

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

✦ Transcripción del curso ✦

### Descripción general

**Michael Caplan, MD**, y **Camilia Martin, MD, MS**, hablan sobre las importantes funciones del equilibrio adecuado de ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés) y ácido araquidónico (ARA, por sus siglas en inglés) en los bebés prematuros. Se centran en el papel del DHA/ARA en el neurodesarrollo, el crecimiento y el desarrollo de la retina. Durante la primera semana de vida, en los bebés prematuros, los niveles de DHA bajan rápidamente y los de ARA también se alteran. Los profesores destacan los desafíos de alcanzar una ingesta de DHA/ARA adecuada en bebés prematuros, los beneficios de la suplementación con DHA/ARA, las prácticas actuales de la suplementación con DHA/ARA en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y el modo en el que estas prácticas podrían evolucionar en el futuro.

### Destinatarios

Esta actividad se desarrolló para neonatólogos, enfermeros, personal sanitario especializado y acreditado, dietistas, farmacéuticos de hospitales y otros profesionales de atención médica que estén interesados en recién nacidos, bebés y niños pequeños.

### Objetivos de aprendizaje

Al finalizar esta actividad, los participantes deberían estar mejor capacitados para lo siguiente:

- Describir la función del DHA/ARA en los bebés en desarrollo
- Reconocer la importancia de tener un equilibrio adecuado de DHA/ARA en los bebés prematuros
- Relacionar las prácticas actuales en la UCIN con las tasas de acumulación de DHA/ARA en los bebés prematuros.

### Profesores

#### **Michael Caplan, MD**

Profesor de Clínica de Pediatría  
Universidad de Chicago  
Escuela de Medicina Pritzker  
Director del Departamento de Pediatría  
Sistema de Salud de la Universidad NorthShore  
Chicago, Illinois

#### **Camilia R. Martin, MD, MS**

Profesora adjunta de Pediatría  
Escuela de Medicina de Harvard  
Directora adjunta de la UCIN, Departamento de Neonatología  
Directora de asociaciones de investigación interdisciplinaria, División de investigación traslacional  
Centro médico Beth Israel Deaconess  
Boston, Massachusetts

### Acreditación y certificación

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower está acreditado por el Accreditation Council for Continuing Medical Education (*Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continua*) para proporcionar educación médica continua a médicos.

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower designa este material permanente para un máximo de 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit*<sup>™</sup>. Los médicos solo deben reclamar el crédito proporcional a la magnitud de su participación en la actividad.



El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower está acreditado por el Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE, por sus siglas en inglés) (*Consejo de Acreditación para la Educación Farmacéutica*) como proveedor de educación farmacéutica continua. A este programa se le asignó el Programa Universal ACPE n.º 0797-0000-21-108-H04-P y se le designó un máximo de 1.0 hora de contacto (0.1 unidad de educación continua [CEU, por sus siglas en inglés]) de crédito de educación farmacéutica continua.

El Annenberg Center for Health Sciences cuenta con la acreditación como proveedor de educación de enfermería continua de la Commission on Accreditation (*Comisión de Acreditación*) del American Nurses Credentialing Center (*Centro Estadounidense de Acreditación en Enfermería*).

Se puede obtener un máximo de 1.0 hora de contacto por la correcta finalización de esta actividad.

El proveedor está aprobado por el California Board of Registered Nursing (*Consejo de Enfermería de California*), proveedor n.º 13664, para 1.0 hora de contacto. *Para recibir crédito por horas de contacto de educación fuera del estado de California, consulte con el consejo de enfermería de su estado en relación con la reciprocidad.*

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower es un proveedor acreditado de educación

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

profesional continua (CPE, por sus siglas en inglés) de la Commission on Dietetic Registration (CDR, por sus siglas en inglés) (*Comisión para el Registro de Dietistas*). Los dietistas (RD, por sus siglas en inglés) y los técnicos dietistas registrados (DTR, por sus siglas en inglés) recibirán 1.0 unidad de educación profesional continua (CPEU, por sus siglas en inglés) por finalizar este programa/material.

Número de proveedor: AC857

Número de actividad: 167354

Los estudiantes pueden enviar evaluaciones adicionales de la calidad de este programa/material a [cdr@eatright.org](mailto:cdr@eatright.org).

### Declaración de divulgación

La política del Annenberg Center for Health Sciences es garantizar un equilibrio justo, independencia, objetividad y rigor científico en toda la programación. Todos los profesores y planificadores que participan en programas patrocinados deben identificar y hacer referencia al uso no autorizado del producto y divulgar cualquier relación con aquellos que respalden la actividad u otros productos o servicios disponibles dentro del alcance del tema que se debata en la presentación educativa.

El Annenberg Center for Health Sciences evalúa los conflictos de intereses con sus instructores, planificadores, administradores y otras personas que estén en posición de controlar el contenido de las actividades de CE/CME (educación continua/educación médica continua). Todos los conflictos de intereses relevantes que se identifiquen serán analizados exhaustivamente por el Annenberg Center en relación con un equilibrio justo, la objetividad científica de los estudios usados en esta actividad y las recomendaciones de atención de los pacientes. El Annenberg Center está comprometido a proporcionar a sus estudiantes actividades de CE/CME y materiales relacionados de alta calidad, que promuevan mejoras o calidad en la atención médica y no el interés comercial de un negocio patentado específico.

De acuerdo con las normas del Accreditation Council for Continuing Medical Education (*Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continua*), documentos similares de otros organismos de acreditación y la política del Annenberg Center for Health Sciences, se han hecho las siguientes divulgaciones:

Michael Caplan, MD, no tiene relaciones financieras relevantes que divulgar.

Camilia R. Martin, MD, MS

*Apoyo de investigación:*

Mead Johnson Nutrition

*Consejo Científico Asesor*

LactaLogics, Inc., Plakous Therapeutics, Vitara Biomedical, Inc.

Los profesores que participarán en esta actividad han divulgado que no se hablará acerca del uso de productos para indicaciones no aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos).

*Planificadores de contenido adicional*

Las siguientes personas no tienen ninguna relación significativa que divulgar:

Erin Allen, MS, RD, LDN (RD revisora)

Jessica Martin, PhD (redactora médica)

Coy Flowers, MD (revisor externo)

Heather M. Jimenez, FNP-C (enfermera revisora)

*Annenberg Center for Health Sciences*

El personal del Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower no tiene relaciones comerciales relevantes que divulgar.

Las ideas y opiniones presentadas en esta actividad educativa son las de los profesores y no reflejan necesariamente las perspectivas del Annenberg Center o sus agentes. Al igual que en todas las actividades educativas, alentamos a los profesionales médicos a que usen su propio juicio al tratar y abordar las necesidades de cada paciente individual, teniendo en cuenta la situación clínica única de ese paciente. El Annenberg Center renuncia a toda responsabilidad y no se hace responsable de ningún problema que pueda surgir de la participación en esta actividad o de las subsiguientes recomendaciones de tratamiento presentadas.

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de **Beckitt Renckiser Health Limited**.

Esta actividad es un material permanente en línea. La correcta finalización se logra al leer o visualizar el material, reflexionar sobre sus implicancias en la práctica y completar el componente de evaluación.

El tiempo calculado para completar la actividad es de 1.0 hora.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

Este material se presentó originalmente a una audiencia en vivo por internet el 4 de noviembre de 2019. Se revisó para su reedición el 13 de diciembre de 2021 y otorga créditos hasta el 13 de diciembre de 2023.

Obtenga su crédito de CE/CME en:  
<https://pnce.org/courses/landingPage.php?courseID=59726>

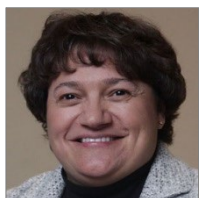
### Información de contacto

Si desea obtener ayuda o tiene preguntas sobre esta actividad, comuníquese con Educación continua:  
[ce@annenberg.net](mailto:ce@annenberg.net)

*Nota del editor: Esta es la transcripción del audio de un video transmitido por internet y presentado el 25 de noviembre de 2019. Se ha editado y condensado para mayor claridad.*

### LA FUNCIÓN DEL DHA/ARA EN EL CRECIMIENTO INFANTIL

**Camilia Martin, MD, MS:** Empecemos con la primera parte de este seminario web hablando sobre la función del DHA y el ARA en el crecimiento infantil. Creo que es importante resaltar que no hablamos del crecimiento solo en cuanto a alcanzar un peso, una altura o un perímetro cefálico, sino al desarrollo orgánico. Este desarrollo es el que más contribuirá con la salud en general y el riesgo de enfermedades en los bebés.



Primero, retrocedamos y repasemos las moléculas de las que hablaremos. Primero, el DHA es un ácido graso de cadena larga, altamente insaturado. Insaturado quiere decir que esta molécula tiene enlaces dobles entre los carbonos. Es un ácido graso omega 3 porque el primer enlace doble está en el tercer carbono desde el extremo terminal. El DHA se metaboliza a partir del ácido alfa-linolénico o ALA, considerado un ácido graso esencial. El ALA debemos adquirirlo a través de nuestra alimentación. Los ácidos grasos omega-3 están en los productos de mar, especialmente en los pescados grasos.

### Overview of Docosahexaenoic Acid (DHA)

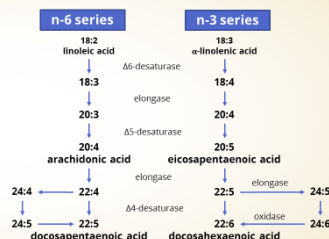
- Long-chain, highly unsaturated omega-3 fatty acid (22:6n-3)
- Metabolized from  $\alpha$ -linolenic acid
- Found in seafood, especially fatty fish, and products derived from seafood

Calder PC. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 1:7-21.

Diapositiva 1 - Descripción general del ácido docosahexaenoico (DHA)

### Overview of Arachidonic Acid (ARA)

- Long-chain, highly unsaturated omega-6 fatty acid (20:4n-6)<sup>1</sup>
- Abundant in brain, muscles, and liver<sup>1</sup>
- Immediate precursor for adrenergic acid<sup>2</sup>
  - Pathway for ARA utilization in infants to meet increase needed for neural tissue development



1. Hadley KB, et al. *Nutrients.* 2016;8(4):216. 2. Wijendran V, et al. *J Lipid Res.* 2002;43(5):762-767.

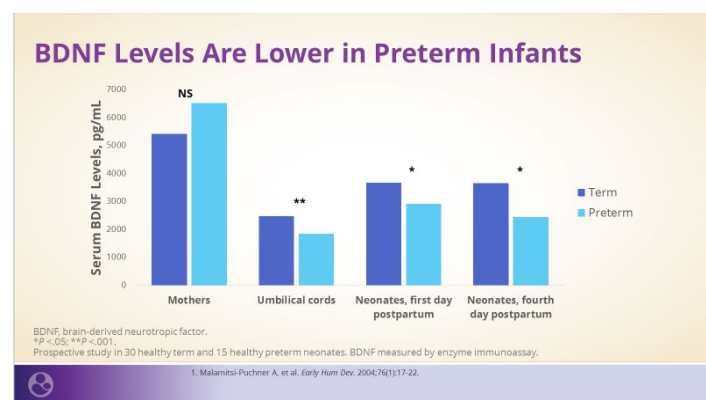
Diapositiva 2 - Descripción general del ácido araquidónico (ARA)

