

Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico

Aportación original
Vol. 63
Supl. 1

Docosahexaenoic acid on growth and body composition of septic neonates. Randomized trial

Mariela Bernabe-García^{1a}, Mardia López-Alarcón^{1b}, Maricela Rodríguez-Cruz^{1c}, María Dolores Rivera-Rodríguez^{1d}, Raúl Villegas-Silva^{2e}

Resumen

Introducción: la sepsis neonatal es frecuente y afecta el crecimiento y estado nutricional. El ácido docosahexaenoico (DHA) tiene efectos inmunomoduladores que podrían proteger contra los efectos adversos de la sepsis.

Objetivo: evaluar si la suplementación enteral con DHA a recién nacidos con sepsis reduce el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado doble ciego en neonatos sometidos a cirugía con sepsis tardía atendidos en el departamento de Neonatología. Un grupo recibió 100 mg de DHA/día, y el grupo control recibió aceite de oliva vía enteral por 14 días desde el diagnóstico de sepsis. Se evaluó el cambio en antropometría y composición corporal al diagnóstico de sepsis y 14 días después, se compararon con pruebas *t* de Student, *t* de una muestra y McNemar. Se ajustó por confundidores con modelos de regresión lineal general.

Resultados: el grupo que recibió DHA, comparado con el grupo control, tuvo mayor ganancia de longitud ($1.7\% \pm 0.4$ frente a $0.7\% \pm 0.2$, $p = 0.04$), perímetro de brazo ($2.2\% \pm 1.2$ frente a $-3.7\% \pm 1.3$, $p = 0.001$), pliegue bicipital ($7.8\% \pm 6.1$ frente a $-11.8\% \pm 4.6$, $p = 0.02$), masa libre de grasa ($4.5\% \pm 2.1$ frente a $-0.6\% \pm 2.0$, $p = 0.02$) y mayor score Z de longitud/edad (-0.0 ± 0.1 frente a -0.4 ± 0.1 , $p = 0.003$) y de perímetro cefálico/edad (0.1 ± 0.2 frente a -0.4 ± 0.1 , $p = 0.002$). Estos últimos se mantuvieron significativos después de ajustar por confundidores.

Conclusiones: la administración enteral de DHA redujo el retraso del crecimiento y la desnutrición en los neonatos con sepsis.

Abstract

Background: Neonatal sepsis is a global leading disease and causes retarded growth and undernourishment. The docosahexaenoic acid (DHA) has immunomodulatory effects, which may protect against the adverse effects of sepsis.

Objective: To evaluate whether the enteral administration of DHA to neonates with late sepsis, reduces the negative impact on retarded growth and body reserves.

Material and methods: Randomized double-blinded clinical trial in neonates who underwent surgery with diagnosis of late sepsis attended in the Neonatology Service. A group received 100 mg of DHA/day and the control group received olive oil, by enteral feeding for 14 days since the sepsis diagnosis. The change in anthropometry and body composition was evaluated from sepsis diagnosis to 14 days after. The changes were compared with Student's *t* test, one sample *t* and McNemar tests. The effect of the confounders was adjusted by general linear regression.

Results: The DHA group compared with control group, had a greater length ($1.7\% \pm 0.4$ vs. $0.7\% \pm 0.2$, $p = 0.04$), arm circumference ($2.2\% \pm 1.2$ vs. $-3.7\% \pm 1.3$, $p = 0.001$), bicipital skinfold ($7.8\% \pm 6.1$ vs. $-11.8\% \pm 4.6$, $p = 0.02$), and fat-free mass ($4.5\% \pm 2.1$ vs. $-0.6\% \pm 2.0$, $p = 0.02$), as well as a higher Z score of length/age (-0.0 ± 0.1 vs. -0.4 ± 0.1 , $p = 0.003$) and head circumference/age (0.1 ± 0.2 vs. -0.4 ± 0.1 , $p = 0.002$). The last ones remained significant after adjusting by confounders.

Conclusions: Enteral DHA administration reduced the retarded growth and undernourishment in neonates with late sepsis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

²Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Neonatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-9970-2077^a, 0000-0001-8017-4390^b, 0000-0001-8496-4023^c, 0009-0006-9366-8705^d, 0009-0001-2274-6394^e

Palabras clave
Recién Nacido
Crecimiento
Ácidos Docosahexaenoicos
Composición Corporal
Sepsis Neonatal

Keywords
Infant, Newborn
Growth
Docosahexaenoic Acids
Body Composition
Neonatal Sepsis

Fecha de recibido: 01/08/2024

Fecha de aceptado: 28/08/2024

Comunicación con:

Mariela Bernabe García

 marielabernabel@gmail.com

 55 5627 6900, extensiones 22483 y 22484

Cómo citar este artículo: Bernabe-García M, López-Alarcón M, Rodríguez-Cruz M *et al.* Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6356. doi: 10.5281/zenodo.14199811

Introducción

La sepsis neonatal es un síndrome clínico con signos y síntomas causados por la invasión de patógenos y una causa significativa de morbilidad y mortalidad, especialmente en países de ingresos medios y bajos.¹ Se estima que anualmente 3,000,000 recién nacidos son afectados por sepsis en el mundo.²

Durante la activación del sistema inmune secundaria a la infección se liberan mediadores de inflamación, incluyendo citocinas inflamatorias, cuya meta es combatir la infección sistémica, reparar los tejidos dañados, la remisión de la infección y el regreso a la homeostasis.³

