

Ácidos grasos omega 3 en injuria cerebral traumática

Omega 3 fatty acids in traumatic brain injury

Grupo de Estudio Nutrición y Neurociencias. Subgrupo Neurocrítico. AADYND.

Coordinadora: MG. SILVIA JEREB^{1,2}, Integrantes: LIC. NAZARENA ASUS^{3,4}, LIC. MARGARITA BLUMTRITT^{5,6,7}, LIC. YANINA KREFF⁸, LIC. LORENA MAGNÍFICO^{1,9}, LIC. MARÍA FERNANDA MONDÉN¹⁰, LIC. VICTORIA REBAGLIATI^{11,12}, LIC. ANA VITTAL^{13,14}, LIC. MARIANA YUDI⁸

¹Hospital Nacional Posadas. ²Centro de Adultos Mayores y Rehabilitación Hirsch. ³Hospital Universitario-Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. ⁴Facultad de Ciencias de la Nutrición, Universidad Juan A. Maza. Mendoza. ⁵Fundación CISAM. Centro educativo terapéutico para personas con capacidades diferentes. ⁶Carrera de Nutrición, Universidad de Belgrano. ⁷Clínica de Salud Mental Mentalplan. ⁸Hospital A. Zubizarreta. ⁹Hospital Municipal Eva Perón. ¹⁰Ex residente de sala de Alimentación y Dietoterapia del Hospital Interzonal de Ezeiza Dr. Eurnekian. ¹¹Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. ¹²Carrera de Nutrición, Universidad Católica de La Plata. ¹³Clínica Santa Isabel. ¹⁴Carrera de Nutrición, Universidad ISALUD.

Correspondencia: Lic. Silvia Jereb silvia_jereb@yahoo.com.ar

Recibido: 31/10/2015. **Aceptado en su versión corregida:** 31/01/2016

Resumen

En la injuria cerebral aguda se produce destrucción axonal, desmielinización y muerte celular neuronal, caracterizada por neuroinflamación, toxicidad excitatoria y estrés oxidativo. Los ácidos grasos omega 3, han mostrado tener un valor terapéutico potencial por sus efectos antiinflamatorios y citoprotectores. El cerebro es un tejido principalmente lipídico y los ácidos araquidónico (AA) y docosahexaenoico (DHA) son los que se encuentran en mayor concentración. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) cuando son liberados de las membranas se convierten en eicosanoides y docosanoides. Los derivados del AA poseen acción pro-inflamatoria, mientras que los derivados del ácido eicosapentaenoico (EPA) son anti-inflamatorios. El EPA y DHA pueden ser metabolizados a resolvinas y protectinas, que participan en el retorno de los tejidos a condiciones fisiológicas después del estrés o en la resolución de la inflamación. La administración aguda de AGPI-n3 después de la injuria cerebral traumática puede mejorar los resultados neurológicos, mediante la disminución de la neuroinflamación y del estrés oxidativo, el soporte neurotrófico y la activación de las vías de supervivencia celular. A pesar de la abundante evidencia sobre el efecto neuroprotector en modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico (TEC), el papel de la administración de DHA y/o EPA en humanos sigue siendo incierto. Los resultados preclínicos y los informes de casos sobre el uso de ácidos grasos omega 3 en TEC parecen alentadores, pero es necesario contar con ensayos clínicos bien diseñados para poder determinar si la suplementación mejora los resultados después de la injuria cerebral.

Palabras clave: injuria cerebral traumática, ácidos grasos omega 3, estrés oxidativo, neuroinflamación, neuroprotección.