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

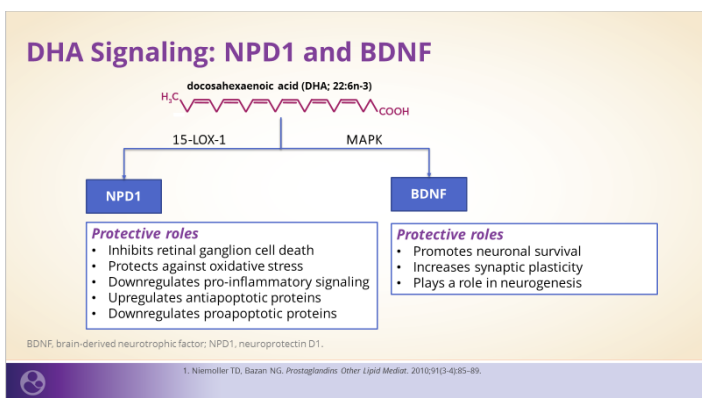
Tanto el DHA como el ARA son importantes para los tejidos neuronales. El cerebro de los mamíferos es 60 % grasa, y el 25 % del contenido de ácido graso total del cerebro se compone de DHA y ARA.<sup>1</sup>

Cuando estos ácidos grasos están en los tejidos, están en forma de fosfolípidos ubicados en las membranas celulares, a las que les brindan un soporte estructural. Pero estos ácidos grasos también son importantes en la mediación de la autoseñalización y en la regulación de las vías descendentes, que tienen un papel en la organogénesis. Un ejemplo sería el rol de la señalización del DHA para influir en la NPD1 (Neuroprotectina D1) y el FNDC (factor neurotrófico derivado del cerebro). Mediante la vía de 15-LOX-1, el DHA se convierte en NPD1, que inhibe la muerte celular, protege contra el estrés oxidativo y reduce la señalización proinflamatoria. A través de la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), el DHA actúa como mediador del FNDC, que tiene una función protectora, que incluye promover la supervivencia neuronal, aumentar la plasticidad cerebral y desempeñar un papel en la neurogénesis.

vida [Diapositiva 4].<sup>2</sup> Los bebés prematuros se encuentran en celeste y los bebés a término en azul oscuro. Pueden ver que, en la circulación materna, no hay diferencia en los niveles de FNDC sérico entre los bebés a término y los prematuros. Pero, incluso con la transferencia materna, ya hay una reducción en los niveles de FNDC en los bebés prematuros, y este déficit de FNDC persiste hasta los cuatro primeros días de vida. Sin el precursor adecuado del DHA, los bebés corren el riesgo de tener un déficit continuo en los niveles de FNDC, que puede alterar el desarrollo cerebral.



Diapositiva 4 - Los niveles de FNDC son menores en los bebés prematuros



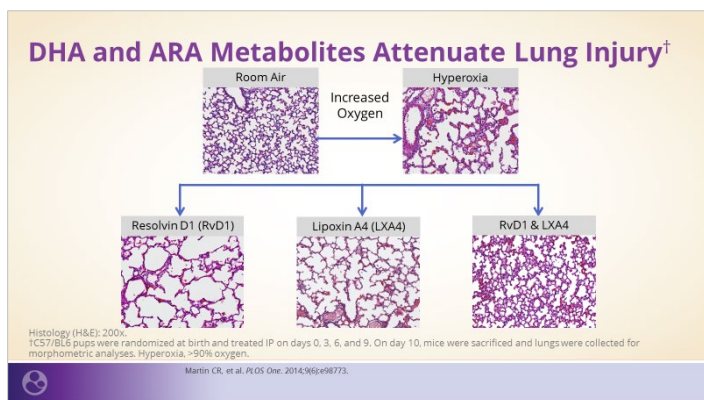
Diapositiva 3 - Señalización del DHA: NPD1 y FNDC

En este estudio, los investigadores evaluaron los niveles de FNDC en la madre, en el cordón umbilical y en los bebés en los primeros días de

Cuando nuestro grupo realizó este estudio y vio los resultados [Diapositiva 5],<sup>4</sup> en verdad, aumentó mi entusiasmo por los ácidos grasos de cadena larga. Porque, de nuevo, muestra que los ácidos grasos no solo son importantes en la regulación de la inflamación, sino también en la organogénesis en las primeras etapas de vida de nuestros bebés. En este estudio, investigamos la función de los ácidos grasos en un modelo que refleja la lesión

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

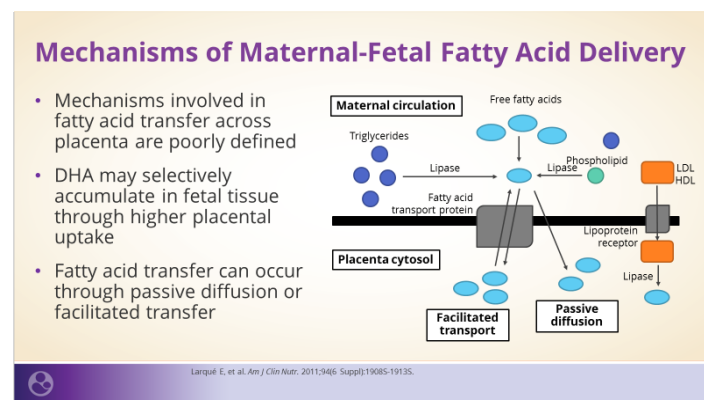
pulmonar inducida por hiperoxia. En los dos paneles superiores, se ve que los ratones criados en aire ambiente tienen una arquitectura pulmonar típica, múltiples y numerosos alvéolos pequeños y una pared septal muy fina. Cuando se expone a los ratones a oxígeno, hay una simplificación alveolar, una reducción del número de alvéolos y un aumento del grosor de la pared septal.



### 5 - Los metabolitos del DHA y el ARA atenúan la lesión pulmonar

Realizamos este estudio en varias etapas. En el panel de la parte inferior izquierda, se administró una molécula llamada resolvin D1 (RvD1), hija del DHA. Se puede ver que la simplificación alveolar persistió, pero hubo una reducción en el grosor de la pared septal. Esas paredes son muy finas. Cuando se administró lipoxina A4 (LXA4), hija del ARA, se vio una mejora del grosor de la pared septal y del número de alvéolos. Cuando se dieron ambos mediadores terminales juntos (panel de la parte inferior derecha), la arquitectura pulmonar fue bastante más similar a la del aire ambiente. Al parecer, la combinación de DHA y ARA atenuó totalmente la lesión pulmonar. Profundizando aún más, vimos que estos mecanismos procedían de la regulación de la inflamación, como se preveía en cierto modo, pero también de los factores de crecimiento que regulan la alveologénesis, algo que nuestros bebés necesitan.<sup>4</sup> Debemos seguir pensando en estos resultados en el inicio del período posnatal, cuando la acumulación de estos ácidos grasos no es tan grande como esperábamos.

Si revisamos lo que sabemos sobre la transferencia materno-fetal del suministro de ácidos grasos, no nos sorprende que estos tengan un papel importante en el desarrollo fetal y en el inicio del desarrollo posnatal. Sabemos que existen mecanismos específicos para transferir los ácidos grasos al bebé a través de la placenta. Aunque aquí decimos que están mal definidos [Diapositiva 6], muchos se identificaron y se siguen descubriendo. Es un área de investigación candente. Existen proteínas específicas de unión de ácidos grasos que actúan como mediadores en la transferencia, y esta también puede producirse por difusión pasiva y facilitada.

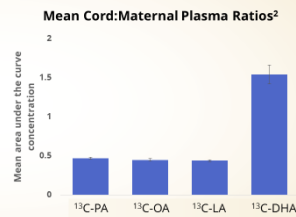


Lo más importante es la selectividad de la transferencia de ácidos grasos. No todos los ácidos grasos se transfieren. Hay mecanismos de transferencia que biomagnifican los niveles de DHA y ARA en el feto. Este es un ejemplo para el DHA. En este estudio [Diapositiva 7], las madres recibieron una alimentación con ácidos grasos radiomarcados justo antes de una cesárea electiva.<sup>5</sup> Doce horas después de esa ingesta oral, se hizo la cesárea, lo que permitió a los investigadores observar los niveles de ácidos grasos del cordón respecto a los maternos. En el gráfico, se ve que, para muchos de los ácidos grasos, los niveles del cordón eran menores que los del plasma materno. Sin embargo, para el DHA (extremo derecho), la proporción fue aproximadamente 1.5 veces mayor en el cordón respecto al plasma materno. De ahí surgió este concepto de la biomagnificación.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### DHA Accumulates in the Placenta at a Higher Rate Than Other Fatty Acids<sup>1,2</sup>

- In a study of 11 pregnant women given radio-labeled fatty acids, the maternal-fetal distribution was evaluated
- Twelve hours after oral intake of fatty acids, an elective cesarean section was performed
- Mean ratios between cord and maternal plasma area under the curve (AUC) concentration of <sup>13</sup>C-fatty acids (expressed as percentages) are shown in the figure



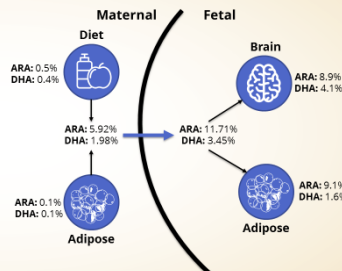
1. Hanebutt FL, et al. Clin Nutr. 2008;27(5):685-693. 2. Gil-Sanchez A, et al. Am J Clin Nutr. 2010;92(1):115-122.

7 - El DHA se acumula en la placenta en mayor medida que otros ácidos grasos

Pero no solo el DHA se transfiere selectivamente, sino también el ARA. Hay que recordar que coexisten en un equilibrio. Si observan esta figura [Diapositiva 8], pueden ver que el mol% relativo de ARA y DHA del plasma en el compartimento fetal es el doble que en el materno.<sup>6</sup> Hacia el final del embarazo, el tejido adiposo actúa como reservorio de estos ácidos grasos, lo que permite continuar con el suministro de ácidos grasos al bebé incluso después del parto. Aquí se ve que las concentraciones de DHA y ARA en el tejido adiposo fetal son extraordinariamente superiores a las del tejido adiposo materno, con niveles de DHA 16 veces más altos y de ARA alrededor de 90 veces. No creo que esto haya sido por accidente. Creo que esto es importante en el desarrollo fetal y en el desarrollo posnatal temprano de nuestros bebés.

### Accumulation of DHA/ARA in Fetal Tissue at End of Pregnancy<sup>1-5</sup>

- During the final weeks of pregnancy, the DHA and ARA content in fetal plasma is almost twice as high as in the mother's blood<sup>1-4</sup>
- Towards the end of the pregnancy, levels are several times higher in fetal adipose tissue than in the maternal adipose tissue:<sup>1-4</sup>
  - DHA: 16 times higher
  - ARA: 90 times higher



1. Haggerty P. Placenta. 2002;23(Suppl 4):S28-S38. 2. Otto SJ, et al. Eur J Clin Nutr. 1997;51(6):232-242. 3. Lakin V, et al. Prostaglandins Leukotrienes Fatty Acids. 1998;5(3):209-220. 4. Clandinin MT, et al. Early Hum Dev. 1991;14(3):355-366. 5. Botana R, Mikulak M. Acta Biochim Pol. 2015;62(3):499-507.

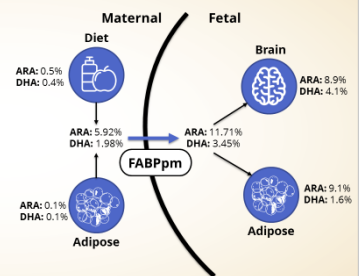
8 - Acumulación de DHA/ARA en el tejido fetal al final del embarazo

La última diapositiva sobre este concepto es la diapositiva 9. Se demostró que hay una proteína de unión de ácidos grasos de membrana plasmática (FABPpm, por sus siglas en inglés) que es importante en la selectividad de la transferencia de ácidos grasos. Aunque la FABPpm es una proteína de unión de ácidos grasos, en realidad, solo une el 10 % de los ácidos grasos totales. Pero, de esos ácidos grasos, el DHA y el ARA son los principales componentes, el 90 % o más, porque hay una gran afinidad de unión.