Como parte de la respuesta inflamatoria, las citocinas, específicamente el factor de necrosis tumoral (TNF) α y β , el interferón gamma (IF γ) y las interleucinas (IL)-6 y 1 β , incrementan el gasto metabólico basal y de la temperatura corporal, promoviendo la movilización y depleción de reservas nutricias al utilizarlas para la producción de energía.⁴ Este efecto catabólico desacelera el crecimiento y favorece la desnutrición, lo que, a su vez, aumenta el riesgo de morbilidad.⁵

El ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) de la familia omega 3. Además de tener una función crítica en el desarrollo y funcionamiento del cerebro y retina, el DHA tiene efecto antiinflamatorio, al ser sustrato para docosatrienos que presentan una menor potencia biológica en comparación con los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA). El DHA también modula otros marcadores inflamatorios, como las citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión, lo cual resulta en una inmunomodulación, que apoya al DHA como potencial terapéutico en patologías inflamatorias.⁶ Por lo que, si el DHA reduce la producción de las citocinas inflamatorias responsables del efecto catabólico, la administración de DHA durante el episodio de sepsis podría ayudar a reducir el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el efecto de la suplementación enteral con DHA a recién nacidos con sepsis reduce el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

Material y métodos

Estos resultados forman parte de un estudio realizado para evaluar el efecto de la suplementación con DHA en la respuesta inmune, inflamatoria, nutricia y clínica de pacientes recién nacidos con infecciones.^{7,8}

Los resultados del presente trabajo son objetivos secundarios de una publicación previa,⁹ los cuales no han sido publicados previamente. El diseño del estudio fue un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, paralelo. Se incluyeron pacientes recién nacidos de término y pretérmino que requirieron algún tipo de cirugía, con tracto gastrointestinal funcional y diagnosticados con sepsis tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se excluyó del análisis a los pacientes a quienes no fue posible tomar las mediciones antropométricas al día 14 de seguimiento. La intervención se asignó aleatoriamente 1:1, mediante códigos A y B en sobres cerrados, que se abrieron una vez que se obtuvo el consentimiento escrito de los padres. Los participantes recibieron una dosis de 100 mg diarios de DHA disueltos en 320 microlitros de aceite (*Neuromins for Kids*, Martek Biosciences, Columbia, MD, EUA) o la misma cantidad de aceite de oliva antes de una de las tomas de leche del turno matutino durante 14 días.

El proyecto se registró en el Comité Local de Investigación y Ética con el número 2002/718/012. Ambos padres firmaron la carta de consentimiento después de que se les informó sobre el objetivo, los procedimientos y los riesgos y beneficios de participar en el estudio.

Mediciones

Crecimiento y composición corporal

Se midió el peso, la longitud, el perímetro cefálico, el perímetro de brazo,¹⁰ y los pliegues cutáneos bicipital, tricípital, suprailíaco, subescapular y de pierna,¹¹ el día del diagnóstico de sepsis (basal) y a los 14 días posteriores.

El peso corporal se midió con una báscula electrónica con precisión de 1 g (Sartorius mod. EB15DCE-L, Gottingen, Alemania); la longitud corona-talón se determinó con un estadiómetro pediátrico con escala en milímetros (Seca 207, Hamburgo, Alemania); el perímetro cefálico y de brazo se midió con una cinta métrica no elástica con precisión de 1 mm (Seca 201, Hamburgo, Alemania) y los pliegues cutáneos se midieron con un plicómetro *Lange* (Beta Technology). Todas las mediciones se realizaron por triplicado por personal de campo previamente entrenado y estandarizado.¹²

La composición corporal se estimó con datos antropométricos. Para la estimación de la masa grasa (MG) se utilizó la siguiente fórmula,¹³ que incluye la suma de cinco pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, suprailíaco, subescapular y de pierna) y la longitud.

$$MG = 68.2 * \sum \text{pliegues cutáneos}^{0.0162 * \text{longitud}} - 172.8.$$

La masa libre de grasa se estimó por la diferencia del peso corporal menos la masa grasa.

Los pacientes se diagnosticaron con desnutrición si los indicadores de peso/edad, longitud/edad y perímetro cefálico/edad se encontraban por debajo de -2 desviaciones estándar.^{14,15}

La edad gestacional al nacer se obtuvo del expediente clínico. La gravedad de la enfermedad se estimó con la escala de SNAP-II (*Score for Neonatal Acute Physiology* [SNAP-II])¹⁶ al momento del diagnóstico de sepsis, utilizando los registros del expediente clínico. Se registró el tipo de alimentación enteral (leche de la propia madre o sucedáneo de leche materna). El aporte diario de energía se estimó considerando el aporte enteral y el parenteral.

Concentraciones de ácidos grasos de cadena larga

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga DHA, araquidónico y eicosapentaenoico (EPA) se midieron en las membranas de eritrocitos en el tiempo basal. El método se describe a detalle en otra publicación.⁹ Brevemente, se removió el plasma de los eritrocitos, los cuales se lavaron con solución de cloruro de sodio al 0.9% y se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. La grasa total se extrajo con isopropanol e hidroxitolueno butilado. El sobrenadante se recuperó y secó con nitrógeno. Los ácidos grasos fueron metilados con ácido clorhídrico metanólico. Los ésteres de metilo se extrajeron con hexano y se analizaron por cromatografía de gases (589 Series II, Hewlett Packard, Avondale, PA, EUA). Los resultados se expresaron como porcentajes de peso del total de ácidos grasos de 14-24 átomos de carbono de longitud.

