



ESCUELA DE  
**MEDICINA**  
UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN



# Can Fish Oil Reduce the Incidence of Necrotizing Enterocolitis by Altering the Inflammatory Response?

Brandy L. Frost, MD\*, Michael Caplan, MD

Paula De La Rosa - Interna Medicina  
Rotación Neonatología 2019

Clin Perinatol ■ (2018) ■-■  
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.004>  
0095-5108/18/© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.





Ann & Robert H. Lurie  
Children's Hospital of Chicago™



Brandy L. Frost, M.D.  
Pediatria Neonatologa



# Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

- **Ácidos grasos Omega-3:** el ácido docosahexaenoico **DHA** y el ácido eicosapentaenoico **EPA**.
- **Ácidos grasos Omega-6:** El ácido linoleico (**LA**), el ácido araquidónico (**AA**)
- Son ácidos esenciales que forman parte de los triglicéridos, fosfolípidos, la estructura y depósitos de membrana celular.
- El DHA su precursor es el **Ácido alfa-Linolenico LNA** se encuentra en menor medida en aceites vegetales y mayor medida en **pescados grasos**.
- El DHA es abundante en el **tejido cerebral, conos y bastones** de la retina y las gónadas.
- El hombre tiene la capacidad de sintetizar el DHA a partir de su precursor el LNA a través de un sistema de enzimas para elongar y desaturar la cadena a nivel del Reticulo endoplasmático Transformándose el LNA en EPA y luego en DHA.