Como pueden ver, parece haber mecanismos específicos para garantizar que el feto reciba niveles concentrados de DHA y ARA en comparación con la madre para apoyar el desarrollo fetal en tejidos importantes.

### FABPpm Transports DHA Selectively Across the Placenta<sup>1-4</sup>

- Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) is a peripheral membrane protein and fatty acid transporter
- FABPpm selectively binds LC-PUFA on the maternal side to transfer fatty acids to the placenta<sup>1,2</sup>
- FABPpm binds only 10% of total fatty acids, with a high affinity for DHA/ARA:
  - ARA: 98%
  - DHA: 87%
  - Smaller quantities of LA and OA (oleic acid)<sup>3</sup>



1. Kaufmann P, Schefflen L. In Fetal and Neonatal Physiology, 1988, pp 59-70. 2. Campbell FM, et al. J Lipid Sci. 1998;63(4):235-240. 3. Schmitz G, et al. Prog Lipid Res. 2008;47(2):147-155. 4. Botana R, Mikulak M. Acta Biochim Pol. 2015;62(3):499-507.

9 - La FABPpm transporta el DHA de forma selectiva a través de la placenta

¿Qué pasa después del parto? En los bebés prematuros, es posible que el tejido adiposo no tenga niveles suficientes de DHA y ARA para suministrarle al bebé. Falta ese reservorio de ácidos grasos. Los bajos niveles de ácidos grasos no pueden continuar durante el inicio del período posnatal.

En este punto, las fuentes alimenticias de ácidos grasos se vuelven importantes. Los bebés prematuros son muy dependientes de la alimentación externa y de las prácticas nutricionales. Sabemos que la leche materna tiene DHA y ARA, pero la concentración puede variar

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

entre las madres, las poblaciones y la fuente de la leche (si es leche materna o de donante).<sup>7</sup> Tenemos que ser conscientes de eso. El DHA y el ARA están en las fórmulas desde 2001. La concentración se basa en la leche materna, pero sabemos que la biodisponibilidad real de las fórmulas puede variar. Por lo tanto, hay prácticas que podemos usar para optimizar los niveles de DHA y ARA y para asegurarnos de que cualquier cambio en los ácidos grasos posnatales se minimice para ayudar a mantener el desarrollo adecuado de los órganos.

### Enteral Sources of DHA/ARA for Term Infants

- **Human milk:** DHA/ARA is always present<sup>1</sup>
  - Concentration of DHA/ARA is related to maternal diet
  - Breastfeeding is ideal, but the majority of infants receive some formula during the first year of life<sup>2</sup>
- **Formula:** DHA/ARA is added in the US since 2001 based on worldwide averages in human milk<sup>3</sup>
  - 0.2% to 0.4% DHA
  - 0.35% to 0.7% ARA

1. Hadley KB, et al. *Nutrients*. 2016;8(4):216. 2. <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm>. Accessed October 28, 2019. 3. Brenna JT, et al. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1457-1464.

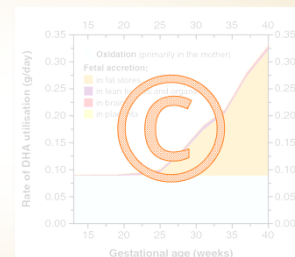
Diapositiva 10 - Fuentes enterales de DHA/ARA para bebés a término

### LA IMPORTANCIA DE TENER UN EQUILIBRO ADECUADO DE DHA/ARA EN LOS BEBÉS PREMATUROS

Ya hablamos sobre la acumulación de DHA y ARA en el cerebro, pero, de nuevo, quiero resaltar que hay acumulación en el tejido adiposo. Hay un buen ejemplo en la diapositiva 11. El gráfico muestra la acumulación fetal en cada compartimento.<sup>8</sup> Se puede ver que el cerebro tiene una línea muy pequeña (roja, arriba), pero la mayoría está en las reservas de grasa, en naranja. Ahí es donde se dirigen principalmente estos ácidos grasos. Sin embargo, nuestros bebés prematuros no tienen esas reservas de grasa de ácidos grasos. Son muy vulnerables a las estrategias nutricionales posnatales.

### DHA/ARA Are Stored in the Brain and Adipose Tissue

- Since maternal diets may not always meet DHA/ARA needs, these fatty acids are stored in the adipose tissue for later use
- Storage in adipose tissue increases substantially in the final weeks of pregnancy
- Preterm infants may not have the same levels of DHA/ARA accretion as term infants

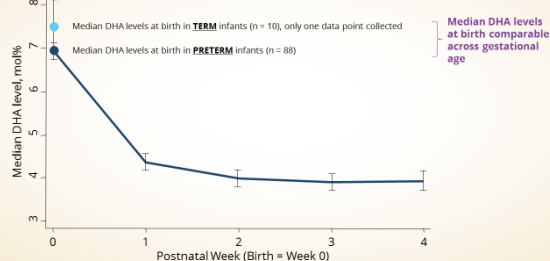


Haggarty P. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:237-255.

Diapositiva 11 - El DHA y el ARA se almacenan en el cerebro y el tejido adiposo

Nuestro grupo analizó el período postnatal de los bebés prematuros para comprender mejor lo que ocurre con los ácidos grasos después del nacimiento. Este es un gráfico de los niveles medios de DHA en el tiempo. La semana cero es el nacimiento [Diapositiva 12].<sup>9</sup> Luego, evaluamos los niveles en la primera, segunda, tercera y cuarta semanas. Comparamos estos niveles con los de un grupo de 10 bebés a término, representados por el punto celeste. Como pueden ver, al nacer, los niveles de DHA de los bebés a término y los prematuros eran relativamente similares, aunque los bebés prematuros tuvieron menos de 30 semanas de gestación. Sin embargo, muy rápido en la primera semana, comenzó a producirse un déficit. Los niveles eran casi la mitad de los iniciales, apenas una semana antes. Ese déficit se mantuvo durante todo el transcurso de la hospitalización en la UCIN y nunca se revirtió ni se redujo.

### DHA Levels Rapidly Decline in the First Postnatal Week

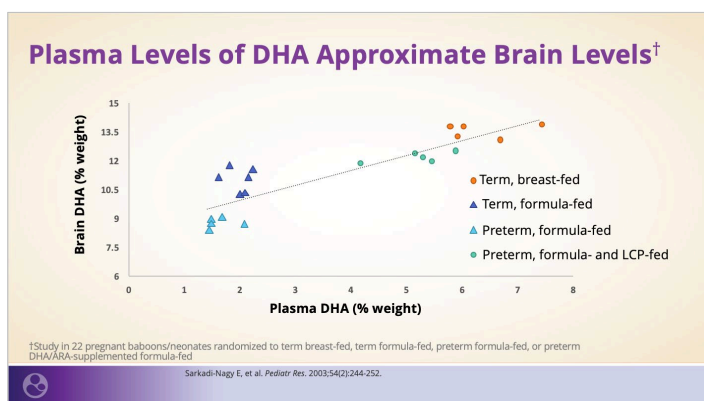


Retrospective cohort study of 88 infants born at <30 weeks' gestation. Fatty acid profiles and infant outcomes were assessed during the first postnatal month. Martin CR, et al. *J Pediatr*. 2011;159(5):743-749.e1-2.

Diapositiva 12 - Los niveles de DHA bajan rápidamente en la primera semana posnatal

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

Nuestro anterior debate sobre la transferencia, los niveles del cordón y los niveles de ácido graso periféricos en los bebés es importante porque ese es nuestro recorte, nuestro biomarcador de lo que sucede en el tejido, algo que no podemos investigar con facilidad. Pero en este estudio [Diapositiva 13],<sup>10</sup> los investigadores mostraron que, probablemente, los niveles de ácido graso plasmático reflejen los niveles en los tejidos. Los investigadores compararon los niveles de DHA plasmático con el contenido de DHA cerebral en babuinos neonatos, y estaban fuertemente y directamente correlacionados. Esto quiere decir que, probablemente, los niveles de DHA que medimos en el plasma infantil sean similares a los de otros tejidos.

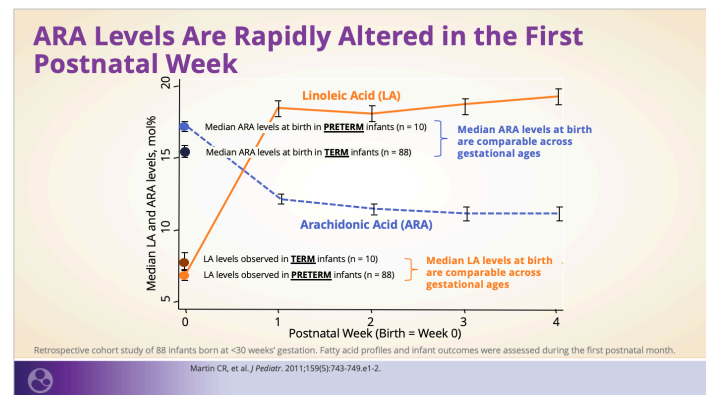


Diapositiva 13 - Los niveles plasmáticos de DHA se aproximan a los niveles cerebrales

Estos déficits que se acumulan en los bebés prematuros deberían ser alarmantes. El ARA está en azul en la diapositiva 14, y los niveles son muy similares a los del DHA.<sup>9</sup> Pueden ver que están cerca de los niveles de los bebés a término al nacer, pero, en la primera semana, los niveles de ARA bajan prácticamente a la mitad de su nivel inicial.

La línea naranja es el ácido linoleico y aumenta hasta dos o tres veces más. Probablemente, esto es iatrogénico por los tipos de alimentación que damos en la actualidad. En una semana, invertimos las proporciones de ARA y LA (ácido linoleico) entre sí y los niveles absolutos de estos ácidos grasos. Ya sabemos que, si los bebés hubieran permanecido

en el útero, estarían en el nivel que vemos en el día cero, pero se alejan cada vez más de eso a medida que continúa su estadía en la UCIN.<sup>9</sup>



Diapositiva 14 - Los niveles de ARA se alteran rápidamente en la primera semana posnatal

Debemos prestar atención al equilibrio entre DHA y ARA al momento de considerar las estrategias de suplementación. Para el desarrollo cognitivo, vimos que una relación 2:1, dos de ARA por uno de DHA, da los efectos más sostenibles en la neurocognición.<sup>1</sup> Además, ya hablamos sobre cómo los derivados de las vías n-3 y n-6 son fundamentales en la alveologénesis y la enfermedad pulmonar crónica. Más adelante en la charla, también verán cómo estos ácidos grasos son importantes para la sepsis y la infección.

No hay consenso en los estudios sobre el papel de los ácidos grasos en el neurodesarrollo. Este es un ejemplo de un estudio que fue positivo. El aumento de los niveles de DHA se relacionaron con una reducción del riesgo de tener lesiones neuronales y una mejora en el neurodesarrollo [Diapositiva 15].<sup>10</sup> Sin embargo, en la literatura no hay consenso, y creo que mucha refleja simplemente los retos de desarrollar una estrategia que permita tener niveles apropiados y sostenibles para los efectos a corto y largo plazo. Creo que, en parte, se debe a que tenemos que pensar en el contexto y en cómo estamos suministrando estos ácidos grasos. El Dr. Caplan hablará más sobre esto en su parte de la charla.



## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### DHA/ARA Levels Are Linked With Improved Neurodevelopment

- In a study of 60 preterm infants, red blood cell fatty acid composition was evaluated
- A 1% increase in DHA levels was associated with **4.3-fold reduced risk of intraventricular hemorrhage**
- Higher DHA and lower LA levels early after delivery were associated with **better developmental scores at a mean follow-up of 33 months**

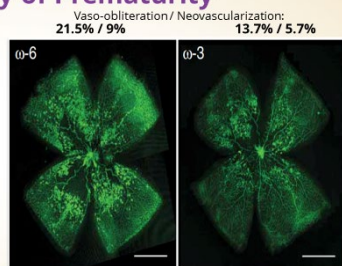
Tam EW, et al. *Pediatr Res*. 2016;79(5):723-30.

Diapositiva 15 - Los niveles de DHA/ARA se relacionan con una mejora en el neurodesarrollo

Este es un estudio encantador desde el otro lado de la calle en el Hospital de Niños de Boston [Diapositiva 16].<sup>11</sup> En un modelo animal de retinopatía del prematuro, el Dr. Connor pudo demostrar que proporcionar la vía n-3 en lugar de la vía n-6 se relacionó con un aumento de los marcadores típicos de la retinopatía del prematuro. Pero también sabemos que las estrategias con predominio de n-3 pueden no ser óptimas para todos los órganos o sistemas de desarrollo que examinamos.

### Omega-3 and Retinopathy of Prematurity<sup>†</sup>

- Mice receiving  $\omega$ -6-PUFAs had a significantly greater vaso-obliaterated/total retinal area of 21.5% vs 13.7% in those receiving  $\omega$ -3-PUFAs
- Mice receiving  $\omega$ -3-PUFAs were significantly protected from pathologic neovascularization (5.7% vs 9.0%)



<sup>†</sup>Mouse pups exposed to 75% O<sub>2</sub> from P7-P12. Scale bar, 1 mm. P17 retinal vasculature stained with isolectin B4-FITC. Omega-6, n = 14; omega-3, n = 27.

Connor KM, et al. *Nat Med*. 2007;13(7):868-873. Reprinted by permission from Springer Nature.

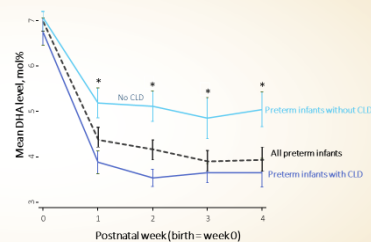
Diapositiva 16 - Retinopatía del prematuro y omega-3

Además, en el estudio donde investigamos los niveles longitudinales de DHA en bebés prematuros, nuestra población total mostró una disminución en los niveles de DHA.<sup>9</sup> Pero también, el déficit relativo de DHA durante este período posnatal realmente implicó una diferencia en si los

bebés desarrollaban una enfermedad pulmonar crónica o no. Por ejemplo, los bebés que no desarrollaron una enfermedad pulmonar crónica están representados en la línea celeste y tuvieron niveles promedio superiores de DHA [Diapositiva 17]. La línea azul oscuro corresponde a los bebés que sí desarrollaron una enfermedad pulmonar crónica, y la línea negra a toda la población. Aunque en ambos grupos de bebés bajaron los niveles de DHA, un menor descenso de estos niveles se relacionó con la protección contra la enfermedad pulmonar crónica. Cada disminución de 1 mol% de los niveles de DHA aumentó el riesgo de padecer una enfermedad pulmonar crónica 2.5 veces.

### Low DHA Levels Are Linked to the Development of Chronic Lung Disease

- In a retrospective cohort study of 88 preterm infants, fatty acid profiles were measured for the first 4 weeks
- Decreased levels of DHA were associated with a **2.5-fold increased risk of chronic lung disease (CLD)**
- Imbalanced DHA/LA levels were associated with an **8.6-fold increased risk of CLD**



Martin CR, et al. *J Pediatr*. 2011;159(5):743-749.e1-2.

Diapositiva 17 - Los bajos niveles de DHA se relacionan con el desarrollo de una enfermedad pulmonar crónica

Pero, de nuevo, debemos prestar atención a la selectividad de la función de cada ácido graso. En la mitad inferior de esta tabla, que muestra la sepsis de inicio tardío [Diapositiva 18], podemos ver que cada descenso de mol% de ARA resultó en un aumento del 40% en los bebés que tuvieron esas enfermedades.<sup>9</sup>

Me gustó este estudio porque no se dijo simplemente que una baja en los ácidos grasos cause problemas en todo. En cambio, se resaltó la gran selectividad de lo que hacen estos ácidos grasos y cómo pueden proteger contra múltiples afecciones que nos preocupan en la UCIN.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### Association With Increased Risk of Chronic Lung Disease and Late-onset Sepsis

- In the same study, fatty acid levels and imbalance were associated with late-onset sepsis
- Imbalanced LA:DHA was associated with a **4.6-fold increased risk** of late-onset sepsis

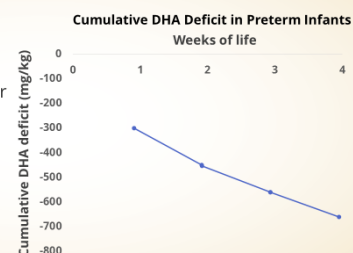
Chronic lung disease		
Fatty acid	OR (95% CI)	P
LA	0.9 (0.7, 1.1)	.4
ARA	0.9 (0.6, 1.3)	.6
DHA	2.5 (1.3, 5.0)	.001
LA: DHA	8.6 (1.4, 53.1)	.02
Late-onset sepsis		
Fatty acid	Hazard ratio (95% CI)	P
LA	0.8 (0.7, 0.96)	.02
ARA	1.4 (1.1, 1.7)	.02
DHA	1.4 (1.0, 2.0)	.08
LA: DHA	4.6 (1.5, 14.1)	.007

Models adjusted for gestational age, gender, growth restriction, severity of illness, total intralipid intake.

Martin CR, et al. *J Pediatr*. 2011;159(5):743-749.e1-2.

### Current Nutritional Practices Are Inadequate to Maintain Optimal Levels of Fatty Acids in Preterm Infants<sup>†</sup>

- In a study of 40 preterm infants ( $\leq 28$  weeks gestational age), nutritional data were collected for the first 4 weeks of life
- DHA deficit was greater for low-birth-weight infants
- In preterm infants, DHA accumulation is half that of term infants at 1 month of age



<sup>†</sup>Nutritional data were collected for the first 28 days of life in 40 preterm infants born with a gestational age  $\leq 28$  weeks at a single center.

Lapillonne A, et al. *Neonatology*. 2010;98(4):397-403.

Diapositiva 18 - Relación con un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar crónica y sepsis de inicio tardío

Ahora me gustaría que el resto de la charla la siguiera mi colega, el Dr. Caplan.

### LA SUPLEMENTACIÓN CON DHA/ARA EN BEBÉS PREMATUROS



**Michael Caplan, MD:** Aquí, se ve el déficit acumulado de DHA en los bebés prematuros que se produce durante las primeras cuatro semanas de vida [Diapositiva 19].<sup>12</sup> Hubo una

disminución lineal drástica en los niveles de DHA de estos 40 bebés muy prematuros (de menos de 28 semanas de gestación). Llamó la atención que este déficit era mayor en los bebés de bajo peso en comparación con los de mayor peso. Al mes, la acumulación de DHA fue la mitad en los bebés prematuros que en los a término. Por eso, pensamos que la suplementación con DHA podría ser más importante en los bebés prematuros, pero también lo es en los bebés a término.

Diapositiva 19 - Las prácticas nutricionales actuales son inadecuadas para mantener niveles óptimos de ácidos grasos en los bebés prematuros

Hay muchos desafíos para lograr una suplementación e ingesta adecuadas de DHA en los bebés prematuros. Sabemos que el suministro de DHA y ARA depende de las concentraciones de la leche materna y de la fórmula que se den. También sabemos, y esto es muy importante, que las emulsiones lipídicas intravenosas utilizadas habitualmente en la UCIN carecen de DHA y ARA maduros. Aunque esas emulsiones lipídicas tienen los precursores del DHA y del ARA, estos precursores tienen cantidades variables de conversión en DHA y ARA maduros. Por lo tanto, es imprevisible cuáles serán esos niveles en los bebés prematuros.

### Challenges in Achieving Adequate DHA/ARA Intake in Preterm Infants

- Providing additional DHA is dependent on the infant's ability to tolerate full-volume enteral feedings
  - Variable among NICUs
  - Dependent on size, clinical status, and gestational age

Baack ML, et al. *Lipids*. 2016;51(4):423-433.

Diapositiva 20 - Retos para lograr una ingesta adecuada de DHA/ARA en los bebés prematuros

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

Otro reto para conseguir una ingesta adecuada de DHA y ARA en los bebés prematuros está relacionado con la capacidad del bebé prematuro de tolerar una alimentación enteral de volumen completo. Las UCIN varían en cuanto al inicio de la alimentación y la rapidez con la que se avanza en la alimentación. La cantidad de DHA en la leche materna o en la fórmula puede alterar mucho la cantidad de DHA que llega al plasma, e incluso al cerebro, como la Dra. Martin describió. Todos estos factores parecen desempeñar un papel fundamental en la cantidad de DHA y ARA en los bebés prematuros en desarrollo.

En este estudio, la suplementación con DHA disminuyó la deficiencia de DHA en los bebés prematuros [Diapositiva 21].<sup>13</sup> Los investigadores administraron 50 mg diarios de DHA a 31 bebés prematuros. Pueden ver que los niveles de referencia en estos bebés prematuros eran bastante bajos, menos de 3 mol%, en comparación con los bebés a término, que estaban en 4.3 mol%.

### DHA Supplementation Alleviates DHA Deficiency in Preterm Infants<sup>†</sup>

	Baseline DHA, mol%	Full-Feedings, DHA mol%	Discharge, DHA mol%
Placebo preterm (n = 29)	2.91 (0.45)	2.83 (0.50)	2.87 (0.50)*
DHA preterm (n = 31)	2.88 (0.68)	3.03 (0.54)	3.55 (0.44)**
Term (n = 30)	4.31 (0.95)		

<sup>†</sup>Double-blind, randomized, controlled trial evaluating DHA supplementation (50 mg/day) for preterm infants (24-34 weeks gestational age) beginning in the first week of life. Results expressed as mean (SD) mol%.

\*Groups compared with term reference peers via ANOVA; P < .001.

\*\*Placebo vs DHA comparison via linear mixed models; P < .001.

Black M, et al. J Lipids. 2016;51(4):423-433.

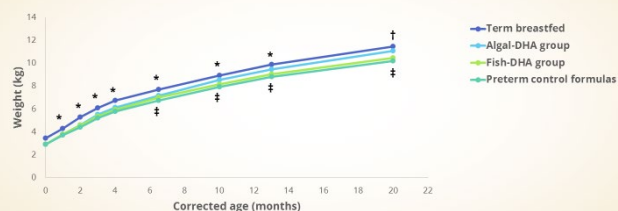
Diapositiva 21 - La suplementación con DHA disminuye la deficiencia de DHA en los bebés prematuros

Cuando los bebés comenzaron con la alimentación total, los suplementados con DHA tenían un promedio de 3.03 mol%, apenas superior al nivel de referencia. En contraposición, el nivel de los bebés tratados con placebo fue menor que el de referencia. Curiosamente, cuando se observa el nivel de DHA al momento del alta en el grupo suplementado, había subido a 3.5 mol%, mientras

que el grupo que solo recibió placebo se mantuvo estable en el bajo nivel de 2.87 mol%.<sup>13</sup> En este estudio, administrar más DHA permitió que aumentaran los niveles endógenos.