Cálculo de poder estadístico

El poder estadístico se estimó con 18 pacientes por grupo, calculando una diferencia en porcentaje del perímetro de brazo entre grupos de 5%, con una desviación estándar de 5% y una prueba de hipótesis de dos colas, con el programa Minitab v.14 (Minitab, LLC, EUA). El poder estadístico fue del 83%.

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó Minitab v.14. El nivel de significancia se estableció con un valor alfa de 0.05. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si los datos presentaron una distribución normal. Para la descripción de

los datos se utilizaron media \pm error estándar o mediana y cuartiles 1 y 3 de acuerdo con la distribución de los datos. Se calcularon los porcentajes de cambio al final del seguimiento en relación con los valores basales de las variables. El porcentaje de cambio dentro de cada grupo se evaluó con la prueba de *t* de una muestra y la comparación del porcentaje de cambio entre los grupos se analizó con *t* de Student o con *U* de Mann-Whitney según correspondiera a la distribución de los datos. Los cambios en el estado nutricional se compararon entre los grupos con la prueba de McNemar. Se realizaron modelos de regresión lineal general para el porcentaje de cambio en la masa grasa, masa libre de grasa, en deltas del *score Z* de peso/edad, longitud/edad y de perímetro cefálico/edad como variable dependiente, el tipo de intervención (DHA o aceite de oliva) como independiente y la edad gestacional, la gravedad y el aporte de energía como variables de confusión.

Resultados

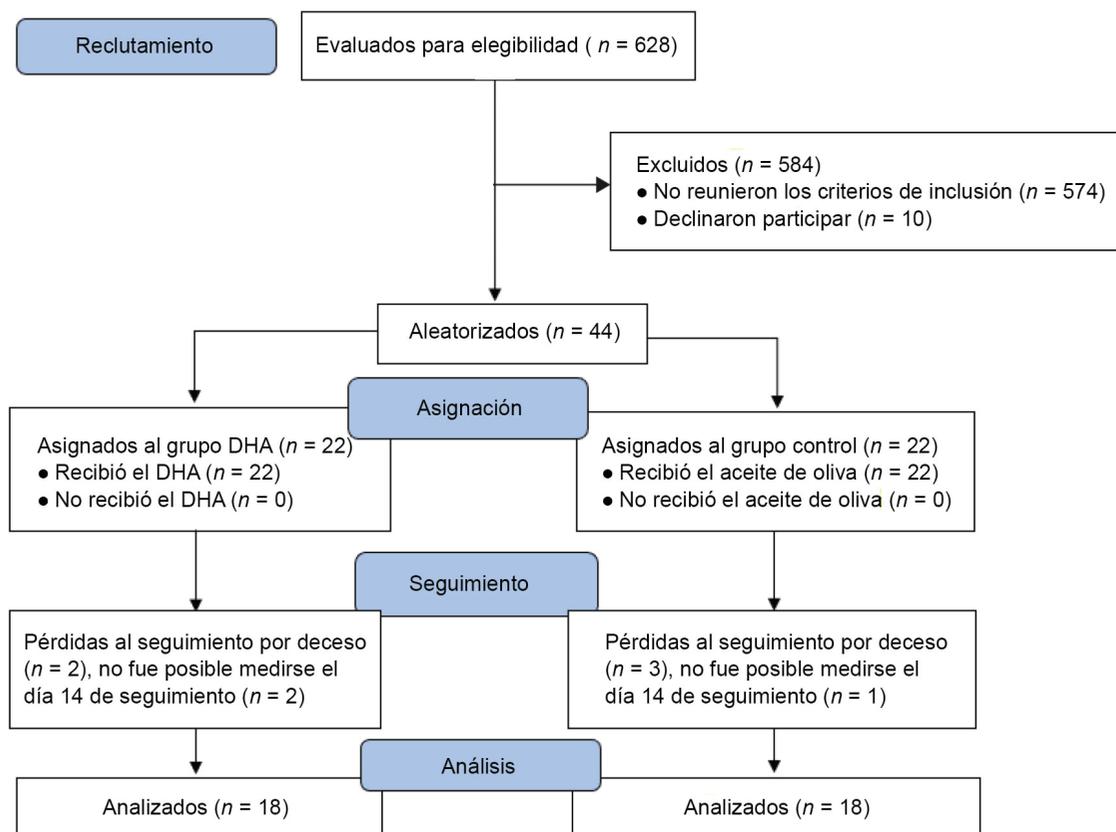
Se revisaron 628 recién nacidos en la UCIN del Hospital de Pediatría durante 18 meses de reclutamiento, de los que 44 cumplieron con los criterios de selección. Se excluyeron del análisis 8 pacientes, 5 fallecieron antes de completar el seguimiento, 2 del grupo DHA y 3 del grupo control. Hubo pacientes en quienes no fue posible medir su antropometría por inestabilidad clínica, 2 del grupo DHA y 1 del grupo control. Al final se analizaron 18 pacientes por grupo que completaron el seguimiento (figura 1).