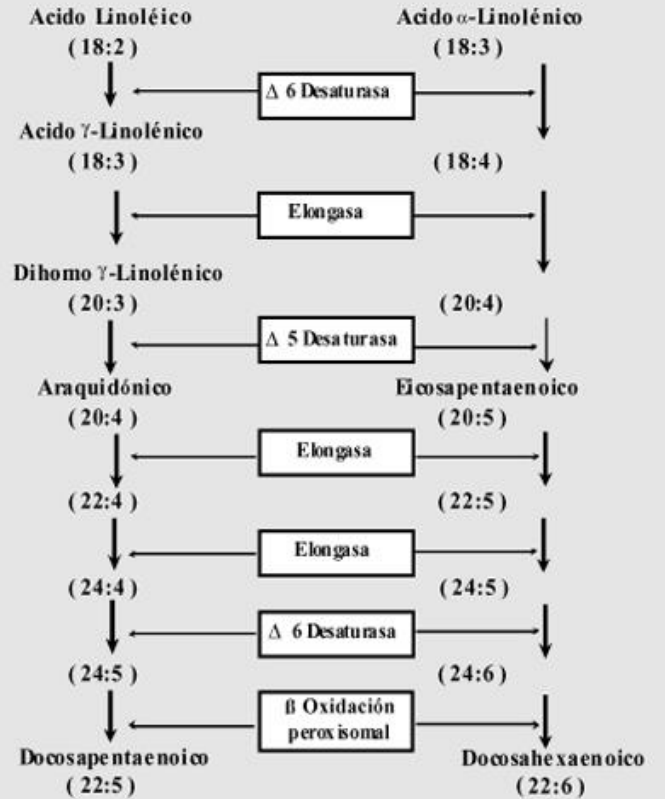


**DHA: Acido Docosahe xae noico**



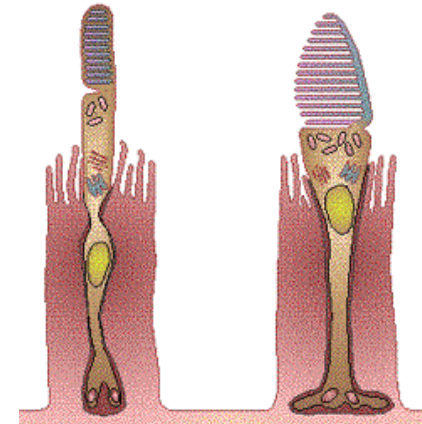
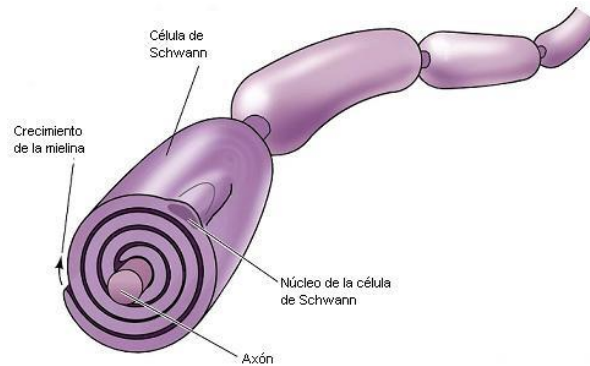
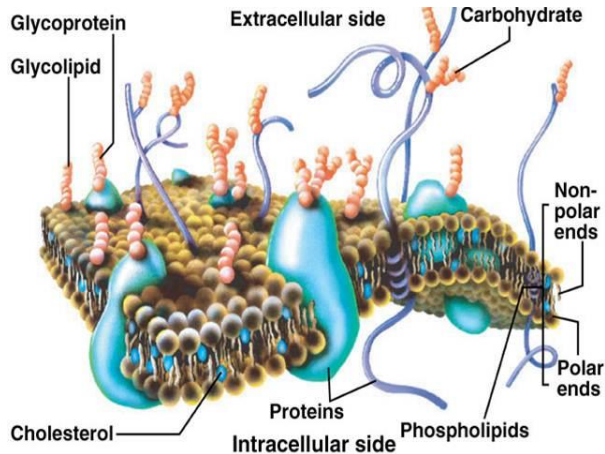
**( Omega - 6 )**

**( Omega - 3 )**



# Funciones DHA

- Efectos a nivel de la regulación génica, en el control del sistema inmunológico, como un posible segundo mensajero
- La presencia de **DHA en las membranas permite la fluidez**, facilitando el movimiento de otras moléculas a través de su superficie o en su interior.
- Efecto más importante es la **formación y función del sistema nervioso y visual**.
- En el cerebro el DHA participa en la neurogénesis, en la migración de las neuronas desde zonas ventriculares a la periferia, en la **mielinización** y en la sinaptogénesis.



# Ácidos grasos poliinsaturados en el feto

- Importante crecimiento y desarrollo cerebral en el 3er trimestre de Gestación.
- Traspaso DHA de la madre al feto a través de la placenta.
- Incertidumbre en la síntesis de DHA por parte del feto.
- Barrera Hematoencefalica permeable a Omega-3 y Omega-6
- Los bebés que nacen prematuramente no se benefician de este apoyo en el útero.
- Caída de los niveles de AG. 2 semanas posteriores al nacimiento
- Periodo post natal DHA aportado Lactancia Materna.
- Beneficios: desarrollo de ojos y cerebro, además se ha demostrado que los AG. modulan la cascada inflamatoria.
- Estudios recientes se han centrado en la interacción entre los niveles de estos AG y la modificación en patologías como displasia broncopulmonar, riesgo de sepsis y enterocolitis necrotizante.





# Enterocolitis Necrotizante

- **Patología digestiva adquirida** que se caracteriza por una Necrosis inflamatoria intestinal.
- Afecta al 10% de los bebés nacidos que pesan menos de 1500 gramos.
- Factores de Riesgo son conocidos: **prematuridad, alimentación con fórmula, isquemia intestinal y colonización bacteriana.**
- Teoría del **desequilibrio** entre las fuerzas proinflamatorias y antiinflamatorias. Donde en el prematuro se inclina al estado proinflamatorio.
- La ECN a menudo se **presenta** de manera muy **aguda** e incluso es **fulminante** en ciertos casos, el enfoque está en la **prevención** en lugar del tratamiento.
- Trabajo se enfoca en la acción antiinflamatorio de los AG, en particular, el omega-3 como medida preventiva con gran potencial.