En otros estudios, se demostró que la suplementación con DHA/ARA puede afectar al crecimiento en cuanto al peso de los bebés prematuros.<sup>14</sup> En la diapositiva 22, se puede ver la línea superior púrpura que representa el peso de los bebés a término alimentados con leche materna. Abajo, la línea verde oscuro muestra el peso de los grupos de control de prematuros que no recibieron suplementos con DHA. En las dos líneas centrales (celeste y verde claro), se muestra el peso de los bebés prematuros que recibieron fórmulas suplementadas con DHA de algas y de pescado. En los primeros años de vida de los bebés prematuros que recibieron suplementación con DHA de algas, se puede ver que su peso se aproxima al del grupo de bebés a término alimentados con leche materna. Esto fue estadísticamente significativo. Estos resultados sugieren que la suplementación con DHA no solo puede afectar al desarrollo de los órganos, sino también al crecimiento de los bebés prematuros.

### Weight of Preterm Infants Fed DHA/ARA Formula Is Closer to Term Breast-fed Infants<sup>§</sup>



<sup>§</sup>Double blind study of 361 preterm infants fed until 92 weeks postmenstrual age, with follow up to 118 weeks postmenstrual age.  
\*Breast-fed term infants > all preterm groups (P < .05).  
†Infant formulas not different from term breast milk, both > control and fish/fungal formulas.  
‡Infant formulas > control formulas.

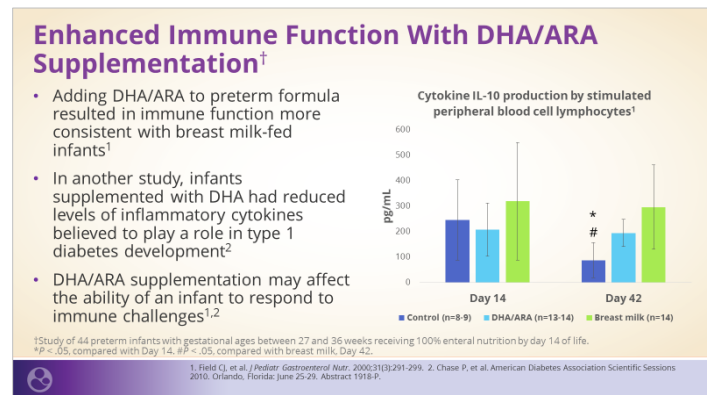
Clandinin MT, et al. J Pediatr. 2005;144(4):461-468.

Diapositiva 22 - El peso de los bebés prematuros alimentados con fórmula con DHA/ARA se aproxima al de los bebés a término alimentados con leche materna

También sabemos que los suplementos de DHA y ARA pueden mejorar la función inmunitaria. En los estudios sobre adultos, hay muchos informes que

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

demuestran una variedad de efectos beneficiosos del DHA y el ARA en las respuestas inmunitarias. En este estudio en particular [Diapositiva 23], los investigadores demostraron que la interleucina-10 (IL-10), una citoquina antiinflamatoria, se puede estimular en los linfocitos de sangre periférica al administrar DHA y ARA a bebés prematuros.<sup>15</sup> En el gráfico, los niveles de IL-10 en los linfocitos de las células de sangre periférica para el grupo de control (azul oscuro) fueron similares a los de los grupos suplementados con DHA (celeste) y alimentados con leche materna (verde) en el nivel de referencia. Esto fue a los 14 días de vida. Pero en el día 42, a las seis semanas de edad, el grupo de control tuvo niveles decrecientes de IL-10, mientras que el suplementado con DHA fue similar al alimentado con leche materna. Estos resultados sugieren que las propiedades antiinflamatorias o de defensa del huésped inmunológico se pueden completar con una mezcla de DHA/ARA para los bebés prematuros.

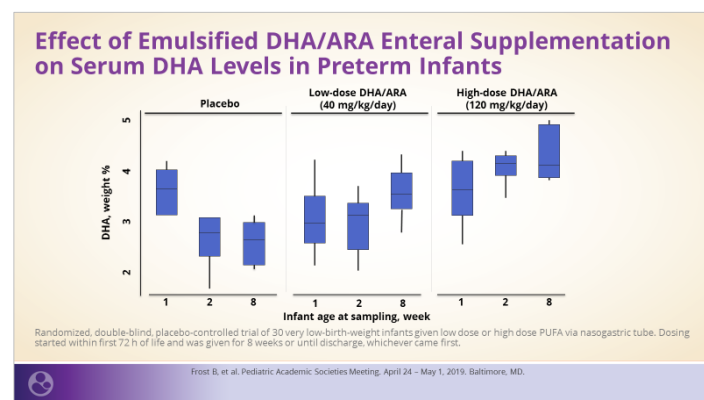


Diapositiva 23 - La suplementación con DHA/ARA mejora la función inmunológica

En este estudio, observamos el efecto del DHA/ARA emulsionados como otra forma de complementar la alimentación en los bebés prematuros para proporcionar niveles endógenos de DHA beneficiosos [Diapositiva 23].<sup>16</sup> En el grupo tratado con placebo (izquierda), el nivel de DHA de referencia en la primera semana de vida fue bajo,

apenas inferior al 4% en peso, y, a las dos y ocho semanas, ese nivel disminuyó mucho más significativamente. Para la suplementación con DHA, se pueden considerar varias dosis. En este estudio, elegimos 40 mg/kg/día como dosis baja y 120 mg/kg/día como dosis alta. Los niveles de DHA a las dos y ocho semanas de vida en el grupo de dosis baja (en el centro) mostraron que la disminución del DHA tras una semana se evitó simplemente al dar este suplemento en dosis baja.

Con una suplementación de dosis alta, se evita la reducción en los niveles de DHA en las primeras ocho semanas. Y, en este estudio, la suplementación de dosis alta demostró un aumento significativo de los niveles, que se aproximan más a los de los bebés a término.<sup>16</sup>

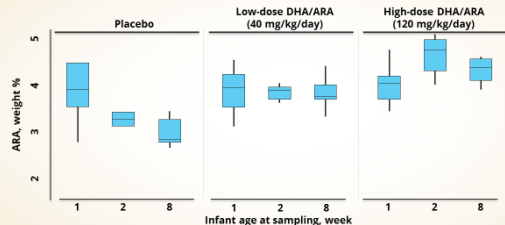


Diapositiva 24 - Efectos de la suplementación enteral con DHA/ARA emulsionados en los niveles de DHA sérico en los bebés prematuros

En el mismo estudio, cuando observamos los niveles de ARA, los resultados fueron similares a los de los niveles de DHA [Diapositiva 24]. En el grupo tratado con placebo, después de la primera semana sin suplementación, los niveles de ARA disminuyeron con el tiempo. Sin embargo, esa reducción en los niveles de ARA se evitó con la mezcla de dosis baja de DHA/ARA que proporcionamos. Además, la mezcla de dosis alta de DHA/ARA pareció no solo evitar la reducción, sino que permitió un aumento. Esto acercó los niveles a los de un bebé a término.<sup>16</sup>

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### Effect of Emulsified DHA/ARA Enteral Supplementation on Serum ARA Levels in Preterm Infants<sup>†</sup>



<sup>†</sup>Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 30 very low-birth-weight infants given low dose or high dose PUFA via nasogastric tube. Dosing started within first 72 h of life and was given for 8 weeks or until discharge, whichever came first.

Frost B, et al. Pediatric Academic Societies Meeting, April 24 - May 1, 2019, Baltimore, MD.

### DHA/ARA Supplementation and Neurodevelopment in Preterm Infant Neurodevelopment at 6 Months and 1 Year<sup>†</sup>

- In a double-blind study, preterm infants between gestational age of 30 and 37 weeks were randomly assigned to receive formula with or without DHA/ARA supplementation
- DHA/ARA supplementation for 6 months led to significantly increased measures of neurodevelopment in preterm infants

Age	Mean ± SD MDI score		Mean ± SD PDI score	
	6 mo	1 y	6 mo	1 y
+DHA/ARA (n = 16)	96.1±8.6	98.7±8.0	102.2±10.5	98.0±5.8
-DHA/ARA (n = 11)	91.7±10.4	90.5±6.9	95.4±13.2	86.7±11.1

<sup>†</sup>Double-blind, randomized study of preterm infants >2000 g body weight and >32 weeks of gestation in full feeding status who received formula with or without DHA/ARA for 6 months. MDI, Mental Development Index; PDI, Psychomotor Development Index.

Fang PC, et al. Chang Gung Med J. 2005;28(10):708-715.

Diapositiva 25 - Efectos de la suplementación enteral con DHA/ARA emulsionados en los niveles de ARA sérico en los bebés prematuros

Otros estudios demostraron que la suplementación con DHA y ARA puede afectar al neurodesarrollo a los seis meses y al año de vida. Como sugirió la Dra. Martin, los resultados varían según el tipo de estudio, la edad de los bebés y el tipo de preparación proporcionada. En este estudio en particular [Diapositiva 26], el DHA y el ARA se dieron a bebés que tenían entre 30 y 37 semanas de gestación.<sup>17</sup> Pesaban más de 2000 g. Se les hizo un seguimiento y se los evaluó según el índice de desarrollo mental (MDI, por sus siglas en inglés) y el índice de desarrollo psicomotor (PDI, por sus siglas en inglés). Aunque el número de bebés en estos grupos era algo bajo, solo había 16 en el grupo tratado y 11 en el de control, se puede ver que las puntuaciones del MDI a los seis meses y al año mejoraron con la suplementación con DHA y ARA. Las puntuaciones del PDI también mejoraron con la suplementación con DHA y ARA, lo que sugiere que esto podría desempeñar un papel importante en el neurodesarrollo infantil.

Diapositiva 26 - La suplementación con DHA/ARA y el neurodesarrollo en bebés prematuros a los seis meses y al año

Este es otro estudio que analizó a 141 bebés [Diapositiva 27].<sup>18</sup> Se trataba de bebés más pequeños, de menos de 1500 g, a los que se les proporcionó un control con placebo o 32 mg de DHA y ARA por cada 100 mL de leche. Comenzaron con la suplementación a la semana de vida y se los trató durante nueve semanas, pero se los evaluó a los seis meses mediante el cuestionario de edades y etapas. Si bien muchas de estas medidas de resultado que evalúan el desarrollo cognitivo no mejoraron con la suplementación con DHA/ARA, sí lo hizo significativamente la puntuación de la resolución de problemas del cuestionario de edades y etapas. Pasó de 49.5 a 53.4.

### DHA/ARA Supplementation Improves Cognitive Development at 6 Months<sup>†</sup>

	Score, Mean (SD)	
	Control (n = 55)	DHA/ARA supplementation (n = 50)
<b>Total score</b>	215 (39)	221 (32)
<b>Communication</b>	46.6 (9.1)	45.4 (7.9)
<b>Gross motor</b>	30.9 (11.1)	33.3 (11.5)
<b>Fine motor</b>	45.8 (14.3)	45.2 (10.7)
<b>Problem-solving</b>	49.5 (9.5)	53.4 (7.0)*
<b>Personal-social</b>	42.2 (12.3)	43.2 (12.8)

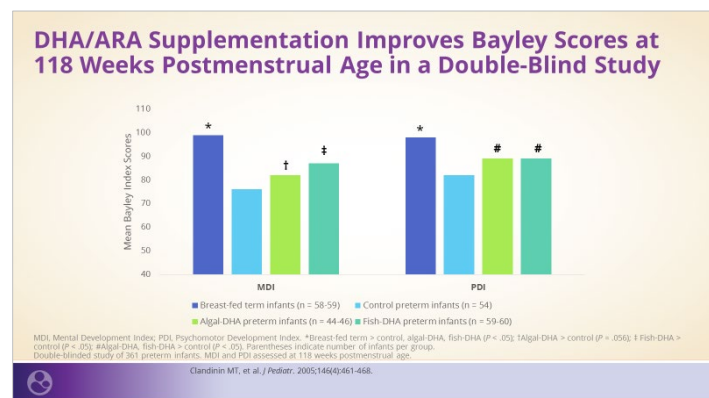
<sup>†</sup>Randomized, double-blind, placebo-controlled study of 141 infants with birth weights <1500 g. Intervention = 32 mg DHA + 31 mg ARA per 100 mL human milk started 1 week after birth and continued through hospital discharge (mean, 9 weeks). Cognitive development assessed at 6 months of age using Ages and Stages Questionnaire.