Entre las características basales no se presentaron diferencias en los recién nacidos al nacimiento, en la edad posnatal o el puntaje de gravedad al ingreso del estudio. La edad gestacional y el APGAR al nacer fueron comparables entre los grupos, así como la proporción de pacientes hombres y el tipo de cirugía realizada. No se encontraron diferencias entre los grupos en la edad posnatal y la gravedad del paciente al diagnóstico de sepsis (cuadro I). Los procedimientos quirúrgicos practicados fueron: corrección de conexión anómala de venas, fístula sistémico-pulmonar, coartectomía, colostomía, esofagostomía, fístula ventrículo-peritoneal, cierre de conducto arterioso, corrección de tetralogía de Fallot, anorrectoplastia, e ileostomía.

Con relación al tipo de alimentación, no hubo diferencia en el porcentaje de niños que recibieron alimentación mixta (con leche materna y con sucedáneo de leche materna), ni en el porcentaje de leche materna que recibieron durante el estudio (cuadro I).

Al comparar el contenido tisular de ácidos grasos en membranas de eritrocitos, en el grupo DHA comparado con el grupo control el ácido docosahexaenoico

Figura 1 Diagrama de flujo CONSORT para ensayos clínicos



(DHA) fue menor (2.49 ± 0.73 frente a 3.06 ± 0.44 , $p = 0.04$; sin diferencias en el ácido araquidónico (AA), (9.24 ± 1.89 frente a 10.63 ± 1.15 , $p = 0.06$); en el ácido eicosapentaenoico 0.36 ± 0.20 frente a 0.49 ± 0.39 , $p = 0.53$ o en la razón AA/DHA (3.89 ± 0.87 frente a 3.55 ± 0.66 , $p = 0.33$), respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre grupos en el porcentaje de pacientes y duración de antibióticos, ventilación mecánica, corticosteroides para realizar la extubación, vasopresores/inotrópicos, conteo leucocitario y de plaquetas inicial y final (no se muestran los resultados).

Cambios en antropometría y composición corporal

El peso, la longitud y el perímetro cefálico aumentaron en ambos grupos, pero los incrementos de longitud y perímetro cefálico fueron mayores en el grupo DHA que en el grupo control. Los cambios en el perímetro del brazo también fueron diferentes entre los grupos, pero mientras en el grupo DHA aumentó más del 2%, el grupo control mostró una disminución significativa de casi 4% (figura 2).

En el caso de los pliegues cutáneos, todos los pliegues evaluados aumentaron en el grupo DHA, mientras que en el grupo control no se modificaron o disminuyeron. Los cam-

bios entre los grupos fueron diferentes en el pliegue bicipital ($p = 0.02$) y límite en el suprailíaco ($p = 0.08$) (figura 3).

Con respecto a la composición corporal, se observó que los pacientes en el grupo DHA aumentaron masa grasa y masa libre de grasa, mientras que estas disminuyeron en el grupo control ($p = 0.02$ y $p = 0.045$ para masa libre de grasa y masa grasa, respectivamente) (figura 3). Esta diferencia solo se mantuvo para el porcentaje de cambio de la masa libre de grasa después de ajustar por la edad gestacional al nacer, la gravedad de la sepsis, y el aporte de energía (cuadro II).

Cambios en el estado nutricional

Se evaluó el número de niños que presentaron deterioro en el estado de nutrición. En el grupo DHA, el cambio de normal a bajo no fue significativo para el peso ($p = 0.125$), para la estatura ($p = 1.000$) ni para el perímetro cefálico ($p = 0.625$). En contraste, en el grupo control, el deterioro en el peso, en términos del cambio de peso normal a peso bajo, sí fue significativo ($p = 0.016$). Los cambios no fueron significativos para la longitud ($p = 0.500$) ni para el perímetro cefálico ($p = 0.125$). Las deltas de score Z muestra-

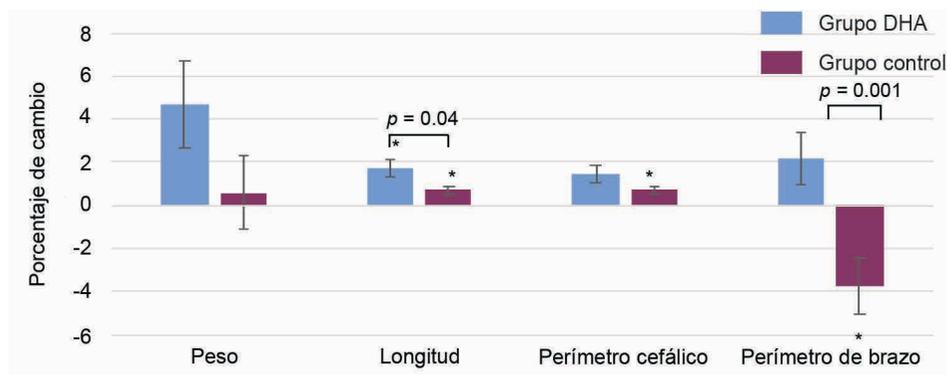
Cuadro I Características de los recién nacidos con sepsis

	Grupo DHA n = 18	Grupo Control n = 18	p
Al nacimiento			
Edad gestacional (semanas)	36.9 ± 0.8	36.7 ± 0.6	0.832
Sexo hombre	10 (56)	9 (50)	1.000
APGAR minuto 5, < 7	5 (28)	5 (28)	1.000
Peso (g)	2 516 ± 174	2 552 ± 129	0.873
Longitud (cm)	47.9 ± 0.8	47.8 ± 0.9	0.892
Perímetro cefálico (cm)	33.6 ± 0.6	33.8 ± 0.6	0.338
Al ingreso del estudio			
Edad posnatal (días)	26.1 ± 3.3	28.2 ± 5.3	0.734
Gravedad (SNAP-II)	16.0 [0, 35]	5.0 [0, 35]	0.365
Niños con alimentación mixta (%)	85.0	89.5	1.000
Leche materna recibida (%)	26	33	0.647