Abstract

Traumatic brain injury is characterized by axonal destruction, myelin degeneration, neuron cells death; revealed by neuroinflammation, overstimulation by toxicity and oxidative stress. Omega 3 fatty acids have a therapeutical effect due to their anti-inflammatory and cell protective qualities. Brain tissue is mainly made of fat, with a great concentration of arachidonic (AA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acids. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) are converted into eicosanoids and docosanoids when freed from the membranes. Arachidonic acid products have a pro-inflammatory action, while eicosapentaenoic (EPA) products are non-inflammatory. EPA and DHA may be metabolized to resolvins and protectins, which participate in the return of tissues to physiological conditions after stress or in the inflammation resolution process. Delivering Om-3 PUFA after traumatic brain injury may improve neurological results, by diminishing neuroinflammation and oxidative stress, as well as providing neurotrophic support and activation of cell survival pathways. Even though there is sufficient evidence to prove their neuroprotective effect on traumatic brain injury (TBI) with experimental models, the role of DHA and EPA in humans remains uncertain. So far preclinical results and case reports upon the use of Omega 3 fatty acids seem encouraging, but further research on the use of Om-3 PUFA for the treatment of TBI as well as well designed clinical trials are needed to determine whether supplementation improves results after brain injury.

Keywords: traumatic brain injury, fatty acids omega 3, oxidative stress, neuroinflammation, neuroprotection.

Introducción

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y α -linolénico (ALA, 18:3 n-3) son considerados esenciales, debido a que los seres humanos no pueden sintetizarlos y necesitan obtenerse a partir de la dieta (1). Una vez obtenidos de los alimentos, se pueden convertir en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) de 20 y 22 átomos de carbono, a través de elongasas y desaturasas $\Delta 6$ y $\Delta 5$ (1,2). A partir del LA se forma el AA (20:4n-6) y a partir del ALA el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y posteriormente se transforma en ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). Las dos rutas son independientes la una de la otra, sin embargo, ambas emplean las mismas enzimas, por lo que ambos compiten por las transformaciones (1,3). El rendimiento de la transformación de ALA en EPA y DHA es bajo, principalmente en el caso de DHA. El 0,2% de ALA se transforma en EPA y en DHA un 0,05% (4).

El LA, ALA y sus derivados de cadena larga, estructuralmente se localizan en los fosfolípidos de las membranas celulares (5), teniendo la capacidad de modificar la fluidez y el espesor de las mismas (1), siendo los AGPI-CL n3 los que aportan una fluidez óptima (5). El AA y EPA, por acción de fosfolipasa-A₂ son liberados de los fosfolípidos de las membranas celulares, y a través de la ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) son transformados en eicosanoides (1). El metabolismo del AA vía COX da origen a prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) de la serie 2. La prostaglandina E₂ (PGE₂), es un potente mediador de la inflamación, dolor, fiebre y del aumento de la permeabilidad vascular. La segunda vía del AA involucra a la 5-LOX, dando lugar a la formación de distintos leucotrienos (LT), entre los que se destacan el B₄, C₄ y D₄, los cuales son potentes agentes pro-inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular, la actividad de las células inmunes, y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias (6). El EPA también puede ser sustrato de la COX como de la 5-LOX dando lugar a PG de la serie 3, TX A₃ y a LT de la serie 5, los cuales son significativamente menos potentes en estimular la inflamación, la vasoconstricción y la agregación plaquetaria e incluso pueden antagonizar los efectos pro-inflamatorios de los eicosanoides derivados del AA (3,6). El EPA y

DHA pueden reducir la producción de citoquinas pro-inflamatorias, como la IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF- α . La producción de citoquinas inflamatorias está regulada por la disponibilidad de eicosanoides derivados del AA, lo cual puede ser modulado por la ingesta de AGPI-CL n3, los que incluso actúan a nivel génico, ya que la expresión de los genes para citoquinas y moléculas de adhesión celular se reduce en respuesta a la exposición a AGPI-CL n3. Además, los AGPI-CL n3 afectan directamente las vías de señalización intracelular asociadas con la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear κ B (NF- κ B) y los factores de proliferación peroxisomal (PPARs) que regulan la expresión de una serie de genes cuyos productos son pro-inflamatorios (6).