Hennkens C, et al. Pediatrics. 2008;121(6):1137-1145.

Diapositiva 27 - La suplementación con DHA/ARA mejora el desarrollo cognitivo a los seis meses

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

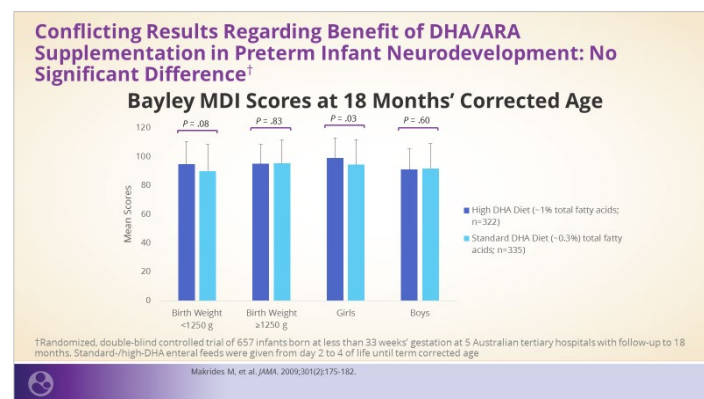
Este es un estudio del Dr. Clandinin publicado hace 15 años [Diapositiva 28], que midió el efecto de la suplementación con DHA de algas o pescado en el neurodesarrollo en un número de bebés prematuros.<sup>19</sup> En este estudio en particular, nuevamente, observaremos las escalas del MDI y PDI de Bayley. A los dos años de vida, las puntuaciones del MDI para los bebés tratados con DHA de algas (verde claro) y los tratados con DHA de pescado (verde azulado) mejoraron significativamente en comparación con los bebés prematuros de control (azul) y estuvieron más cerca de aproximarse a los bebés a término alimentados con leche materna (azul oscuro). Ahora, fíjense en la escala del eje Y, la puntuación ahí es bastante dramática. Estos efectos incluyen quizás ocho o nueve puntos para el MDI. En el gráfico de la derecha, hubo efectos similares en la puntuación del PDI, de ocho o nueve puntos aproximadamente en comparación con los pacientes de control. Es una gran diferencia para estos pacientes en particular.



*Diapositiva 28 - La suplementación con DHA/ARA mejora las puntuaciones de Bayley en la semana 118 de edad posmenstrual en un estudio doble ciego*

Hay resultados contradictorios, como dijimos, sobre el efecto de la suplementación con DHA y ARA en el neurodesarrollo. Este fue un estudio muy amplio y bien diseñado por el Dr. Makrides y sus colegas [Diapositiva 29].<sup>20</sup> Aunque los resultados iniciales parecen sugerir que podría no

haber un impacto significativo, en este estudio, usaron una alimentación alta en DHA (azul oscuro) del 1 % de ácidos grasos totales. Esto se comparó con una alimentación estándar en DHA (celeste). Si se observa el peso al nacer de los bebés de menos de 1250 g, el valor *P* fue 0.08, que no es estadísticamente significativo, pero, en verdad, tendió a tener un efecto para la alimentación alta en DHA. Para los bebés más grandes y menos enfermos, de más de 1250 g, no pareció haber ninguna diferencia entre los grupos.



*Diapositiva 29 - Resultados contradictorios sobre el beneficio de la suplementación con DHA/ARA en el neurodesarrollo de bebés prematuros: no hay una diferencia significativa*

Es importante considerar que los bebés seguían recibiendo una cantidad significativa de DHA. En este estudio, evaluamos si quizás una alimentación con niveles tres veces mayores de DHA, en comparación con una estándar, tendría un efecto. Si se observa la diferencia entre niñas y niños, hubo algunas diferencias significativas de género en el efecto del DHA. Las niñas que recibieron una alimentación alta en DHA tuvieron una mejora significativa en la puntuación promedio del MDI de Bayley a los 18 meses en comparación con las que recibieron una alimentación estándar. Por alguna razón, posiblemente se relacione con los antecedentes genéticos, los niños no tuvieron ese mismo efecto.<sup>20</sup>

La suplementación con fórmula de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados se evaluó en muchos

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

estudios diferentes. Se realizó un metaanálisis de 17 ensayos aleatorios para evaluar la seguridad y eficacia de la suplementación en la fórmula [Diapositiva 30].<sup>21</sup> En los ensayos, hubo bastante variabilidad respecto al grado de prematuridad de los pacientes (es decir, las semanas de gestación) y algunas diferencias en la metodología, la dosis y la fuente de suplementación. Pero cuando los investigadores juntaron todos estos resultados, no hubo beneficios ni daños claros a largo plazo de la suplementación de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados en estos diversos ensayos de suplementación.

### Long-Chain PUFA Supplementation in Formula

- Systematic review and meta-analysis of 17 randomized trials (13 classified as high quality) of formula supplemented with LCPUFA to assess safety and benefit to preterm infants
- Infants enrolled in the trials were relatively mature and healthy preterm infants
- Assessment schedule and methodology, dose and source of supplementation and fatty acid composition of the control formula varied between trials
- On pooling of results, **no clear long-term benefits or harms** were demonstrated for preterm infants receiving LCPUFA-supplemented formula

Schulzke SM, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD000375.

Diapositiva 30 - Suplementación de AGPI (ácidos grasos poliinsaturados) de cadena larga en fórmulas

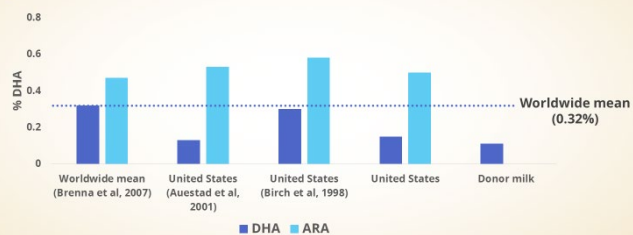
No obstante, aún es interesante saber si podrían tener algún sentido las estrategias enterales para aumentar la ingesta de DHA y ARA en los bebés prematuros. Se pudieron evaluar muchos enfoques diferentes. Podríamos dar a las madres suplementación durante el embarazo, lo que permitiría la transferencia a través de la placenta prenatalmente. También podríamos darles suplementación durante la lactancia para que los niveles en la leche materna sean más altos. Sabemos que el DHA se transferiría al bebé a través de la leche materna y permitiría niveles cerebrales y plasmáticos más altos. Existen otros enfoques para proporcionar lípidos estructurados. Podríamos proporcionar lípidos preemulsionados suplementarios a los bebés en desarrollo y utilizar

tecnologías enzimáticas para convertir más del precursor en estos productos maduros y funcionales.

Si observamos los niveles de DHA en diferentes poblaciones, llama la atención la variabilidad entre los distintos estudios. Hay niveles particularmente bajos medidos en la leche de donante almacenada en los bancos de leche de todo Estados Unidos.<sup>22</sup>

Sabemos que la alimentación de la madre es muy importante para los niveles de DHA. Eso se demostró aquí [Diapositiva 31] en las diferencias entre los niveles de DHA entre los hallazgos de Auestad y colaboradores en 2001 y los de Birch y colaboradores en 1998.<sup>22-24</sup> Sabemos que los niveles de DHA de las donantes son incluso más bajos,<sup>22</sup> por eso, los bebés que reciben su leche podrían necesitar aún más suplementación para desarrollar niveles estándar razonables.

### Donor Milk Levels of DHA Are Lower Than Mean Reported Levels<sup>†</sup>



<sup>†</sup>Descriptive meta-analysis of 65 studies of human breast milk, including 2474 women.

1. Valentine C, et al. *J Pediatr*. 2010;157(5):906-910. 2. Auestad N, et al. *Pediatrics*. 2001;108(2):372-381. 3. Birch EE, et al. *Pediatr Res*. 1998;44(2):201-209. 4. Brenna JT, et al. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457-1464.

Diapositiva 31 - Los niveles de DHA de la leche de donante son más bajos que los niveles promedio reportados

La sustitución de ácidos grasos en la fórmula es un reto. Requiere una estandarización y, por muchas razones, una mayor evaluación. Tenemos que definir qué niveles objetivo son importantes. Tenemos que determinar cuál es el equilibrio importante entre los ácidos grasos n-3 y n-6. La Dra. Martin aportó algunas pruebas que sugieren que ese equilibrio es importante en la biología y la fisiopatología de los bebés prematuros en desarrollo. Necesitamos saber

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

cuáles son las posiciones óptimas para la absorción e incorporación a los fosfolípidos celulares. Necesitamos optimizar la digestión y la absorción. En última instancia, queremos conseguir niveles adecuados a nivel tisular y celular, que son difíciles de medir, y, para ello, utilizamos el plasma como aproximación.

### Fatty Acid Replacement in Formula Is Challenging and Requires Standardization

- Defining target levels
- Determining dietary balance of n-3:n-6 fatty acids
- Ensuring optimal sn-position for absorption and incorporation into cellular phospholipids
- Optimizing digestion and absorption
- Achieving adequate levels at the tissue, cellular, and molecular levels

Diapositiva 32 - La sustitución de ácidos grasos en la fórmula es un reto y requiere que se estandarice

### PRÁCTICAS ACTUALES EN LA UCIN RELACIONADAS CON EL DHA/ARA EN LOS BEBÉS PREMATUROS

Por último, hablemos un poco de las prácticas actuales en la UCIN relacionadas con el DHA y el ARA para los bebés prematuros.

Sabemos que el DHA y el ARA están disponibles en la leche materna y en la fórmula infantil comercial, por eso, los proporcionamos en la alimentación enteral. Pero ya sugerimos que los bebés muy prematuros no llegan a la alimentación enteral completa, a veces hasta por varias semanas. Como ya sugerimos, las emulsiones lipídicas intravenosas estándar no proporcionan el DHA y el ARA adecuados —excepto, probablemente, Omegaven® y Smoflipid®, que, por lo general, no se utilizan como estándar de cuidado—. Por lo tanto, los bebés prematuros corren un gran riesgo de sufrir déficit.

En este estudio de hace varios años [Diapositiva 33], los investigadores evaluaron los niveles de DHA y ARA en los bebés que consumieron lípidos durante menos de 28 días, es

decir, que se iniciaron en la alimentación enteral de forma adecuada.<sup>25</sup> En la tabla inferior, los bebés consumieron lípidos durante más de 28 días, es decir, que no llegaron a la alimentación completa tan rápida y eficazmente.