Promedio ± error estándar

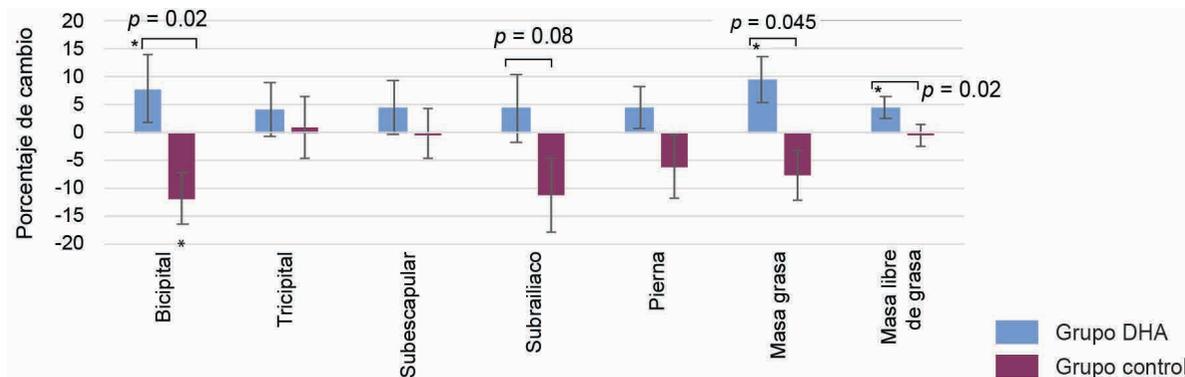
Frecuencia (%); Mediana [mínimo, máximo]

Figura 2 Porcentaje de cambio en antropometría de neonatos con sepsis atendidos en la UCIN entre el basal y el día 14 de seguimiento



Las barras indican la media ± error estándar. El asterisco indica un cambio significativo intragrupo (*p < 0.05). La barra horizontal indica una diferencia significativa entre grupos con su valor de p

Figura 3 Porcentaje de cambio en antropometría, masa grasa y masa libre de grasa de neonatos con sepsis atendidos en la UCIN entre el basal y el día 14 de seguimiento



Las barras indican la media ± error estándar. El asterisco indica un cambio significativo intragrupo (*p < 0.05). La barra horizontal indica una diferencia significativa entre grupos con su valor de p

Cuadro II Efecto de la administración de DHA sobre el porcentaje de cambio en masa libre de grasa de neonatos con sepsis, ajustado por confusores

Variables independientes	Coefficiente β	Error estándar	p	R2
Grupo DHA ¹	8.236	2.786	0.006	34.9%
Gravedad por escala SNAP-II	-0.160	0.128	0.223	
Aporte de energía, Kcal/kg/día	0.129	0.058	0.034	
Edad gestacional, semanas	-0.459	0.564	0.422	
Modelo			0.017	

¹Comparado con grupo control

ron que el grupo DHA no tuvo deterioro en los indicadores del estado de nutrición, mientras que el grupo control tuvo deterioro significativo en todos los indicadores (cuadro III).

Cuando se realizó el ajuste por las variables confusoras gravedad, el aporte de energía y edad gestacional, no hubo diferencias entre grupos en las deltas del score Z de peso/edad (Grupo DHA, $\beta = 0.206 \pm 0.184$, $p = 0.273$). El mayor score Z de la longitud/edad y del perímetro cefálico/edad observado en el grupo DHA, comparado con el grupo control, se mantuvo significativo después de ajustar por confusores (cuadro IV).

Discusión

Los resultados de este estudio demostraron que la administración enteral de DHA al inicio y durante la fase aguda de procesos catabólicos como la sepsis, redujo el retraso en el crecimiento, la pérdida de las reservas corporales y, en consecuencia, redujo la desnutrición. Cabe mencionar que los resultados de la composición corporal medida con deuterio se reportaron en otra publicación con resultados similares.⁹ Sin embargo, el presente reporte ofrece evidencia utilizando los indicadores de evaluación de crecimiento y de estado nutricional de uso rutinario en las terapias neonatales, por lo que es posible replicar el presente estudio en otras terapias intensivas.

La alimentación con leche materna es el alimento ideal para el recién nacido, por lo que sería recomendable que la madre consumiera alimentos con alto contenido de DHA o tomara el suplemento. Sin embargo, se sabe que el estrés materno, que en este caso es generado por el estado crítico de su hijo(a), también disminuye la producción de leche,¹⁷ por lo que la suplementación con DHA administrada directamente al recién nacido es una alternativa. Adicionalmente, el uso de la vía enteral para la administración del DHA es una vía más fisiológica que la vía parenteral, por lo que es factible administrarlo por 14 días y con menos complicaciones, en comparación con la vía parenteral. Aunque actualmente se dispone de sucedáneos de leche humana suplementados con DHA, cuyo objetivo es cubrir el requerimiento de los recién nacidos para un buen desarrollo neurológico y visual, estos sucedáneos contienen cantidades relativamente bajas (~ 0.3% de los ácidos grasos totales) por lo que no alcanzan a modular la respuesta inflamatoria aguda. En el periodo de la captación de pacientes para este estudio no se disponía de estos sucedáneos suplementados con DHA.