Recientemente, se conoce que los AGPI-CL n3 pueden ser metabolizados a resolvinas, protectinas y maresinas, quienes son mediadores especializados en resolver la inflamación. Las resolvinas (Rv) de la serie E derivan del EPA y las de la serie D del DHA por acción de la COX-2, las cuales inhiben la generación de citoquinas, el reclutamiento de leucocitos, la diapédesis leucocitaria y la formación del exudado. La RvE1 es capaz de reducir la migración transendotelial de los neutrófilos, la migración de las células dendríticas y la producción de IL-12. Posee potentes acciones reguladoras de la inflamación tisular y de la expresión génica proinflamatoria. La RvD1 tiene acciones antiinflamatorias y antifibróticas, capaz de detener la trans migración endotelial de los neutrófilos, la activación de los macrófagos e inhibe la producción de IL-1 β . Las protectinas son derivados del DHA de origen mayoritariamente cerebral y se forman a partir de la actividad enzimática de la 5-LOX, se caracterizan por reducir la expresión de citoquinas, inhibir el TNF- α y la producción de IL-1 β (7,8,9,10).

El papel de los ácidos grasos omega 3 en el cerebro

El cerebro es un tejido principalmente lipídico, un 60% de su peso seco está constituido por lípidos. Los dos AGPI-CL que se encuentran en mayor concentración son el AA y DHA, los cuales se localizan predominantemente esterificados en los fosfolípidos de las membranas neuronales (11). El

cerebro tiene una baja capacidad de biosíntesis de DHA a partir de su precursor ALA, con lo cual existiría una incapacidad metabólica para asegurar un aporte suficiente de DHA al cerebro si éste no es incorporado preformado (12). A su vez, el DHA neuronal influye en el contenido de los fosfolípidos de la membrana plasmática al aumentar la producción de fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, y promoviendo el crecimiento de neuritas durante el desarrollo y en la vida adulta (13).

El AA es liberado de las membranas en respuesta a la isquemia, excitotoxicidad e inflamación, mientras que la liberación de DHA está menos estudiada pero parece ocurrir tras la estimulación de receptores colinérgicos y serotoninérgicos, isquemia y en respuesta al ATP y la bradicinina. A diferencia de lo que sucede en otros tejidos, la expresión basal de la COX 2 es alta en las neuronas y facilita la conversión del AA a PGE₂, que es una molécula de potente señalización en el cerebro (14). Los mediadores derivados del DHA que se han identificado en el cerebro son la 17S-hidroxi-DHA (17-HDHA), neuroprotectina D1 (NPD1), resolvina D5 (RvD5), 14-HDHA y maresina 1 (MAR1) (15,16). Los tipos de células del cerebro involucradas en la síntesis de estos mediadores no han sido completamente dilucidados, pero las células gliales han demostrado producir NPD1 (8). Estudios en modelos celulares y animales señalan que la NPD1 tiene la capacidad de regular la neuroinflamación (9,10).

La dieta occidental actual es relativamente deficiente en AGPI n-3 y muy alta en n-6, lo que genera elevadas concentraciones en plasma y a nivel celular de los derivados del LA (1). La composición de AGPI de las células implicadas en la respuesta inflamatoria, como los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y microglia en el cerebro varía en respuesta a la fuente dietética, al igual que la producción de docosanoídeos como la NPD1 (13). Por lo que este desequilibrio se refleja directamente en la composición de los fosfolípidos de las membranas neuronales, favoreciendo a los procesos inflamatorios (17). Los fosfolípidos de la membrana sináptica están enriquecidos principalmente por DHA, por tanto, el aumento del contenido de DHA en la dieta puede ayudar a prevenir la pérdida de DHA de la membrana y reducir así el daño oxidativo de la misma (13).