### Current Parenteral Nutrition Practices<sup>†</sup>

	Birth (n = 17)	2 weeks (n = 14)	4 weeks (n = 17)	8 weeks (n = 17)
<b>Lipid emulsion ≤28 days (mean [SD])</b>				
LA	3.6 (1.6)	8.7 (2.1)	8.8 (2.1)	7.9 (1.9)
ALA	0.03 (0.02)	0.08 (0.03)	0.07 (0.03)	0.07 (0.03)
DHA	5.3 (1.7)	3.6 (1.0)	3.7 (1.1)	4.2 (1.9)
ARA	14.8 (2.2)	12.0 (2.0)	12.7 (1.8)	11.5 (2.5)
<b>Lipid emulsion &gt;28 days (mean [SD])</b>				
LA	3.6 (1.0)	10.1 (2.2)	11.3 (2.4)	10.1 (3.1)
ALA	0.03 (0.01)	0.09 (0.04)	0.12 (0.04)	0.12 (0.06)
DHA	5.5 (1.4)	3.0 (1.0)	3.1 (0.4)	2.7 (0.6)
ARA	15.7 (3.8)	11.7 (2.3)	11.4 (1.9)	9.4 (1.6)

- Infants showed a decline in DHA/ARA over time
- Longer exposure to intravenous lipid emulsion had a significantly greater decline in RBC DHA levels
- Infants who received intravenous lipid emulsion >28 days had longer time to start enteral feeds and reached full enteral nutrition 33 days later

<sup>†</sup>Prospective cohort study of 26 extremely low-birth-weight infants given intravenous lipid emulsion for ≤28 days or >28 days to assess change in LCPUFA levels reported as weight % (g/100 g).

Robinson DT, et al. J Pediatr. 2013;162(1):56-61.

### Diapositiva 33 - Prácticas nutricionales parenterales actuales

Si observamos específicamente los niveles de DHA, se ve una disminución significativa durante las primeras ocho semanas en los bebés que recibieron lípidos solo en las primeras cuatro semanas, pero, luego, estos niveles comenzaron a estabilizarse. A las ocho semanas, los bebés que recibían alimentación enteral comenzaron a obtener protección contra esa deficiencia del DHA. Sin embargo, en la tabla inferior, para los bebés que siguieron recibiendo lípidos por más de 28 días, los niveles de DHA bajaron y, a las ocho semanas, disminuyeron a 2.7 g por 100 g.<sup>25</sup>

Creemos que estos bajos niveles de DHA, muy significativos, podrían poner a un bebé prematuro en desarrollo en peligro de sufrir algunas consecuencias en el neurodesarrollo, así como también en la función de los órganos, como un mal funcionamiento del hígado.

Al pasar a la alimentación enteral, es importante que proporcionemos la cantidad adecuada para evitar ese descenso de los niveles completos de DHA y ARA. Como sugerimos, realmente no está claro si hay una actividad limitada de estas enzimas desaturadas, que convertiría el ácido



## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

linoleico precursor o el alfa-linolénico en DHA y ARA, o si hay más uso de estos ácidos grasos por la enfermedad o su gravedad.

No obstante, la función de los médicos es ayudar a las familias a resolver este problema de la suplementación y prevenir estos bajos niveles de DHA y ARA significativos y clínicamente importantes en las primeras semanas de vida.

### The Role of Clinicians

- Help families navigate supplementation fads by sharing evidence from high-quality studies
  - Discuss problems with observational and cross-sectional findings used by companies to promote products that are not regulated directly to parents
- Consider better ways to supplement DHA/ARA in the highest risk patients

Cowden JD. NEJM Journal Watch, November 7, 2018. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMW1807007](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMW1807007); can-docosahexaenoic-acid-supplementation-help-toddlers.

### Diapositiva 34 - El papel de los médicos

Además, es realmente importante que los enfermeros y los dietistas proporcionen información relacionada con la alimentación a las mujeres embarazadas y que amamantan para que aumenten su consumo de ácidos grasos omega-3. Puedo decir que la mayoría de los neonatólogos, cuando nos ocupamos de todos los problemas críticos, como la hemorragia intraventricular y el síndrome de dificultad respiratoria, a veces, nos olvidamos de recordar a las madres que tomen una suplementación adecuada de DHA. Creo que los enfermeros y los dietistas pueden colaborar más con sus colegas, determinar cuáles deben ser esas suplementaciones y concentraciones para las madres durante este difícil momento.

### The Role of Nurses and Dietitians

- Provide diet-related information to pregnant and lactating women to increase omega-3 fatty acid intake
- Collaborate with colleagues to determine what supplements/formulas would be appropriate to help ensure adequate DHA intake
- Continue to monitor supplement/formula developments

Brooks SL, et al. MCN Am J Matern Child Nurs. 2000;25(2):71-75.

### Diapositiva 35 - El papel de los enfermeros y dietistas

Por último, los farmacéuticos del hospital pueden desempeñar un papel importante en la suplementación con DHA y ARA, ya que pueden asesorar sobre la elección adecuada y el uso correcto de la fórmula junto con los clínicos neonatales. Pueden ayudar a hablar sobre las suplementaciones de vitaminas y ácidos grasos y pueden colaborar con sus colegas para proporcionar información adecuada a las madres y a los médicos.

### The Role of Hospital Pharmacists

- Provide advice
  - Appropriate choice and correct use of formula
  - Appropriate choice of foods and drinks in weaned infants
  - Vitamin and fatty acid supplementation
- Collaborate with colleagues to ensure adequate information is provided throughout pregnancy to make informed choices about feeding
- Evaluate for and counsel on potential medication and supplement interactions

Mason P. Pharmacist J. 2000;26(4/708):471-475.

### Diapositiva 36 - El papel de los farmacéuticos del hospital

Cuando nos planteamos el futuro en este campo, debemos definir los objetivos para los niveles de DHA y ARA en momentos específicos clínicamente relevantes y cuáles deben ser esos niveles para estos bebés prematuros. Debemos considerar un seguimiento continuo con respecto a la rapidez con la que avanzamos en la alimentación, cuáles podrían ser esos eventos adversos y los efectos de esos cambios en otros ácidos grasos esenciales. Creo que

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

lo más importante es que necesitamos proporcionar más DHA enteral diario, particularmente antes de que se dé una alimentación enteral completa o cuando estamos usando exclusivamente emulsiones lipídicas intravenosas, que no tienen productos maduros de DHA. Debemos acercarnos a las tasas de acumulación del útero.

### Future Considerations

- Define goals for fatty acid levels at specific, clinically relevant times
- Ongoing monitoring
  - Feeding advancement
  - Adverse events
  - Effects on other essential fatty acid levels
- DHA/ARA supplementation
  - Provide additional daily enteral DHA (start before full enteral feedings are reached and at a dose approximating in utero accretion rates)

Black M, et al. Lipids. 2016;51(4):423-433.

### Diapositiva 37 - Consideraciones futuras

En resumen, lo que sugerimos hoy es que el DHA y el ARA son moléculas de importancia crítica para los bebés prematuros en desarrollo. Los niveles son bajos en los bebés prematuros, y debemos encontrar mejores formas de suplementarlos para que puedan crecer y desarrollarse lo mejor posible durante los primeros años de vida.

### PREGUNTAS Y RESPUESTAS

*Nota del editor: Esta es una transcripción de las preguntas del público, junto con las respuestas de la Dra. Martin y el Dr. Caplan, provenientes del video transmitido por internet el 25 de noviembre de 2019.*

### En su práctica clínica en la UCIN, ¿con qué frecuencia controla los niveles de ácidos grasos en los bebés prematuros?

**Dra. Martin:** No lo hacemos por fuera de algún estudio de investigación que estemos realizando. Y diría que, la única otra excepción, fuera del alcance de esta charla, es que con las emulsiones de lípidos a base de aceite de pescado debemos tener cuidado, porque podrían disminuir algunos ácidos grasos esenciales y desarrollar una

deficiencia de estos. Soy consciente de que la mayoría de las políticas hospitalarias tienen algún elemento de comprobación de los niveles periódicos de ácidos grasos, pero específicamente para el suministro de ácidos grasos esenciales.

El motivo por el que no se aplicó en la práctica hasta ahora es que, como mencionó el Dr. Caplan, no estamos seguros de los niveles objetivo. Sabemos que entran en déficit con las estrategias actuales. Sabemos que suplementarlos y aumentarlos desde su nivel más bajo parece tener consecuencias beneficiosas para la salud. Pero aún no está claro cuál es ese nivel objetivo absoluto. Me siento muy cómoda al suplementar, pero no tanto al tener que controlar los niveles de ácidos grasos.

### En el estudio de la suplementación enteral temprana con dosis bajas y altas de DHA/ARA<sup>16</sup>, ¿cuáles fueron las implicaciones del estudio en las prácticas de la UCIN en su institución?

**Dr. Caplan:** Nos sorprendieron los niveles que pudimos alcanzar con la suplementación de dosis bajas y altas de DHA y ARA. Según nuestros estudios anteriores, en los que teníamos niveles tan bajos sin la suplementación, nos entusiasmó considerar la oportunidad de suplementar a nuestros bebés.

Ahora, somos una UCIN que comienza con los alimentos bastante rápido. Empezamos a alimentar a todos nuestros bebés en el primer día de vida con algunos alimentos tróficos. Pero como sabemos, cuando esos bebés están enfermos, con vasopresores, con un conducto arterial persistente (CAP) y vías puestas, no los hacemos avanzar muy rápido, y puede que pasen algunas semanas antes de que tengan una alimentación completa. Así que seguimos buscando en la literatura y haciendo estudios para tratar de encontrar maneras de proporcionar suplementación para que no tengamos niveles bajos en estos bebés prematuros en riesgo.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### ¿Puede detallar los protocolos y los resultados de este estudio?

**Dr. Caplan:** Bueno, hicimos un estudio ciego aleatorio en el que proporcionamos placebo, 40 mg/kg/día de DHA o 120 mg/kg/día de DHA. Tanto los enfermeros como los médicos desconocían lo que recibían estos bebés. Medimos los niveles de DHA y ARA séricos en la primera, segunda y octava semanas de vida. Realmente, no hicimos nada diferente con estos bebés. Se alimentó a los bebés como habitualmente se hace en la UCIN. No interferimos en ninguna de las alimentaciones. Tenemos muchos datos de este estudio que analizamos respecto a las diferencias en el enfoque de la alimentación, la cantidad de leche materna y los niveles de DHA de la leche materna. Y resulta que lo único que realmente hizo una diferencia significativa en esos niveles de DHA fue la suplementación que proporcionamos. Los grupos se equipararon bastante bien en cuanto al DHA suministrado a través de la alimentación normal que recibían. Esto sugiere e implica para nosotros que los bebés que reciben leche materna o fórmula aún podrían no estar recibiendo suficiente suplementación de DHA y ARA.

### ¿Cuál es el volumen mínimo de alimentación a partir del cual se puede iniciar la suplementación con DHA por vía enteral?

**Dra. Martin:** Creo que la información que tenemos ahí es doble, por lo que se puede extrapolar. El Dr. Caplan podría hablar un poco sobre el momento en el que empezaron la suplementación en su estudio,<sup>16</sup> y no estoy segura de lo que hizo la Dra. Baack en su estudio.<sup>13</sup> Sabemos, solo por la alimentación materna y los estudios en animales, que la suplementación con DHA es relativamente segura. Siempre que puedan proporcionarla en volúmenes seguros y pequeños que imiten nuestra práctica clínica en la forma en que avanzamos deliberadamente cada día, creo

que podría iniciarse tan pronto como se administre cualquier alimentación enteral.

Creo que nuestro reto es realmente descubrirlo y hacerlo pronto porque todos los estudios, el del Dr. Robinson y el mío, mostraron el descenso del DHA en la primera semana de vida.<sup>9,25</sup> Si se profundizara en un nivel diario, probablemente se produciría al tercer o cuarto día. No deben esperar mucho tiempo hasta que se sientan seguros de que el bebé lo tolerará. Nuestro verdadero reto es ser capaces de suministrarlo en pequeños volúmenes. Es un ácido graso que, por lo demás, suele ser bien tolerado.

