

# Revista Médica del IMSS

Volumen  
Volume **44**

Número  
Number **1**

Enero-Febrero  
January-February **2006**

*Artículo:*

Efecto del ácido docosahexaenoico  
sobre la pérdida del apetito en pacientes  
pediátricos con neumonía

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

Mardya  
López-Alarcón,  
María Magdalena  
Furuya-Meguro,  
Pedro Alberto  
García-Zúñiga,  
Irsa Tadeo-Pulido

Unidad de Investigación  
Médica en Nutrición,  
Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional  
Siglo XXI,  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social

# Efecto del ácido docosahexaenoico sobre la pérdida del apetito en pacientes pediátricos con neumonía

## RESUMEN

Objetivo: evaluar el efecto del ácido docosahexaenoico administrado en la etapa aguda de la neumonía en niños, sobre la pérdida del apetito y las concentraciones de citocinas y leptina.

Material y métodos: se hizo el seguimiento de 17 niños con neumonía, entre tres meses y 12 años de edad, desde el ingreso hasta el egreso hospitalario. Al ingreso fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir DHA o placebo. Se analizó el efecto del tratamiento sobre las concentraciones de citocinas, leptina y consumo de energía.

Resultados: al cuarto día de hospitalización las concentraciones de IL-1 y TNF habían disminuido en el grupo DHA (-12 %), mientras que en el placebo continuaron elevándose (12 y 250 % para IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , respectivamente). Al egreso, estas citocinas habían disminuido en el grupo DHA mientras que en el placebo persistían elevadas. El consumo de energía se recuperó en el grupo DHA al cuarto día de seguimiento, pero el grupo placebo todavía al momento del egreso consumía 60 % de sus requerimientos.

Conclusiones: los resultados sugieren que la administración aguda de DHA podría modular la producción de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , y secundariamente disminuir el efecto de la infección sobre el apetito.

## SUMMARY

Objective: To evaluate the role of docosahexaenoic acid (DHA) administered during the acute phase of pneumonia in infants, on appetite, cytokines and leptin concentrations.

Methods: Seventeen children between three months and 12 years of age were followed from hospitalization to discharge. Children were randomly assigned to receive DHA or placebo. The effect of treatment was evaluated on energy intake, cytokines, and leptin concentrations.

Results: Cytokine concentrations tended to decrease earlier in DHA children. By day 4, concentrations of IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  had decreased by 12 %, while such concentrations increased by 12 and 250 % in placebo children. Energy intake recovered in DHA children at discharge, but placebo children were still consuming only 60 % of their requirements.

Conclusions: Our results suggest that DHA administered in the acute phase of infection could modulate IL-1 and TNF production, and secondarily, decrease the effect of infection on appetite.

Comunicación con:  
Mardya López-Alarcón.  
Tel. y fax: 5627 6944.  
Correo electrónico:  
marsau2@prodigy.net.mx  
mardyalo@hotmail.com

## Introducción

Las enfermedades infecciosas producen deterioro importante del estado nutricio, principalmente en niños de países en desarrollo en donde las infecciones son muy frecuentes. El estado nu-

tricio deteriorado predispone al niño a sufrir nuevos episodios de infección, colocándolo en riesgo elevado de morir.<sup>1</sup>

Las citocinas proinflamatorias interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) son responsables de la mayoría de los

## Palabras clave

- ✓ ácido docosahexaenoico
- ✓ interleucina-1 $\beta$
- ✓ factor de necrosis tumoral alfa
- ✓ leptina