En la injuria cerebral traumática se produce un proceso progresivo de destrucción axonal, desmielinización y muerte celular neuronal, no solo en el lugar del impacto, sino también en los alrededores del parénquima. Seguido a la lesión primaria, la cual suele estar presente al ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), acontece una fase de lesión secundaria, que se hace evidente horas o días después del trauma inicial, caracterizada por neuroinflamación, generación de radicales libres de oxígeno, toxicidad excitatoria, y estrés oxidativo (11). Aparecen complicaciones cerebrales (edema, hematoma, hidrocefalia, hipertensión endocraneal, convulsiones); pero también ocurren alteraciones sistémicas (hipotensión-hipertensión, hipoxia, hiperglucemia, hipoosmolaridad, trastornos hidroelectrolíticos, acidosis) que agravan aún más la evolución y el pronóstico (18).

El paciente con traumatismo craneoencefálico (TEC) grave (Glasgow \leq 8) presenta un estado de hipermetabolismo e hipermetabolismo, con gran producción de citoquinas, hormonas contrarreguladoras (cortisol, glucagón, norepinefrina), y otras hormonas de estrés (cortisol, prolactina, hormona del crecimiento). El grado de hipermetabolismo parece ser proporcional a la gravedad de la lesión cerebral. Aparece una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, con neoglucogénesis y resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperglucemia; aumento de lipólisis, y alteración del metabolismo proteico caracterizado por un gran catabolismo de la proteína corporal, predominantemente a nivel del músculo, con balance negativo de nitrógeno. Este estado hipermetabólico puede llevar a una situación de desnutrición, complicando la evolución del paciente y empeorando el pronóstico (19).

Algunos estudios sugieren que la suplementación con ácidos grasos omega 3, puede tener un valor potencial en el tratamiento de los pacientes con TEC, debido a la disminución de la producción de eicosanoídeos proinflamatorios derivados del ácido araquidónico (AA), mediante la inhibición competitiva sobre las desaturasas, ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Además de regular varios procesos dentro del cerebro, como la neurotransmisión, supervivencia neuronal, neurogénesis y neuroinflamación (11).

Por lo tanto, el objetivo de la presente actualización bibliográfica fue analizar los estudios publicados sobre el rol de los ácidos grasos omega 3 como herramienta terapéutica en el traumatismo craneoencefálico.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos electrónicas, MEDLINE, EMBASE y LILACS, en el periodo comprendido del año 2010 a 2015, que respondieran a las palabras clave: injuria cerebral traumática, ácidos grasos omega 3, estrés oxidativo, neuroinflamación, neuroprotección.

Resultados

El TEC causa degradación de los fosfolípidos de la membrana, alterando las funciones de la misma y contribuyendo a la injuria neuronal secundaria (13). Luego de la lesión, se observa una intensa activación de la fosfolipasa A_2 , la cual se ve reflejada en la liberación de ácidos grasos al líquido cefalorraquídeo (20).

La administración aguda de AGPI-n3 después de una lesión cerebral traumática y la exposición alimentaria antes o después puede mejorar los resultados neurológicos. Los mecanismos implicados incluyen la disminución de la neuroinflamación y del estrés oxidativo, el soporte neurotrófico y la activación de las vías de supervivencia celular (20). El DHA, en particular, promueve la neurogénesis, el desarrollo de neuritas, migración celular neuronal y sinaptogénesis (21,22,23).

Múltiples estudios preclínicos sugieren que la suplementación con DHA y/o EPA puede tener potenciales beneficios neuroprotectores. La suplementación con AGPI n-3 en modelos experimentales de TEC leve, reduce el grado de daño neuronal y axonal, la inflamación y apoptosis. La lesión cerebral traumática leve presenta como consecuencia alteraciones en la memoria y en la orientación y puede estar acompañada por pérdida de la conciencia. Los síntomas a corto plazo incluyen dolor de cabeza, deterioro cognitivo, irritabilidad y trastornos del sueño, que se resuelven en 7-10 días, pero la presencia de una función neurometabólica anormal puede persistir hasta 4 semanas después. Los AGPI n-3 pueden facilitar la recuperación del

deterioro cognitivo, tanto cuando son administrados antes o después de la lesión. El contenido de DHA del cerebro se reduce después de la injuria, lo que sugiere que puede haber una exigencia elevada de DHA durante la recuperación (24).

