en Nutrición y Servicio de Neonatología, Hospital de Pediatría de C. M. N Siglo XXI,

Carta de Consentimiento Informado

Ciudad de México, a _____ de _____ de 20_____

Nombre del estudio: EFECTO DE UNA EMULSIÓN PARENTERAL CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 DE CADENA LARGA SOBRE RESULTADOS CLÍNICOS, MARCADORES INFLAMATORIOS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO EN NEONATOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE ASOCIADO A HERNIA DIAFRAGMÁTICA.

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. Los ácidos grasos omega 3, son nutrimentos que se encuentra en la grasa de algas, peces y también en la leche humana, los cuales han mostrado que pueden ayudar a reducir procesos inflamatorios en recién nacidos y en adultos.

El objetivo de este estudio es evaluar si la administración de los ácidos grasos omega 3 a su niño reduce la inflamación y con ello el riesgo de complicaciones y mejora la evolución clínica durante su hospitalización, entre ellas se evaluará la pérdida de peso y percepción de dolor. Su hijo ha sido invitado(a) a participar en este estudio de investigación debido a que presenta una condición llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, por lo que es un 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 una emulsión de grasa con la que se le alimentará por la vena que contiene ácidos grasos omega 3, que ya se usa en pacientes recién nacidos como su hijo, que contiene nutrimentos llamados ácidos grasos omega 3, los que estudiaremos se llaman eicosapentaenoico (por siglas en inglés, EPA) y docosahexaenoico (DHA) durante al menos 14 días. Este tipo de alimentación se llama nutrición parenteral total (NPT) y se utiliza habitualmente para alimentar al niño(a) cuando no se le puede alimentar por la boca o con sonda. Un grupo recibirá los ácidos grasos omega 3 y un segundo grupo recibirá la NPT estándar sin omega 3, lo que permitirá comparar los resultados de los niños que reciban la intervención con los resultados de los niños que no lo reciban. Como resultado de la hipertensión pulmonar persistente, se ha reportado que se puede desarrollar enfermedad pulmonar crónica, que es una enfermedad a largo plazo de los pulmones, por lo que nos parece lo correcto hacer una evaluación clínica para diagnosticarla.

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 una persona que atiende a su hijo(a) sabrá quién recibió el suplemento y quién no para que la evaluación sea imparcial.

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 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 2 ml cuando entre al estudio y 6 ocasiones más durante el seguimiento; también colectaremos muestras de orina colocando una bolsita. Esto servirá para medirle la respuesta clínica de nuestro tratamiento y las reservas de los omega 3 en su organismo, así como los marcadores que nos pueden ayudar a pronosticar o asociarlos con complicaciones en otros niños que se encuentren en condiciones similares, por lo que nos ayudará a mejorar su tratamiento. Si lo alimenta con leche materna, también le pediremos una muestra de 2 ml de su leche cada semana para medir los ácidos grasos omega 3 que le aporta con su leche.

Posibles Riesgos y Molestias.

Se trata de un estudio clínico donde su hijo requerirá de cirugía, por lo que el dolor se relaciona a la atención que requiere. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son las mismas que tendrá para su atención médica de rutina y programaremos la toma de muestra con el médico tratante para que se colecte junto con otras pruebas que el médico indique para su tratamiento para evitar más punciones. Debido a la toma de sangre, se puede presentar un moretón en el sitio de punción o piquete.

En caso de sangrado por causas diferentes a los ácidos grasos omega 3, en los casos que se empeore, se suspenderá su administración, siendo siempre la seguridad del niño nuestra prioridad. Si el niño llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá tratamiento y seguimiento en este hospital. Los niños con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se consideran graves y presentan riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica 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 enfermedad pulmonar crónica, recibirá tratamiento y seguimiento disponibles en el IMSS, determinado por su neonatólogo y gastroenterólogo ó médico tratante, el cual pueden realizarse mientras el niño(a) se encuentra hospitalizado(a) o cuando ya fue dado(a) de alta.