## Key words

- ✓ docosahexaenoic acid
- ✓ interleukin-1 $\beta$
- ✓ tumor necrosis factor- $\alpha$
- ✓ leptin

cambios metabólicos y la pérdida del apetito que se presentan como parte de la respuesta inflamatoria.<sup>2</sup> Estos cambios metabólicos consisten en aumento en la oxidación de la glucosa, aumento en la utilización de lípidos e inhibición en la síntesis de los mismos por el adipocito, movilización de las proteínas del músculo para favorecer la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado y desgaste de las vitaminas antioxidantes y de algunos minerales necesarios para la respuesta inflamatoria como el hierro, el zinc y el cobre. El resultado neto es un estado catabólico o de desgaste que compromete el estado nutricio.<sup>3</sup> Otra alteración durante la respuesta inflamatoria es la liberación de la leptina, importante porque ésta es una de las hormonas responsables de la regulación y control del apetito.<sup>4</sup> En un estudio previo realizado en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición en niños a los que se les administró la vacuna cuádruple (DPTH), se encontró que quienes no recibían leche humana presentaron elevación importante en las concentraciones séricas de leptina y menos apetito que los alimentados al seno materno.<sup>5</sup>

Los eicosanoides, moléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) de la membrana celular, son los intermediarios de los efectos de estas citocinas sobre el metabolismo.<sup>6</sup> El ácido araquidónico, un AGPCL n-6, es el principal intermediario de los efectos de las citocinas. Sin embargo, se ha demostrado que la administración por períodos prolongados de los AGPCL n-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), hace que compitan por la enzima ciclocoxigenasa que cataliza la síntesis de eicosanoides, produciendo eicosanoides de menor potencia biológica y disminuyendo la síntesis de citocinas y, por lo tanto, los efectos de éstas sobre el metabolismo.<sup>6,7</sup>

De acuerdo con dichos estudios, es indispensable que los AGPCL n-3 se administren por períodos más o menos largos (semanas o meses) para ser incorporados a la membrana celular y que cuando se presente un reto infeccioso sean utilizados en la síntesis de eicosanoides menos potentes.<sup>7</sup> Sin embargo, no existen reportes sobre los efectos de la administración de AGPCL n-3 en la fase aguda de la enfermedad. Esto es importante porque si se logra atenuar los efectos catabólicos de las citocinas cuando la infec-

ción ya se estableció, sobre todo en pacientes de alto riesgo como los niños hospitalizados, se podrá disminuir el efecto deletéreo de las infecciones sobre el estado nutricio.

En esta investigación nos propusimos evaluar si la administración de ácido docosahexaenoico en la fase aguda de neumonía disminuye las concentraciones séricas de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y leptina, y secundariamente protege contra la pérdida del apetito.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio clínico controlado para evaluar el efecto de la administración de ácido docosahexaenoico durante un episodio de neumonía, sobre las concentraciones séricas de citocinas y el apetito. El seguimiento se realizó en el Servicio de Neumopediatría del Hospital "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, en la ciudad de México. Los padres de los niños incluidos firmaron la carta de consentimiento después de que se les informó acerca de los procedimientos, los riesgos y beneficios, y la libertad de abandonar el estudio cuando así lo decidieran, sin afectar la atención a su hijo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **Sujetos**

Se incluyeron niños entre 3 meses y 12 años de edad, con neumonía o bronconeumonía y sin patología de fondo. Los niños fueron seleccionados al momento del ingreso hospitalario y se asignaron por una tabla de números aleatorios a recibir 300 mg de ácido docosahexaenoico y vitamina E en cantidades suficientes para evitar la oxidación del aceite contenido en la cápsula (*Neuromins for kids®*, Martek Inc., Maryland, USA) o placebo, elaborado en la Unidad de Investigación en Nutrición y que contenía únicamente aceite de oliva y vitamina E en la misma cantidad que la cápsula de ácido docosahexaenoico.

La administración del tratamiento se realizó diariamente durante todos los días de hospitalización. La evaluación del niño se realizó al ingreso, al cuarto día de hospitalización y al egreso.

En estas etapas se determinó estado nutricio por antropometría, se tomaron duplicados de alimentos para evaluar consumo de energía y se tomaron muestras sanguíneas para determinación de citocinas y leptina.

### **Antropometría**

Para la determinación del peso se utilizó una balanza electrónica marca Tanita, con una sensibilidad de 50 g (*Tanita, UK LTD/ International, UK*) y para la estatura o longitud se utilizó un estadímetro (*Holtain Limited, Crymich, UK*). Posteriormente se calcularon puntuaciones Z de peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla, a partir del valor promedio de la población de referencia (NCHS).