Wu *et al*, demostraron que la suplementación con DHA aumenta el contenido de DHA en el cerebro de ratas con TEC, ayuda a preservar la fluidez y la integridad de la membrana y mejora la función cognitiva (25), además de normalizar los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (26). El mismo grupo de investigadores, suplementaron la dieta de ratas adultas con aceite de pescado durante 4 semanas previo al TEC leve y durante 1 semana después, observando reducción del estrés oxidativo y la capacidad de los AGPI-n3 en contrarrestar el deterioro en el aprendizaje inducido por la lesión. Las dietas altas en grasas saturadas y en sacarosa, con similitudes a la dieta occidental actual, agravaron la lesión cerebral (27,28). Mills *et al*, informaron reducción de los niveles de la proteína precursora de β -amiloide, un marcador de lesión axonal, después de 1 mes de suplementación con DHA en ratas con TEC (29,30). Disminución de lesiones axonales y de marcadores de apoptosis, así como mejora de la memoria también se han documentado en ratas con lesión cerebral traumática cuando se administra DHA profilácticamente (31).

A pesar de la evidencia que apoya el efecto neuroprotector en modelos experimentales, el papel de la administración de DHA y/o EPA en la dieta o mediante suplementos en lesiones neurológicas humanas sigue siendo incierto. Hasta la fecha, no hay ensayos clínicos que evalúen los efectos de la suplementación en el tratamiento o en la prevención de los efectos deletéreos en TEC, disponiendo solo de informes de casos. Roberts *et al*, administraron altas dosis de omega 3 (16,2 g/d: 10,8 g de EPA + 5,4 g de DHA), adicionados a la nutrición enteral, a partir del día 8 de la internación, al único sobreviviente de la explosión de la mina Sago de carbón en Virginia Occidental, que presentaba TEC grave (Glasgow 7). A las 3 semanas el paciente recuperó el nivel de conciencia y continuó recibiendo la suplementación durante dos meses, mientras se encontraba en rehabilitación. A los 3 meses, fue dado de alta y 6 años después se encontró funcionalmente normal (32). Otro grupo de

investigadores, de igual manera trataron con altas dosis de ácidos grasos omega 3 a un paciente con TEC grave a partir del día 10. Administraron 30 ml por día, dividido en 2 tomas, aportando 9,7 g de EPA y 6,7 g de DHA (19,2 g/d de omega 3) por gastrostoma. La suplementación se mantuvo durante más de un año sin efectos adversos. Los autores concluyeron que la administración agresiva de omega 3 permite optimizar el estado nutricional de estos ácidos grasos y aporta el sustrato necesario para la reparación cerebral. Además, sugieren que la administración temprana, incluso en el servicio de emergencias, tiene el potencial de mejorar los resultados en estos pacientes (17). Matthews *et al*, publicaron una serie de casos de 3 pacientes con TEC grave que fueron tratados agresivamente con una combinación de vitamina D3, progesterona, ácidos grasos omega 3 (2 g/d) y glutamina mediante sonda nasogástrica desde el ingreso a UCI y luego vía oral durante seis semanas. Los resultados primarios fueron la tasa de mortalidad y la recuperación del nivel de conciencia. Los tres pacientes sobrevivieron a la lesión cerebral traumática severa y su Glasgow fue de 15. Luego de seis meses de seguimiento, los pacientes recuperaron la memoria a corto plazo, la cual habían perdido previamente (33). Un estudio realizado por Kotani *et al*, evaluó la suplementación vía oral con 240 mg de AA y DHA, durante 90 días en pacientes con historia de más de 5 años de lesión cerebral orgánica, en los cuales se incluyeron pacientes con TEC. Observaron una mejora significativa en las puntuaciones de memoria y en la atención inmediata en pacientes con deterioro cognitivo leve, además de presentar mejoría en la memoria inmediata y retardada (34).