**Dr. Caplan:** Sí, estoy de acuerdo con usted, Dra. Martin. Eso es exactamente lo que encontramos en nuestros estudios también. Fuimos capaces de comenzar con estos bebés temprano, incluso antes de que estuvieran en cualquier alimentación avanzada, y toleraron el suplemento bien. Suele ser 1 mL, 2 mL como mucho, y no parece haber ningún evento adverso asociado al suministro.

### ¿Qué prácticas estándar o de suplementación utiliza cada una de sus instituciones en sus respectivas unidades?

**Dr. Caplan:** Diría que el suplemento de DHA/ARA emulsionados ya está disponible si quisieran comprarlo y utilizarlo en las UCIN. Te diré que nuestro equipo de neonatología está revisando esto. La semana pasada iniciaron el debate para tratar de identificar en quiénes, cómo y en qué dosis lo utilizarían. Seré bastante sincero y diré que no tomaron la decisión final sobre cómo será exactamente. Pero la línea del debate, según me dijeron, fue que, sin duda, quieren proporcionarlo a los bebés en mayor riesgo. Serían los más pequeños y prematuros. Aquellos bebés que tienen más probabilidades de no llegar a la alimentación completa en un tiempo razonable y que obtendrían el mayor beneficio potencial de la suplementación. No sé si lo observaron, Dra. Martin, en sus UCIN.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

**Dra. Martin:** Bien. Estamos más o menos en la fase que acaba de comentar. Tendremos que hablarlo en grupo y decidir qué bebés y cuándo, con respecto a la suplementación. Agradezco y me alegro de que haya opciones. No está necesariamente estandarizado todavía en todas las unidades. Sé por algunas charlas que he tenido y por los viajes que, como los médicos entienden la importancia del DHA y del ARA, idearán otras formas de administrarlos, incluso con el líquido de las cápsulas para adultos, lo que me asusta. Me gusta mucho la idea de conseguir algo específico para nuestros bebés para que, al menos, tengamos opciones, y llevarlo a la guardería y debatir quién, cuándo y cómo.

### ¿Cuáles son las diferencias entre las fórmulas de DHA de algas y las de aceite de pescado?

**Dr. Caplan:** Me gustaría escuchar a la Dra. Martin, pero puedo sugerir que creo que algunas personas se entusiasmaron con una preparación de algas comparada con la de pescado solo por las familias que son veganas y no quieren estar expuestas al pescado. Lo que vimos, o al menos lo que pude ver en los estudios realizados hasta ahora, es que tanto el aceite de algas como el de pescado parecen proporcionar una suplementación razonable con respecto a los niveles. En los estudios que han analizado ambos, se lograron resultados razonables para las dos preparaciones. Dra. Martin, ¿tiene alguna otra idea sobre las diferencias o los posibles beneficios de cada uno?

**Dra. Martin:** Estoy de acuerdo con usted, en especial con la última parte. No sé demasiado sobre las diferencias, excepto que, al menos biológicamente, ambos parecen lograr mayores niveles del ácido graso que se proporciona. Creo que podría haber algo útil en la cuestión de la fabricación de los ácidos grasos a base de algas, que permite un poco más de concentración y flexibilidad en la preparación de ácidos grasos. Pero fuera de eso, biológicamente, no vi mucha literatura, o la desconozco, sobre la distinción entre ambos.

### ¿Cuál creen que debería ser la proporción entre ARA y DHA para la suplementación de la leche materna?

**Dra. Martin:** Creo que, en el aspecto materno, está realmente bien una suplementación solamente con DHA, porque la forma en que un adulto procesa el ARA adicional es muy distinta a la forma en que lo hace un bebé a través de su alimentación. Nuestra alimentación humana adulta es rica en n-6. Nuestros niveles de ARA son bastante altos, probablemente más altos de lo que deberían ser para nuestra salud en general. Por lo tanto, la detección del ARA en la leche nunca es un problema tan importante.

Me sentiría tranquila haciendo eso con la madre. Como saben, las vitaminas prenatales son una cuestión del DHA y una estrategia de suplementación con DHA. Y el bebé obtendrá el ARA por ahí. Creo que, por separado, es importante para el bebé obtener el ARA a través de la alimentación, recibir los ácidos grasos de la madre y metabolizarlo a partir de ahí. Porque como mostré, hay productos metabólicos del ARA con propósitos muy específicos que no necesariamente se obtendrán solo elevando ese ácido.

**Dr. Caplan:** Estoy de acuerdo con usted, pero también considero que no sabemos realmente cuál es la proporción correcta. No creo que lo hayamos estudiado ni que tengamos una medicina basada en la evidencia que nos diga exactamente la proporción. Sé que muchos estudios dieron solo DHA, y otros, DHA y ARA. Posiblemente, haya algunos riesgos al dar solo DHA. Pero no creo que sepamos en verdad la respuesta, y es increíblemente difícil obtenerla. Me temo que nos vamos a quedar con lo que tenemos, y solo debemos sugerir que, probablemente, tener un equilibrio es importante. Es poco probable que creemos alguna toxicidad con la cantidad de ácidos grasos que proporcionaremos a estos bebés prematuros.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### ¿Se puede administrar DHA mientras un bebé recibe nutrición parenteral?

**Dra. Martin:** Sí. Si se revisan los estudios que analizan los niveles de ácidos grasos durante la nutrición parenteral, ya sea Intralipid®, Smoflipid® o incluso Omegaven®, pero Omegaven® no debe usarse como estrategia de mantenimiento de lípidos, podemos ver que, incluso con la nutrición parenteral y los lípidos, todavía hay una disminución de DHA. Es levemente superior a lo que vemos en el grupo Intralipid®, pero sigue habiendo un déficit que se acumula. Así que, como sugirió el Dr. Caplan, no creo que encontremos muchos problemas si empezamos con el DHA pronto y lo continuamos incluso durante la fase de nutrición parenteral mientras se hace la transición a la alimentación enteral. Mi intuición es que estaría bien empezar tan pronto.

### ¿Alguno de ustedes tiene planes o sabe de algún plan para realizar estudios de seguimiento más largos para comprobar las diferencias en el funcionamiento ejecutivo o de nivel superior?

**Dr. Caplan:** Creo que valdría mucho la pena hacer un ensayo de fase 3 que analizara la suplementación a niveles de dosis altas e hiciera un seguimiento de los niños para medir el neurodesarrollo a los dos años e, incluso, el

funcionamiento ejecutivo a una edad más avanzada. No sé la Dra. Martin, pero probablemente yo me habré retirado antes de tener esos resultados. Pero creo que sería muy importante hacerlo y creo que es inteligente que los médicos pidan ese tipo de estudios. En lugar de otros estudios. Creo que tiene sentido para mí solo teóricamente que usemos estos suplementos. Pero realmente abogo por más ensayos clínicos para demostrar más claramente los efectos únicos de esas moléculas en estos resultados importantes.

**Dra. Martin:** Estoy de acuerdo, Dr. Caplan, ¡y estará por aquí! Creo que es importante, y hay mucho que mejorar aquí. La relevancia creo que está claramente expuesta. La premisa y los datos que tenemos hasta ahora son claramente prometedores. Pero tenemos que seguir profundizando en todo lo que aún no entendemos. ¿Cuáles son esos niveles objetivo? A pesar de que son relativamente seguros, creo que siempre debemos preocuparnos por la seguridad de nuestros bebés. Por eso, debemos controlar la seguridad y observar la interacción entre el DHA y el ARA en áreas específicas del contexto. Todavía queda mucho por aprender. Creo que los ácidos grasos son biológicamente muy prometedores y pueden ser muy beneficiosos. Pero aún hay muchos interrogantes.

### Abreviaturas

<b>ALA</b>	Ácido alfa-linolénico	<b>MAPK</b>	Proteína cinasas activadas por mitógenos
<b>ARA</b>	Ácido araquidónico	<b>MDI</b>	Índice de desarrollo mental
<b>FNDC</b>	Factor neurotrófico derivado del cerebro	<b>UCIN</b>	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
<b>DHA</b>	Ácido docosahexaenoico	<b>NPD1</b>	Neuroprotectina D1
<b>FABPpm</b>	Proteína de unión de ácidos grasos de membrana plasmática	<b>CAP</b>	Conducto arterial persistente
<b>IL</b>	Interleucina	<b>PDI</b>	Índice de desarrollo psicomotor
<b>LXA4</b>	Lipoxina A4	<b>RvD1</b>	Resolvina D1

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

### Referencias

1. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients*. 2016;8(4):216.
2. Malamitsi-Puchner A, Economou E, Rigopoulou O, Boutsikou T. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and fullterm neonates. *Early Hum Dev*. 2004;76(1):17-22.
3. Shindou H, Koso H, Sasaki J, et al. Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells. *J Biol Chem*. 2017;292(29):12054-12064.
4. Martin CR, Zaman MM, Gilkey C, et al. Resolvin D1 and lipoxin A4 improve alveolarization and normalize septal wall thickness in a neonatal murine model of hyperoxia-induced lung injury. *PLoS One*. 2014;9(6):e98773.
5. Gil-Sanchez A, Larque E, Demmelmair H, et al. Maternal-fetal in vivo transfer of [<sup>13</sup>C]docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):115-122.
6. Bobiński R, Mikulska M. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(3):499-507.
7. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457-1464.
8. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457-1464.
9. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr*. 2011;159(5):743-749.e1-2.
10. Sarkadi-Nagi E, Wijendran V, Diau GY, et al. The influence of prematurity and long chain polyunsaturate supplementtatiion in 4-week adjusted age baboon neonate brain and related issues. *Pediatr Res*. 2003;54(2):244-252.
11. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007;13(7):868-873.
12. Lapillonne A, Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology*. 2010;98(4):397-403.
13. Baack ML, Puumala SE, Messier SE, Pritchett DK, Harris WS. Daily enteral DHA supplementation alleviates deficiency in premature infants. *Lipids*. 2016;51(4):423-433.
14. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr*. 2005;146(4):461-468.
15. Field CJ, Thomson CA, Van Aerde JE, et al. Lower proportion of CD45R0+ cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(3):291-299.
16. Frost B, Patel A, Robinson D, Caplan M. Early enteral DHA supplementation in very low birth weight (VLBW) infants. Pediatric Academic Societies Meeting. April 24 – May 1, 2019. Baltimore, MD.

## La importancia de tener el DHA y el ARA adecuados en los bebés prematuros

17. Fang PC, Kuo HK, Huang CB, Ko TY, Chen CC, Chung MY. The effect of supplementation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid on visual acuity and neurodevelopment in larger preterm infants. *Chang Gung Med J.* 2005;28(10):708-715.
18. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics.* 2008;121(6):1137-1145.
19. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 2005;146(4):461-468.
20. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(2):175-182.
21. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD000375.
22. Valentine C, Morrow G, Fernandez S, et al. Docosahexaenoic acid and amino acid contents in pasteurized donor milk are low for preterm infants. *J Pediatr.* 2010;157(6):906-910.
23. Auestad N, Halter R, Hall RT, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics.* 2001;108(2):372-381.
24. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res.* 1998;442:201-209.
25. Robinson DT, Carlson SE, Murthy K, Frost B, Li S, Caplan M. Docosahexaenoic and arachidonic acid levels in extremely low birth weight infants with prolonged exposure to intravenous lipids. *J Pediatr.* 2013;162(1):56-61.