Aunque se disponen de antibióticos de amplio espectro y se ha avanzado en el soporte vital a órganos, el recién nacido manifiesta una respuesta inflamatoria mal regulada, que se exagera, genera daño a órganos y cambios metabólicos. Inicialmente, cursan con hiperglucemia por resistencia a la insulina, oxidación de la glucosa, ocurre gluconeogénesis a partir de proteínas musculoesqueléticas, aumento de

Cuadro III Efecto de la administración de DHA sobre el deterioro del estado nutricional de neonatos con sepsis

Indicador de estado nutricional	Grupo DHA			Grupo Control		
	Basal	14 días	Delta**	Basal	14 días	Delta**
Peso/edad	Normal (n = 14)	Normal (n = 10)	-0.1 ± 0.2	Normal (n = 15*)	Normal (n = 8)	-0.4 ± 0.1 ^a
	Bajo (n = 4)	Bajo (n = 8)		Bajo (n = 3)	Bajo (n = 10*)	
Longitud/edad	Normal (n = 10)	Normal (n = 11)	-0.0 ± 0.1	Normal (n = 13)	Normal (n = 11)	-0.4 ± 0.1 ^b
	Baja (n = 8)	Baja (n = 7)		Baja (n = 5)	Baja (n = 7)	
Perímetro cefálico/edad	Normal (n = 5)	Normal (n = 3)	0.1 ± 0.2	Normal (n = 10)	Normal (n = 6)	-0.4 ± 0.1 ^c
	Bajo (n = 11)	Bajo (n = 13)		Bajo (n = 8)	Bajo (n = 12)	

*El grupo control tuvo un número de niños significativo, que cambiaron de normal a bajo, $p = 0.016$

**Del score z entre el basal y el día 14 de seguimiento

Promedio ± error estándar

Deterioro intragrupo: ^a $p = 0.001$; ^b $p = 0.003$; ^c $p = 0.002$

Cuadro IV Efecto de la administración de DHA sobre deltas en score Z de longitud/edad y de perímetro cefálico/edad de neonatos con sepsis ajustado por confusores

Variables independientes:	Longitud/edad		Perímetro cefálico/edad	
	Coficiente $\beta \pm$ error estándar	p	Coficiente $\beta \pm$ error estándar	p
Grupo DHA ¹	0.316 \pm 0.142	0.036	0.365 \pm 0.174	0.046
Gravedad por escala SNAP-II	0.019 \pm 0.007	0.009	0.007 \pm 0.008	0.369
Aporte de energía, Kcal/kg/día	0.001 \pm 0.003	0.712	-0.002 \pm 0.004	0.649
Edad gestacional, semanas	-0.169 \pm 0.029	< 0.001	-0.236 \pm 0.036	< 0.001
Modelo		< 0.001		< 0.001
R ²		67.3%		69.2%

¹Comparado con grupo control
Regresión lineal general univariada

la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, lipólisis y anorexia, pero posteriormente pueden cursar con hipoglucemia. Lamentablemente, aún no se cuenta con un manejo eficaz de estos cambios metabólicos, lo que conduce a más complicaciones.¹⁸

La sepsis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la etapa neonatal, considerada la etapa más vulnerable para la supervivencia de un niño, ya que en 2022 casi la mitad de los decesos en los menores de 5 años ocurrieron en esta etapa.¹⁹ Es interesante que, a pesar de que el DHA se administró durante 2 semanas, el impacto se observó en indicadores de desnutrición crónica, como la longitud baja para la edad, que aumenta el riesgo de sobrepeso²⁰ y el perímetro cefálico bajo para la edad, que es un indicador del crecimiento cerebral del lactante y del desempeño escolar.¹⁰ El análisis multivariado demostró que la intervención enteral con DHA tuvo un efecto independiente, estadística y clínicamente significativo en los indicadores del estado nutricional.

Se ha mencionado que el DHA podría aumentar la ganancia de peso y la estatura en la vida temprana de los recién nacidos prematuros, y con ello aumentar el riesgo de síndrome metabólico o sobrepeso; sin embargo, en prematuros con menos de 29 semanas no se observó efecto de la suplementación con dosis altas de DHA (~ 1% de los ácidos grasos totales) en el *score Z* de peso/edad ni en estatura/edad a los 5 años de edad corregida.²¹

Recientemente, Best *et al.* reportaron que no se encontraron diferencias en el crecimiento (peso y longitud), composición corporal (masa magra y masa grasa corporal) y presión sanguínea a la edad de 7 años corregida, en niños que nacieron con menos de 33 semanas de edad gestacional, quienes recibieron un sucedáneo de leche materna suplementado con dosis altas de DHA (~1% de los ácidos grasos totales) o con cantidades estándar de DHA (~ 0.3% de los ácidos grasos totales) desde la primera semana posnatal

hasta llegar a término por edad gestacional corregida.²² El 1% de DHA significa que estaría recibiendo 63 mg de DHA/kg/día, si el neonato recibe 180 ml/kg/día con leche materna que contiene 3.5 g de lípidos/100 ml o 75 mg de DHA/kg/día, si la leche materna contiene 4.2 g de lípidos/100ml. En el presente estudio, la dosis de DHA no se ajustó por el peso corporal, pero estimamos que los neonatos recibieron una mediana de 33.4 mg de DHA/kg/día (mínimo 24.3 mg y máximo 58.9 mg de DHA/kg/día), por lo que fue menor a la dosis que recibieron en los estudios previos.