Los informes de casos presentados utilizaron dosis altas de omega 3, siendo superiores a los 3 g/d de EPA y DHA, rango de seguridad considerado por la FDA (13). La mayoría de los estudios clínicos de suplementación con DHA utilizaron dosis de 2,6 g/d y no se han observado efectos adversos con dosis de 1 a 7,5 g/d (35). Sin embargo, se han descrito efectos potencialmente adversos debido al efecto antitrombótico que poseen los AGPI n3, pudiendo aumentar el riesgo de ACV hemorrágico. Los resultados clínicos sugieren que dosis de hasta 6 g/d de DHA no tienen efectos nocivos sobre la agregación plaquetaria u otros parámetros de la coagulación en personas sanas. No obstante,

puede ser prudente interrumpir la administración de suplementos de altas dosis de omega 3 en los pacientes con TEC que presentan politraumatismos, como en el caso de hemorragia aguda o bien alto riesgo de ACV hemorrágico (13). Por tanto, a la fecha, no está establecida la dosis efectiva de los ácidos grasos omega 3 para los pacientes con TEC.

Respecto a la vía de administración, cuando los ácidos grasos omega 3 son ingeridos por vía oral/ enteral, los efectos no son evidentes durante días o semanas debido a su lenta incorporación a las membranas celulares, por lo tanto, el inicio de la administración vía enteral después del TEC, puede no tener beneficios inmediatos (36). Inicialmente, la intervención más adecuada es la intravenosa, mientras que su aporte vía oral de manera sostenida puede favorecer la reparación y recuperación posterior (11).

Conclusión

Los ácidos grasos omega 3 pueden reducir el estrés oxidativo y la neuroinflamación, reparar el daño celular y mitigar la activación de los procesos apoptóticos post TEC. Es posible que la administración inmediatamente después de la lesión en combinación con un consumo prolongado durante el periodo de rehabilitación tenga un potencial terapéutico importante. Aunque, es incierto el momento óptimo para su suplementación, duración de la misma y dosis adecuada.

No obstante, a pesar que los resultados preclínicos y los informes de casos parecen alentadores, es necesario contar con ensayos clínicos, randomizados y controlados, para determinar si la suplementación con omega 3 puede mejorar los resultados después del TEC. Las guías actuales de tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con TEC no hacen referencia al uso de los ácidos grasos omega 3 sino a las fórmulas inmunomoduladoras adicionadas con omega 3 entre otros nutrientes. En la población pediátrica afirman que no hay evidencia que el uso de fórmulas con inmunonutrientes mejoren los resultados clínicos (37,38).

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. Fernando Lipovetsky por la lectura crítica de este material y sus valiosos aportes.