### **Pruebas bioquímicas**

Después de seis horas de ayuno, para la determinación de citocinas y leptina se obtuvo una muestra sanguínea de 3 mL de una vena periférica. La muestra se dejó coagular y se centrifugó a 5000 rpm dentro de la primera media hora después de su obtención. Del suero se separaron alícuotas para la medición de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y leptina y se congelaron a -70 °C hasta su determinación.

Las cuantificaciones de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  se realizaron con la técnica de ELISA utilizando estuches comerciales (*Cytoscreen, Immunoassay, Biosource International, Inc. Camarillo, CA*), los cuales los identifican en un rango de 0 a 250 pg/mL. Los estándares y todas las muestras se determinaron por duplicado. Los resultados se reportaron como el promedio de los duplicados.

La cuantificación de leptina se efectuó por radioinmunoensayo utilizando estuches comerciales con una sensibilidad de 0.05 pg/mL (*Lince Research, St Charles, MO*) y 100  $\mu$ L de suero humano.

### **Consumo energético**

El consumo de energía se determinó analizando un duplicado de los alimentos sólidos que el niño consumió en 24 horas. En este duplicado se de-

terminó el contenido de energía por medio de una bomba calorimétrica (*Parr Instruments Model 1266, Moline, III*). El contenido de energía en las fórmulas lácteas se calculó con los datos reportados en la etiqueta por el fabricante. Para el contenido de energía de la leche humana se consideró que ésta contiene 650 kcal/L.<sup>8</sup>

**Mardya López-Alarcón et al.**  
**Administración de DHA**  
**en neumonía y pérdida**  
**del apetito**

**Cuadro I**  
**Características generales de 17 niños hospitalizados**

Sujeto	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Tratamiento
1	M	0.3	Bronconeumonía	DHA
2	F	1.6	Neumonía basal	DHA
3	F	2.7	Neumonía basal	DHA
4	F	3.0	Bronconeumonía	DHA
5	M	3.0	Neumonía lobar	DHA
6	F	8.7	Neumonía	DHA
7	M	3.6	Neumonía viral	DHA
8	F	12.3	Neumonía basal	DHA
9	M	6.2	Bronconeumonía	DHA
10	M	4.6	Neumonía lobar	DHA
11	F	4.6	Neumonía basal	Placebo
12	M	2.0	Neumonía basal	Placebo
13	M	1.4	Neumonía lobar	Placebo
14	F	1.2	Bronconeumonía	Placebo
15	F	5.3	Neumonía	Placebo
16	M	3.8	Neumonía	Placebo
17	M	5.6	Neumonía	Placebo

DHA = ácido docosahexaenoico

### **Análisis estadístico**

Para evaluar el efecto de la administración de ácido docosahexaenoico se calcularon las diferencias de ingesta energética, concentraciones de citocinas y leptina entre el ingreso y el egreso, y entre el ingreso y el cuarto día de seguimiento. Las comparaciones entre el ingreso y el egreso o día cuatro de seguimiento se realizaron con  $t$  pareada. Las diferencias entre grupos se analizaron con  $t$  de Student. Se realizó un análisis multivariado para evaluar el efecto del suplemento sobre las concentraciones séricas de citocinas y el consumo de energía, utilizando un modelo general de regresión. Consideramos significativo todo valor de  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

Se estudiaron 17 sujetos entre tres meses y 12 años de edad. Diez de estos niños recibieron ácido docosahexaenoico y siete placebo; 76.5 % de los niños presentó neumonía y 23.5 %, bronconeumonía. Todos habían recibido tratamiento con medicamentos antipiréticos en su domicilio. A su admisión al hospital, todos iniciaron antibioticoterapia principalmente con penicilina sódica. El promedio global de hospitalización fue de  $8.5 \pm 2.8$  días.