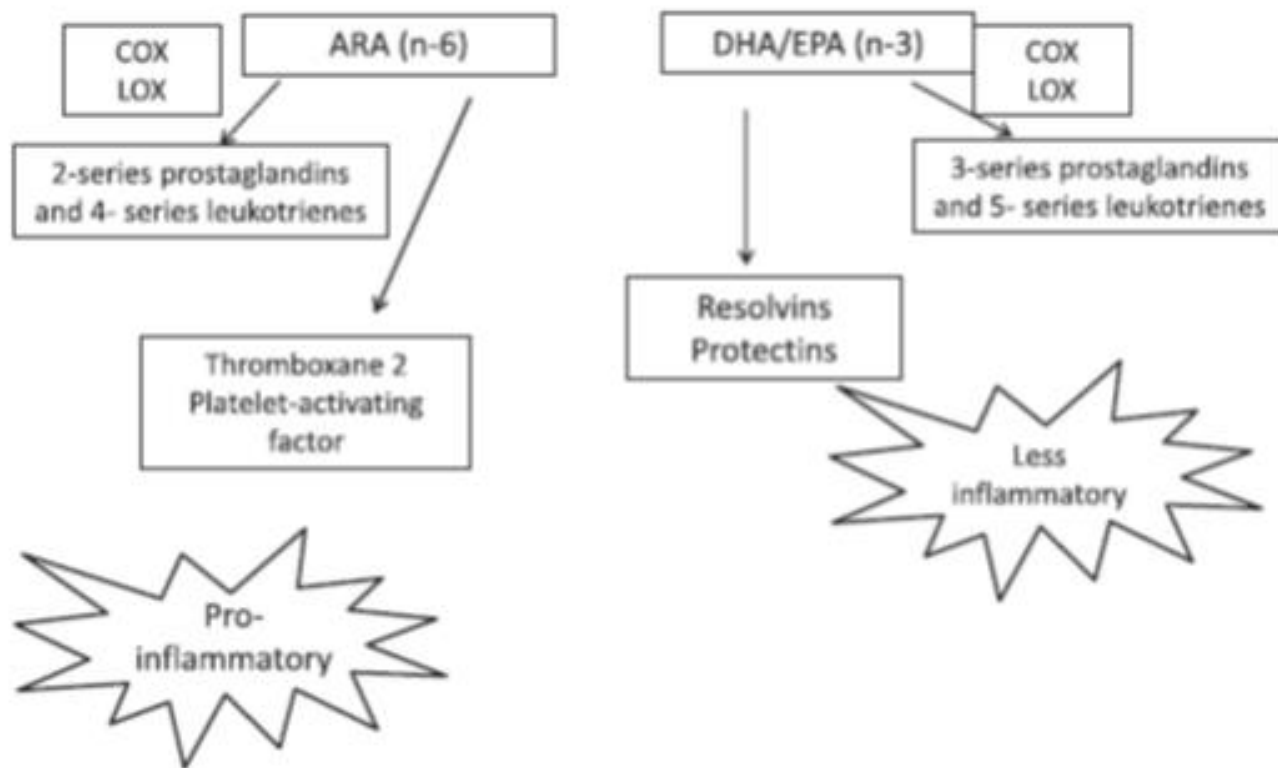




# Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga e inflamación.

- EPA y **DHA** forman moléculas de señalización celular, de naturaleza antiinflamatoria precursores de **prostaglandinas** que reducen la **agregación plaquetaria y el tono vascular**.
- Por otro lado, los Eicosanoides derivados de ácidos grasos Omega-6 como el **ácido Araquidónico** producen precursores proinflamatorio como **leucotrienos y tromboxano y Factor activador de plaquetas**.
- Los ácidos grasos **omega-3** también **generan resolvinas y protectinas** que son mediadores endógenos que se cree que regulan la inflamación.
- En modelos de cultivo celular de células de riñón humano, estos **ácidos grasos disminuyen la activación del factor nuclear kappaB** (NF-kB) inducido por lipopolisacáridos gramnegativos (LPS), un evento inherente a la cascada inflamatoria NEC.