Referencias bibliográficas

1. FAO/WHO: Fats and fatty acids in human nutrition: report of a joint expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome, FAO, 2010.
2. Gil Hernández A, Sánchez de Medina Contreras F. Estructura, funciones y metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados. En Gil A, Serra L. Libro blanco de los omega 3. 2ª ed. Madrid, Médica Panamericana; 2013. p. 33-55.
3. Ratnayake WM, Galli C. Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. *Ann Nutr Metab* 2009; 55:8-43.
4. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res.* 2001;42(8):1257-65.
5. Valenzuela BR, Morales IG, González AM, Morales PJ, Sanhueza CJ, Valenzuela BA. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3 y enfermedad cardiovascular. *Rev. chil. nutr.* 2014; 41:319-327.
6. Valenzuela BR, Tapia OG, González EM, Valenzuela BA. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. chil. nutr.* 2011; 38:356-367.
7. Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev.* 2011; 12:5922-43.
8. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J. Biol. Chem.* 2013; 278:14677-14687.
9. Serhan CN. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature.* 2014; 510(7503): 92-101.
10. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75(3):645-62.
11. Hasadsri L, Wang BH, Lee JV, Erdman JW, Llano DA, Barbey AK, et al. Omega-3 Fatty acids as a putative treatment for traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013; 30:897-906.
12. Valenzuela BR, Morales PJ, Sanhueza CJ, Valenzuela BA. Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral. *Rev. chil. nutr.* 2013; 40: 383-390.
13. Scrimgeour AG, Condlin ML. Nutritional Treatment for Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2014; 31:989-99.
14. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15:771-85.
15. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014; 510:92-101.
16. Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, Mount HT, Kang JX, Greenwood CE, et al. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J. Neurochem.* 2013; 127:378-393.
17. Lewis M, Ghassemi P, Hibbeln J. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in severe head trauma. *Am J Emerg Med.* 2013; 31:273.e5-273.e8.
18. Sánchez Álvarez C, Vigil Velis M, Barraza Aguirre E, Hernández Serrano JM, Martínez-Lozano Aranaga F. Soporte nutricional en el paciente neurocrítico. *Nutr Hosp.* 2014; 29:22-31.
19. Vizzini A, Aranda-Michel J. Nutritional support in head injury. *Nutrition* 2011; 27: 129-32.
20. Michael-Titus AT, Priestley JV. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: from neuroprotection to neuroplasticity? *Trends Neurosci.* 2014; 37:30-8.
21. Kim HY, Akbar M, Lau A, Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J Biol Chem* 2000; 275:35215-23.
22. Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience* 2006; 139:991-7.
23. Cao D, Kevala K, Kim J, et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem* 2009; 111:510-21.
24. Barrett EC, McBurney MI, Ciappio ED. ω -3 fatty acid supplementation as a potential therapeutic aid for the recovery from mild traumatic brain injury/concussion. *Adv Nutr.* 2014; 5:268-77
25. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The salutary effects of DHA dietary supplementation on cognition, neuroplasticity, and membrane homeostasis after brain trauma. *J. Neurotrauma.* 2011;28: 2113-22.
26. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary ω -3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma.* 2004; 21:1457-67.
27. Wu A, Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. A saturated fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 2003; 119:365-75.
28. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Omega-3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2007; 24:1587-95.
29. Mills JD, Bailes JE, Sedney CL, Hutchins H, Sears B. Omega-3 fatty acid supplementation and reduction of traumatic axonal injury in a rodent head injury model. *J Neurosurg.* 2011; 114:77-84.
30. Mills JD, Hadley K, Bailes JE. Dietary supplementation with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2011; 68:474-81.
31. Bailes JE, Mills JD. Docosahexaenoic acid (DHA) reduces traumatic axonal injury in a rodent head injury model. *J Neurotrauma.* 2010; 27:1617-24.
32. Sears B, Bailes J, Asselin B. Therapeutic uses of high-dose omega-3 fatty acids to treat comatose patients with severe brain injury. *PharmaNutrition.* 2013; 1:86-89.
33. Matthews LR, Danner OK, Ahmed YA, Dennis-Griggs DM, Frederick A, Clark C, et al. Combination therapy with vitamin D3, progesterone, omega-3 fatty acids, and glutamine reverses coma and improves clinical outcomes in patients with severe traumatic brain injuries: a case series. *IJCRI* 2013; 4:143-149.
34. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 2006; 56:159-64.
35. Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009; 81:125-32.
36. Food and Nutrition Board. Nutrition and Traumatic Brain Injury - Improving Acute and Subacute Health Outcomes in Military Personnel. National Academies Press: Washington, D.C. 2011.
37. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd Edition. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl 1):S1-106.
38. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents-second edition. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13 (Suppl 1):S1-82.