**Cuadro II**  
**Características antropométricas estratificadas de acuerdo con el tratamiento,\* en 17 niños con neumonía**

Puntuación Z	DHA (n = 10)	Placebo (n = 7)
Talla/edad		
Ingreso	-0.70 ± 0.71	-0.78 ± 0.5
Egreso	-0.83 ± 0.71	-0.85 ± 0.59
Delta**	0.13 ± 0.11	0.07 ± 0.01***
Peso/edad		
Ingreso	-0.75 ± 0.52	-0.33 ± 0.49
Egreso	-0.83 ± 0.47	-0.48 ± 0.64
Delta**	0.07 ± 0.09	0.14 ± 0.23
Peso/talla		
Ingreso	-0.10 ± 0.77	0.18 ± 0.73
Egreso	-0.16 ± 0.71	0.06 ± 0.81
Delta**	0.05 ± 0.20	0.11 ± 0.28

\* Media ± desviación estándar

\*\* Ingreso - egreso

\*\*\*  $p < 0.05$

DHA = ácido docosahexaenoico

la edad y peso para la talla, muestran también tendencia hacia el deterioro, ésta fue similar en ambos grupos (cuadro II).

En promedio, las concentraciones de IL-1 $\beta$  no fueron diferentes entre los grupos al momento del ingreso ( $p = 0.41$ ). Al egreso tampoco se observaron diferencias entre los grupos ( $p = 0.98$ ). Sin embargo, esta citocina tendió a disminuir para el día cuarto de hospitalización en el grupo con ácido docosahexaenoico (-12 %), mientras que en el grupo placebo continuó elevándose (13 %).

De manera similar las concentraciones séricas de TNF $\alpha$  no mostraron diferencias entre los grupos al momento del ingreso ( $p = 0.58$ ), pero mientras el grupo con ácido docosahexaenoico mostró una tendencia a la disminución (-12 %), el grupo placebo continuó elevándose pues al cuarto día de seguimiento las concentraciones de esta citocina eran 250 % mayores que las presentadas al ingreso, y para el día del egreso permanecían elevadas. La leptina no fue diferente entre los grupos durante todo el seguimiento ni se observó tendencia alguna (figura 1).

La ingestión de energía al ingreso hospitalario, es decir durante la fase aguda de la infección, fue menor que al cuarto día de seguimiento en ambos grupos. En promedio, el aumento en el consumo de energía para el cuarto día fue similar (36 % en el grupo con ácido docosahexaenoico y 47 % en el placebo), ( $p = 0.30$ ). Sin embargo, sólo en el grupo con ácido docosahexaenoico siguió aumentando el consumo energético ( $13 \pm 7\%, p = 0.06$ ), de tal manera que para el egreso ya se habían recuperado los niveles recomendados,<sup>9</sup> mientras que en el grupo placebo se mantuvo igual que al cuarto día de seguimiento (40 kcal/kg/día, figura 2).

## Discusión

En esta investigación se muestra evidencia de que la administración de ácido docosahexaenoico durante la fase aguda de una infección podría atenuar la producción de citocinas proinflamatorias, además de disminuir la respuesta anórexica a la infección. Esto es de suma trascendencia porque de corroborarse este hallazgo se podría utilizar este ácido graso para proteger el estado nutricio de los niños con algún proceso infeccioso.

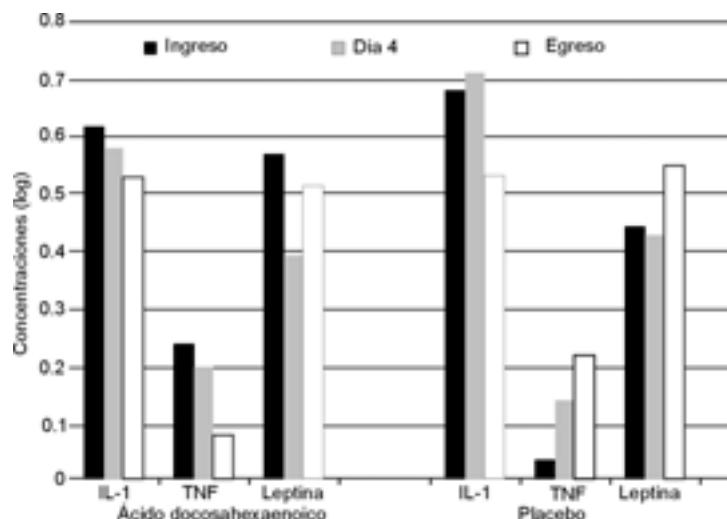
Existen varios reportes en la literatura que muestran que los sujetos que sufren un episodio infeccioso pierden el apetito.<sup>10-12</sup> Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que la anorexia inducida por infección se debe a elevación de las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF.<sup>13,14</sup> Esta asociación causal entre elevación de citocinas y pérdida del apetito no se ha demostrado en niños.