## Can Fish Oil Reduce the Incidence of NEC?





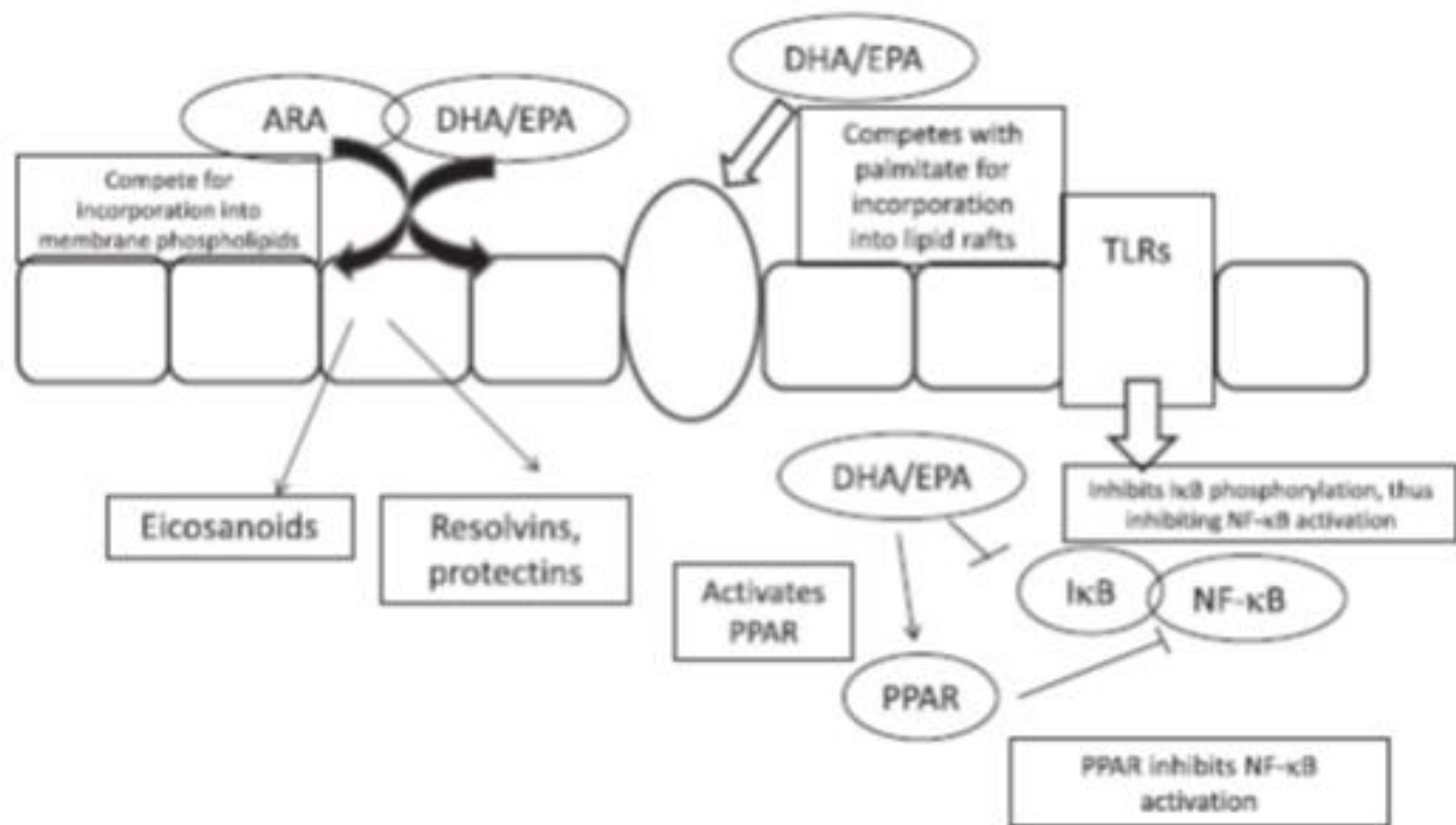
# Estudios en animales con enterocolitis necrotizante

- En modelos animales se apoyan el papel del aceite de pescado en la reducción de la inflamación y la modulación del riesgo de ECN
- Modelo de rata neonatal de NEC, se encontró una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en la incidencia de NEC al utilizar 3 fórmulas separadas suplementadas con ácidos grasos poliinsaturados.
- Modelo de Ratas prematuras. Comparación de grupos dietas enriquecidas con DHA o con EPA respecto a dieta de control, seguido de un protocolo NEC. **La incidencia de ECN fue de 56% en el grupo control, respecto a un 26.7% para el grupo con dieta enriquecido con DHA**
- Este estudio también demostró una **reducción en los niveles de PAF** en ratones suplementados con aceite de pescado.
- En el estudio, encontraron que la suplementación con Fórmula enriquecida con Omega-3 regulaba la **baja expresión del receptor tipo Toll (TLR)** y disminuye los **niveles plasmáticos de endotoxinas**.