Eventos por los que se suspenderá la administración de la alimentación parenteral

Se suspenderá la alimentación parenteral si su niño presenta alguno de los siguientes eventos durante su hospitalización como sangrado persistente a cualquier nivel, mala tolerancia a los nutrientes de la nutrición parenteral o colestasis (una enfermedad del hígado), que sea persistente a pesar del manejo habitual, o riesgo de sangrado que evaluaremos si tiene plaquetas en cantidades menores a $80,000/\text{mm}^3$ y se le informará a usted inmediatamente. Aunque estas alteraciones hacen necesaria la suspensión de los ácidos grasos omega 3, dichas alteraciones pueden originarse por su condición crítica y no como un efecto adverso de recibir los ácidos grasos omega 3. El tratamiento para esto será establecido en consenso con el médico tratante, el cual puede ameritar ayuno prolongado, o 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 estos nutrientes existe la posibilidad de que este nuevo tratamiento sea de utilidad para prevenir la inflamación exagerada, complicaciones pulmonares y de la presión, reducción del dolor ocasionado por la cirugía, disminución de la pérdida de peso, y como resultado podría reducir la estancia hospitalaria; sin embargo, también es posible que no haya beneficio porque existirá un grupo que no reciba los ácidos grasos omega 3. 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 presenten condiciones similares a 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 el tratamiento establecido dentro de los servicios de atención médica. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, su hijo puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto modifique los beneficios que usted o su hijo tienen como derechohabientes 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.

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | No autorizo que se tome la muestra. |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros |

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. Héctor González Cabello de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) al tel. 5627 6900 ext. 21932 en el Hospital de Pediatría 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

48 h PosCx	/ /				
72 h PosCx	/ /				
7d PosCx	/ /				
14d PosCx	/ /				
21d PosCx	/ /				

Nº de incubadora

Grupo

Nº de expediente

Fecha de cirugía (dd/mm/aa): _____

Cirugía realizada:

Volumen de sangrado durante cirugía (ml): _____

Tamaño de defecto diafragmático:

Nº de incubadora

Grupo A B

Nº de expediente

Muestras de leche materna, cada semana					
Semana	Fecha d/m/a	Tipo de leche	Volumen de colección, g s	Responsable de la toma	Observaciones
1	___/___/___				
2	___/___/___				
3	___/___/___				
4	___/___/___				
5	___/___/___				
6	___/___/___				
7	___/___/___				
8	___/___/___				
9	___/___/___				

Composición de sucedáneo de leche materna, según fabricante.									
Fecha/hora d/m/a	Marca del Sucédáneo lácteo y % de Concentración	Contenido en 100 g de fórmula							
		Energía Kcal	Proteína g	HC g	Lípidos g	LA mg/kg/d	AA mg/kg/d	ALA mg/kg/d	DHA mg/kg/d
___/___/___									
___/___/___									
___/___/___									
___/___/___									
___/___/___									

LA: ácido linoleico; AA: ácido araquidónico; ALA: ácido alfa-linolénico; DHA: ácido docosahexaenoico

Nº de incubadora

--	--	--

Grupo

A	B
---	---

Nº de expediente

--	--	--

TRANSFUSIONES				
No.	Fecha (dd/mm/aa)	Tipo: (Concentrado eritrocitario, Plasma, otros)	Volumen ml	Motivo de administración, incluyendo valores de Hemoglobina (Hb) y fecha de muestra de Hb