En un estudio reciente realizado en la Unidad de Investigación en Nutrición del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI,<sup>5</sup> se encontró que los niños que reciben un reto inmunológico representado por la primera dosis de la vacuna cuádruple disminuyeron su ingesta energética en 18 % al día siguiente de la vacunación y aumentaron sus concentraciones de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Es importante tomar en cuenta que si bien un reto inmunológico no se puede considerar un proceso infeccioso, aun así los resultados encontrados son consistentes con lo reportado previamente. En el presente estudio, los niños con neumonía presentaron disminución en el consumo de energía y elevación de IL-1 y TNF. Interesantemente la disminución del consumo de energía y la elevación de citocinas fue mayor en los niños con placebo que en quienes recibieron ácido docosahexaenoico.

Al analizar la pérdida del apetito en niños hospitalizados, es importante tomar en cuenta otros factores que podrían afectar el apetito en tales circunstancias, como el ambiente diferente al percibido por el niño en su domicilio y la preparación de los alimentos. En este estudio, tanto los niños del grupo placebo como aquellos con ácido docosahexaenoico recibieron el mismo tipo de alimentación y la asignación al tratamiento se hizo aleatoriamente; además, las madres permanecieron en el hospital para alimentar a sus hijos, de tal manera que la única diferencia entre los grupos fue el tipo de tratamiento.

Uno de los objetivos del presente estudio fue analizar si la administración de ácido docosahexaenoico protege al niño contra la pérdida del apetito al disminuir la liberación de las citocinas proinflamatorias. Nuestros resultados no demuestran ninguna asociación entre el consumo de energía y las concentraciones de citocinas, pero la recuperación del apetito fue más temprana en los niños que recibieron ácido docosahexaenoico. Esto se puede explicar de varias

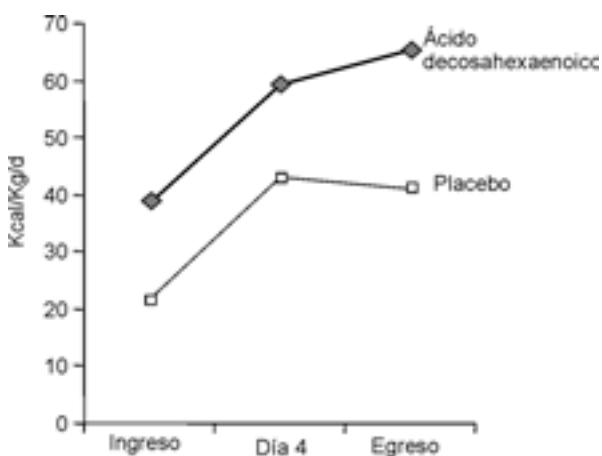
maneras. En primer lugar, las concentraciones de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  son muy variables y no se conocen valores de referencia, de esta manera en un individuo con valores bajos de la citocina una pequeña elevación de la misma podría representar aumento de 100 %, mientras que en otro con valores normalmente altos, un incremento importante podría representar sólo 50 % del basal. Por esta razón, se necesitan tamaños de muestra muy grandes para identificar diferencias o asociaciones en caso de que las hubiera. En segundo lugar, es posible que el ácido docosahexaenoico no tenga ningún efecto en las concentraciones de citocinas pero sí sobre la potencia de los eicosanoides, ya que éstos son los mediadores de los efectos de las citocinas sobre el metabolismo; la diferencia puede estar en estas moléculas.<sup>7</sup>



**Figura 1. Disminución en las concentraciones de IL-1 y TNF al cuarto día de seguimiento, en los niños que recibieron DHA ; estas citocinas continuaron elevándose hasta el egreso en los niños con placebo. En las concentraciones de leptina no se observa ningún patrón de comportamiento**