La defensa efectiva contra organismos patógenos requiere de un sistema inmune que provea de una defensa robusta del hospedero y que asegure la tolerancia a microorganismos inofensivos a alimentos y a otras exposiciones ambientales. Consecuentemente, un desarrollo inmune pobre podría resultar en enfermedad.²³

Al nacer, el sistema inmune debe desarrollar su competencia hacia una respuesta tipo T-helper1 (Th1) involucrada en la inmunidad antibacteriana y antiviral, que se apoya en la transferencia de anticuerpos maternos, factores transferidos por la leche humana, el contacto con la piel materna y la exposición ambiental. Si la combinación de estos factores no fue adecuada, conducirá a una respuesta celular pobre o al desequilibrio inmune, que puede resultar en una elevada susceptibilidad a infecciones o a alergias.²³

Las células del sistema inmune tienen un alto contenido de LCPUFA. Estos LCPUFA tienen diferentes funciones en el sistema inmune y en la respuesta inflamatoria, por lo que la modificación en los LCPUFA de dichas membranas impactará sus funciones. Si estos ácidos grasos se adquieren durante el desarrollo del sistema inmune, podrían favorecer su maduración, con efecto a largo plazo en la competencia del mismo y en la reducción del riesgo de enfermedades causadas por la disfunción del sistema inmune.²³

Los mecanismos por los que el DHA puede modular la

respuesta inflamatoria y la recuperación en el episodio de sepsis se han publicado por nuestro grupo y por otros investigadores. Nuestro grupo demostró que el DHA se incorporó a las membranas celulares de los leucocitos durante su proliferación para la contención de la infección.⁷ En los leucocitos, los LCPUFA se utilizan como sustratos para generación de mediadores de la inflamación. Se conoce que el AA genera eicosanoides protrombóticos, inflamatorios y vasoconstrictores. El DHA desplaza al AA en la membrana, por lo que sus derivados inclinan la balanza hacia una menor inflamación, vasoconstricción, etc.²⁴

En el presente estudio, el contenido de DHA en las membranas de los eritrocitos de los pacientes fue menor en el grupo DHA, por lo que el grupo control tendría más probabilidad de producir mediadores menos proinflamatorios. Otros mecanismos antiinflamatorios del DHA que no dependen de su incorporación a la membrana celular, es que pueden reducir la activación del factor de transcripción nuclear kappa B de cadena ligera (NFkB) en las células B activadas, responsables de producir mediadores de inflamación, y también puede reducir la respuesta inflamatoria al unirse al receptor de membrana GPR120 acoplado a la proteína G que se encuentra en células inmunes, como los macrófagos.⁶

La vía de acción más recientemente reportada es que el DHA también es sustrato de enzimas como P450, ciclooxigenasa-2 y las lipooxigenasas, que generan mediadores pro-resolutores especializados (SPM, *Specialized Pro-resolving Mediator*), resolvinas, protectinas y maresinas, mediante un proceso activo para la resolución de la respuesta inflamatoria aguda, la regulación del fenotipo, la respuesta de las células T y la regeneración de tejidos que protegen al hospedero del daño tisular colateral. Los SPM también estimulan la fagocitosis, la depuración de bacterias y de debris.²⁵

Adicionalmente, nuestro grupo reportó que las células mononucleares circulantes sanguíneas (linfocitos y monocitos circulantes) de neonatos que se sometieron a cirugía cardiovascular y que recibieron 75 mg de DHA/kg/día por vía enteral, tuvieron una respuesta antiinflamatoria temprana, al expresar más interleucina (IL)-10 y antagonista de IL-1 beta que el grupo control a las 24 horas poscirugía, mientras que la IL-1 beta, TNF-alfa e IL-6 no aumentaron significativamente, lo que resultó en una tendencia a menores eventos de sepsis y menor número de fallas orgánicas.²⁶

Entre las fortalezas del estudio se encuentra que el uso del suplemento no requiere de equipo especial o costoso para su ministración, ya que se usa la sonda orogástrica que ya tiene el paciente para su alimentación, y la enfermera puede administrar el DHA antes de la leche. Se utilizaron instrumentos

de evaluación del crecimiento de costo accesible y de uso rutinario en las terapias intensivas. Consideramos el costo del suplemento en los Estados Unidos, el costo del tratamiento con DHA por niño, actualmente es de \$11 USD para un neonato de 1.5 kg a \$22 USD para un neonato de 5 kg. Por otro lado, se realizó una estimación del tamaño de muestra con el perímetro de brazo, que, relacionado a la edad, se utiliza para identificar una malnutrición aguda severa (*Severe Acute Malnutrition*, SAM) y moderada (*Moderate Acute Malnutrition*, MAM). Entre el punto de corte de SAM (< 115 mm) y MAM (115 mm y < 125 mm) para los 6 meses de edad hay una diferencia del 7%.²⁷ Por lo anterior, consideramos que una diferencia del 5% en el perímetro de brazo, entre los grupos de estudio y en un periodo de solo dos semanas, podría tener un impacto en el crecimiento y generar depleción de reservas nutricias.