# Estudios Humanos de Enterocolitis Necrotizante

- En humanos, varios estudios han evaluado el efecto de Fórmulas enriquecidas en recién nacidos a término y prematuros.
  - diferentes formulaciones
  - diferentes poblaciones diana
  - diferentes dosis.
    - **por lo que es difícil sacar conclusiones firmes sobre la utilidad de estas fórmulas como modalidad para reducir la inflamación.**
- Hasta la fecha, solo un ensayo en humanos ha mostrado una reducción en la incidencia de ECN después de la suplementación con fórmula.
  - Sin embargo, sugiere que puede reducir la NEC. Se necesitan datos adicionales, con énfasis en los bebés de muy bajo peso al nacer.
- Estudios han evaluado la suplementación con fórmulas en recién nacidos prematuros, pero el **resultado primario ha sido en gran medida el desarrollo neurológico.**





## Discusión

- Con el fin de dilucidar más a fondo el potencial de las fórmulas enriquecidas para modular la inflamación y la incidencia de ECN en los recién nacidos prematuros en riesgo, **se necesita un ensayo mucho más grande, que se centre solo en los recién nacidos con MBPN.**
- Existe la posibilidad de que las fórmulas enriquecidas con Omega-3 puedan reducir la inflamación y, potencialmente, modificar el riesgo de NEC.
- **Los estudios en animales que utilizan modelos establecidos de NEC han demostrado una reducción en NEC**, sobretodo las fórmulas con omega-3 ejerce muchos efectos antiinflamatorios.
- Este efecto sobre la inflamación probablemente se produce a través de varios mecanismos, incluyendo **producción de eicosanoides antiinflamatorios**, incorporación de omega-3 en fosfolípidos de membrana, producción de citoquinas antiinflamatorias y producción de resolvinas y protectinas.



# Conclusión

- A pesar de la **abundante literatura** que respalda el papel antiinflamatorio de los A.G. poliinsaturados de cadena larga, los **datos** sobre el papel de estos compuestos como **prevención para la ECN son limitados**.
- Sin embargo, la evidencia apoya su papel en la prevención de otras enfermedades inflamatorias.
- La evidencia sugiere que la **suplementación con fórmulas enriquecidas con omega-3** en pacientes prematuros, pueden **reducir el riesgo de morbilidad inflamatoria común**
- Sin embargo, los estudios en humanos hasta la fecha han utilizado diferentes productos y dosis, lo que dificulta los metanálisis significativos.
- La investigación sugiere que el beneficio antiinflamatorio puede ser más robusto cuando se administran fórmulas en concentraciones más altas.
- Respecto a la supervivencia de los bebés más prematuros, la **ECN sigue causando una causa de morbilidad y mortalidad significativas, por lo que las medidas preventivas son muy necesarias**.





# Mejores prácticas clínicas

- **¿Cuál es la práctica actual para la enterocolitis necrotizante neonatal?**
  - Medidas preventivas.
  - Reconocer signos y síntomas y hacer un diagnóstico rápido
  - Tratamiento: Descomprimir el intestino; detener la alimentación enteral; hemocultivos, uso de antibióticos; cuidados de apoyo; cirugía según lo indicado
- **¿Qué cambios en la práctica actual pueden mejorar el resultado?**
  - Investigación en curso sobre medidas preventivas para reducir la incidencia de ECN.
  - Alentar a las madres a proporcionar la leche materna
  - Ensayos clínicos en el uso de fórmulas, probióticos, factores de crecimiento para la prevención de ECN.
  - Cuando la madre no puede proporcionar leche materna extraída, fomente el uso de donantes humanos de Leche



## Bibliografía

1. Frost, B. L., Jilling, T., & Caplan, M. S. (2008). The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Seminars in perinatology*, 32(2), 100-6.
2. Valenzuela B, Alfonso, & Nieto, M Susana. (2001). Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Revista médica de Chile*, 129(10), 1203-1211.  
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001001000015>



**GRACIAS!**