Finalmente, nuestra variable de comparación fueron las diferencias en las concentraciones de citocinas y en el consumo de energía entre el día del ingreso y el día del egreso. Es probable que las citocinas no hayan returnedo a valores normales cuando el niño egresó del hospital y el valor que calculamos del porcentaje de elevación de citocinas no sea el real. De acuerdo a esto, sería necesario planear un estudio en el que el diseño considere una segunda evaluación del niño

un mes después del egreso para asegurarnos que ya está sano, sin embargo, serían otros los factores que influirían en los resultados. De todas maneras, a pesar de las limitaciones mencionadas se apreció una tendencia a que los niños con ácido docosahexaenoico recuperaron más pronto los valores normales de citocinas que los del grupo control, lo cual sugiere que este ácido graso tiene el efecto de atenuar la producción de citocinas y secundariamente las manifestaciones de las mismas sobre el metabolismo.



**Figura 2. Consumo de energía estratificado por tipo de tratamiento. Los niños con DHA recuperaron el apetito al egreso del hospital, los niños placebo continuaron consumiendo únicamente 60 % de sus requerimientos**

En este estudio, la disminución del apetito se asoció negativamente con las concentraciones de leptina en el momento del ingreso al hospital, es decir, a mayor concentración sérica de leptina menor el consumo de energía. Estos resultados son consistentes con los reportados en el estudio de la vacuna cuádruple, ya que en este estudio los niños que perdieron más el apetito fueron los que presentaron elevación mayor de leptina. Lo importante de este hallazgo no es que a mayor leptina menor ingesta energética, ya que ésta es precisamente la función de la leptina; lo que resulta interesante es el hallazgo de que la leptina funciona también como una citocina,<sup>15,16</sup> y que probablemente en los niños en quienes disminuyó más el consumo de energía fue en los que se elevó más la leptina. Esta teoría no puede demostrarse con esta investigación porque no se

encontraron diferencias en las concentraciones de leptina al ingreso y al egreso, aunque es posible, como se discutió para las citocinas, que la leptina tampoco haya recuperado sus valores basales al momento del egreso.

Es importante hacer énfasis que en esta investigación encontramos evidencia de que el efecto modulador del ácido docosahexaenoico sobre la respuesta inflamatoria se presentó aun cuando la administración se efectuó ya establecida la infección, es decir, cuando el niño se encontraba en la fase aguda de la enfermedad. Estudios previos de la literatura ya han mostrado que el ácido docosahexaenoico modula la respuesta inflamatoria y atenúa la producción de citocinas. Sin embargo, en todas esas investigaciones se ha administrado durante períodos largos de tiempo (desde cuatro semanas hasta tres meses) con la intención de lograr un cambio en la composición estructural de las membranas celulares, de tal manera que después de lograr este cambio se realizaron experimentos *ex vivo* en los que se exponían los monocitos o linfocitos a algún reto infeccioso como el lipopolisacárido y se evaluó la proyección de citocinas o eicosanoides. En el presente estudio, la administración del ácido docosahexaenoico se realizó en la etapa aguda de la enfermedad, bajo el supuesto de que es precisamente en esta fase cuando se presenta la etapa de proliferación rápida de los leucocitos, y de esta manera el ácido docosahexaenoico se puede incorporar a las membranas de los mismos y participar en la producción de citocinas y secundariamente de eicosanoides menos potentes. Sin embargo, la incorporación del ácido docosahexaenoico a la membrana celular de los leucocitos deberá comprobarse en otro estudio con un diseño planeado para lograr este objetivo.

En relación a la dosis utilizada, es importante mencionar que las recomendaciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga no están aún bien establecidas. Se sugiere que la ingestión de lípidos no sea mayor de 30 % del total de kcal y que de éste 30 %, 8 % provenga de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (incluyendo a los de la serie n-6), de tal manera que la dosis que nosotros administramos es superior al 8 % recomendado, es decir, que utilizamos dosis farmacológicas. Esta decisión se fundamentó en estudios previos en los que se ha evaluado el efecto del ácido docosahexaenoico

en niños con asma<sup>17</sup> o en adultos voluntarios,<sup>18</sup> con dosis que van desde los 300 mg en niños y adultos hasta los 800 mg en adultos. Vale la pena mencionar que en ninguna de esas investigaciones ni en la nuestra se han informado efectos colaterales.