Aunque nuestro estudio tiene un limitado tamaño de muestra por grupo, las covariables que pueden tener un impacto importante en los desenlaces, como el aporte de energía, el tipo de alimentación y la proporción de leche de la propia madre, fueron similares entre ambos grupos. No obstante, el reducido número de pacientes es una limitante común en estudios de pacientes con alto riesgo de mortalidad.

Conclusiones

El DHA evitó la pérdida de las reservas nutricias estimadas, como la masa libre de grasa, redujo el retraso del crecimiento y la desnutrición de los neonatos con sepsis de adquisición intrahospitalaria. El suplemento con DHA puede ministrarse por una enfermera, usando una vía fisiológica que no requiere de equipo especial. El uso de este nutracéutico puede favorecer una mejor respuesta a la sepsis e implementarse como estrategia profiláctica de la desnutrición en el manejo de neonatos críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis.

Agradecimientos

Agradecemos a los padres de los pacientes por su participación, a las enfermeras, médicos residentes y de base del Servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría por su invaluable apoyo en el trabajo de campo. Este proyecto recibió financiamiento del Consejo Nacional para la Ciencia y Tecnología (CONACYT), No. 7275 (M.L.A.).

.....
Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: The past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91:337-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
2. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res*. 2022;91:267-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4>
3. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023;26:129-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000896>
4. Souba WW. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Curr Probl Surg*. 1994;340:448-54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0011-3840\(94\)90047-7](http://dx.doi.org/10.1016/0011-3840(94)90047-7)
5. Terui K, Tazuke Y, Nagata K, et al. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2021;37:205-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-020-04785-y>
6. Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*. 2021;13:2421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13072421>
7. Lopez-Alarcón 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;28:384-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.016>
8. López-Alarcón M, Furuya-Meguro MM, García-Zúñiga PA, et al. Efecto del ácido docosahexaenoico sobre la pérdida del apetito en pacientes pediátricos con neumonía. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(1):5-11.
9. Lopez-Alarcon M, Bernabe-Garcia M, Del Prado M, et al. Docosahexaenoic acid administered in the acute phase protects the nutritional status of septic neonates. *Nutrition*. 2006;22:731-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2006.04.002>
10. Tesfa NA, Dessie AM, Anley DT, et al. Anthropometric measurements of singleton live full-term newborns in comparison to who standard at university of gondar comprehensive specialised hospital, Ethiopia. *J Mother Child*. 2023;27:198-208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00043>
11. Yumani DFJ, de Jongh D, Ket JCF, et al. Body composition in preterm infants: A systematic review on measurement methods. *Pediatr Res*. 2023;93:1120-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-022-02262-x>
12. Paul G, Steffan IT, Itoh N, et al. Design for all - design for disabled: How important is anthropometry? *Work*. 2022;73(S1):S57-S65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/WOR-211106>
13. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional assessment in preterm infants: A practical approach in the nicu. *Nutrients*. 2019;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11091999>
14. American Academy of Pediatrics. Preterm infant growth tools. Itasca, IL. American Academy of Pediatrics; 2022. Disponible en: <https://www.aap.org/en/patient-care/newborn-and-infant-nutrition/newborn-and-infant-nutrition-assessment-tools/preterm-infant-growth-tools/>. (Fecha de consulta: 31/07/2024)
15. Marume A, Archary M, Mahomed S. Validation of growth standards and growth references: A review of literature. *J Child Health Care*. 2022;26:498-510. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/13674935211024816>
16. Pal S, Jain A, Garg M, et al. Predicting outcome in neonates with possible clinical sepsis by estimating an early score for neonatal acute physiology-II (SNAP-II). *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020;66:377-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmz076>
17. Nagel EM, Howland MA, Pando C, et al. Maternal psychological distress and lactation and breastfeeding outcomes: A narrative review. *Clin Ther*. 2022;44:215-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.007>
18. Collins K, Huen SC. Metabolism and nutrition in sepsis: In need of a paradigm shift. *Nephron*. 2023;147:733-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000534074>
19. World Health Organization. Newborn mortality. Geneva, Switzerland: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality> (Fecha de consulta: 30/07/2024)
20. Rickenbacher M, Gultekin N, Stanga Z, et al. The role of body height as a co-factor of excess weight in switzerland. *Am J Hum Biol*. 2022;34:e23754. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.23754>
21. Gould JF, Makrides M, Gibson RA, et al. Neonatal docosahexaenoic acid in preterm infants and intelligence at 5 years. *N Engl J Med*. 2022;387:1579-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206868>
22. Best KP, Sullivan TR, Gunaratne AW, et al. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation of preterm infants on growth, body composition, and blood pressure at 7-years corrected age: Follow-up of a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2023;15:335. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020335>
23. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13:247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010247>
24. Calder PC. Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*. 2020;64(3):423-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/EBC20190083>
25. Serhan CN, Back M, Chiurchiu V, et al. Expert consensus report on lipid mediators: Role in resolution of inflammation and muscle preservation. *FASEB J*. 2024;38:e23699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202400619R>
26. Bernabe-Garcia M, Lopez-Alarcon M, Villegas-Silva R, et al. Beneficial effects of enteral docosahexaenoic acid on the markers of inflammation and clinical outcomes of neonates undergoing cardiovascular surgery: An intervention study. *Ann Nutr Metab*. 2016;69:15-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000447498>
27. Nel S, Pattinson RC, Vannevel V, et al. Integrated growth assessment in the first 1000 d of life: an interdisciplinary conceptual framework. *Public Health Nutr*. 2023;26:1523-1538. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980023000940>