Sepsis					
	Temperatura corporal >38.5°C o <36°C	Taquicardia: Frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto	Taquipnea: Frecuencia respiratoria >60 respiraciones por minuto	Linfocitosis o neutrófilos >10%	Cultivo positivo (especificar patógeno anexo)
Marcas con una X según corresponda					
Fecha de inicio _____ Fecha de término _____ Duración, días (dd/mm/aa) (dd/mm/aa)					
Observaciones: Especificar si se trata de SIRS, infección, sepsis, sepsis severa o choque séptico*					
Marcas con una X según corresponda					
Fecha de inicio _____ Fecha de término _____ Duración, días (dd/mm/aa) (dd/mm/aa)					
Observaciones: Especificar si se trata de SIRS, infección, sepsis, sepsis severa o choque séptico*					
Marcas con una X según corresponda					
Fecha de inicio _____ Fecha de término _____ Duración, días (dd/mm/aa) (dd/mm/aa)					
Observaciones: Especificar si se trata de SIRS, infección, sepsis, sepsis severa o choque séptico*					
* Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): Temperatura corporal >38.5°C o <36°C, taquicardia, taquipnea, leucocitosis * Infección: Prueba de infección por métodos de laboratorio, imagen o cultivo positivo. * Sepsis: SIRS + Infección * Sepsis severa: Sepsis + disfunción cardiovascular o síndrome de estrés respiratorio agudo y falla orgánica (requiere valoración inmediata por especialista)					

Anexo 3. Escala COMFORT

Tabla III. Escala COMFORT		
ALERTA	Profundamente dormido (ojos cerrados, ninguna respuesta a los cambios en el ambiente)	1
	Ligeramente dormido (dirige la cabeza, ojos cerrados)	2
	Somnoliento (cierra los ojos frecuentemente)	3
	Despierto y alerta (niño sensible al ambiente)	4
	Despierto y alerta (exagera la respuesta a estímulo)	5
AGITACION	Calmado (niño sereno y tranquilo)	1
	Ligeramente ansioso	2
	Ansioso (el niño parece agitado, pero se calma con cuidados)	3
	Muy ansioso (niño agitado, difícil de calmar)	4
	Pánico (pérdida de control)	5
RESPUESTA RESPIRATORIA (para niños con ventilación mecánica)	No respiración espontánea	1
	Respiraciones espontáneas	2
	Resistencia al respirador	3
	Resistencia al respirador, tos regular	4
LLANTO (en niños con respiración espontánea)	Lucha con el respirador	5
	Tranquilo, no llanto	1
	Llanto ocasional, gemido	2
	Quejido monótono	3
	Llanto	4
	Grito	5
MOVIMIENTOS FÍSICOS	No movimientos	1
	Ocasionales (3 o menos)	2
	Frecuentes (3 o mas), movimientos suaves	3
	Vigorosos limitados a extremidades	4
	Vigorosos que incluyen cabeza y tronco	5
TONO MUSCULAR	Músculos relajados	1
	Tono muscular reducido	2
	Tono muscular normal	3
	Aumento del tono muscular, flexión de manos y pies	4
	Extremadamente aumentado, rigidez, flexión de manos y pies	5
TENSIÓN FACIAL	Totalmente relajados	1
	Tono facial normal	2
	Aumento de tono evidenciable en alguno grupos musculares	3
	Tono aumentado en muchos grupos musculares	4
	Músculos faciales muy contraídos (mueca)	5

FECHA:	_____	PUNTAJE TOTAL ESCALA COMFORT:	_____
HORA:	_____	NOMBRE Y TURNO DE ENFERMERA QUE APLICÓ ESCALA COMFORT:	_____
TIEMPO DE ESTUDIO:	_____		_____
MEDICAMENTOS:	_____		

Anexo 4. Escala SNAP-II

Variables y sus puntos utilizados para calcular las puntuaciones SNAPPE-II.	
Presión arterial media (mmHg)	
>30	0
20–29	9
<20	19
Temperatura corporal más baja (°F)	
>96	0
95–96	8
<95	15
Índice PO ₂ /FiO ₂	
>2.5	0
1.0–2.49	5
0.3–0.99	16
<0.3	28
Múltiples Convulsiones	
Si	0
No	19
Gasto Urinario (mL/kg/hr)	
>1 0	0
0.1–0.9	5
<0.1	18
APGAR Puntuación	
>7 0	0
<7 18	18
Peso al Nacimiento (gr)	
>1000 0	0
750–999 10	10
<750 17	17
Pequeño para edad gestacional	
Menor del percentil 3	12