En el presente estudio, el efecto protector del ácido docosahexaenoico no se manifestó sobre el estado nutricio de estos niños, pues no se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores respectivos. Probablemente esos indicadores no son suficientemente sensibles para identificar cambios sutiles como los que se observarían en un periodo de hospitalización corto como el que se requiere para un cuadro neumónico. En la actualidad se están llevando a cabo estudios similares en los que se analiza el efecto del ácido docosahexaenoico sobre la composición corporal analizada con deuterio en niños hospitalizados con sepsis.

Finalmente, vale la pena considerar que el efecto protector de la administración aguda del ácido docosahexaenoico sobre el apetito persistió después de tomar en cuenta otras variables de confusión como el tiempo de hospitalización, las concentraciones séricas de citocinas y de leptina, lo cual sugiere que este ácido graso mantiene el apetito de los niños durante un episodio infeccioso, independientemente de los mecanismos utilizados para este efecto protector.

## Referencias

1. Beisel WR. Impact of infectious disease on the interaction between nutrition and immunity. En: Cunningham-Rundles S, editor. Nutrient modulation of the immune response. New York; Marcel Dekker; 1993. p. 475-480.
2. Klasing KC. Nutritional aspects of leukocyte cytokines. *J Nutr* 1988;118:1436-1446.
3. Beisel WR. Nutrition and infection. En: Linder MC, editor. Nutritional biochemistry and metabolism with clinical application. East Norwalk: Appleton and Lange; 1991. p. 507-542.
4. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94: 4242-4245.
5. López-Alarcón M, Garza C, Habicht JP, Martínez L, Pegueros V, Villalpando S. Breast-feeding attenuates reductions in energy intake induced by a mild immunologic stimulus represented by DPTH immunization: possible roles of interleukin-1B, tumor necrosis factor- $\alpha$  and leptin. *J Nutr* 2002;132:1293-1298.
6. Block WL, Katan MB, Van Der Meer JWM. Modulation of inflammation and cytokines. Production by dietary (n-3) fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1515-1529.
7. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1b production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetables oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116-122.
8. Jensen RG. Handbook of milk composition. San Diego: Academic Press; 1995. p. 439-443.
9. Recommended Dietary Allowances. Food and Nutrition Board. Tenth edition. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
10. Hoyle B, Yunus M, Chen LC. Breast-feeding and food intake among children with diarrheal disease. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2365-2371.
11. Dickin KL, Brown KH, Fagbule D, Adedoyin M, Gittelsohn J, Esrey A, Gbolahan AO. Effect of diarrhea on dietary intake by infants and young children in rural villages of Kwara State, Nigeria. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:307-317.
12. Mata LJ, Kromal RA, Urrutia JJ, García B. Effect of infection in food intake and the nutritional states: Perspectives as viewed from he villages. *Am J Clin Nutr* 1997;30:1217-1227.
13. Mc Carthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Suppression of food intake during infection: is interleukin-1 involved? *Am J Clin Nutr* 1985;42:1179-1182.
14. Socher SH, Friedman A, Martínez D. Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reductions in food intake and body weight in mice. *J Exp Med* 1988;167:1957-1962.
15. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG, Smith JW, Gause BL, Kopp WC. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol and Metab* 1997;82:3084-3086.
16. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth P. Tumor necrosis factor increases serum leptin level in humans. *J Clin Invest Metab* 1997;82:4080-4082.
17. Nagakura T, Matsuda S, Shichijo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asma. *Eur Respir J* 2000;16:861-865.
18. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 production by mononuclear cells following dietary fish oil supplementation in healthy men in response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003;90:405-412. 

**Mardya López-Alarcón et al.  
Administración de DHA  
en neumonía y pérdida  
del apetito**