

Annales Nestlé

El papel del ácido docosahexaenoico en los primeros 1 000 días

Editores:
Maria Makrides y
Jatinder Bhatia

KARGER

Nestlé
Nutrition Institute



El papel del ácido docosahexaenoico en los primeros 1 000 días

Editores

Maria Makrides, Adelaida, S.A.

Jatinder Bhatia, Augusta, Ga.

Consejo Editorial

Jatinder Bhatia, Augusta, Ga.

Carlos Lifschitz, Buenos Aires

Maria Makrides, Adelaide, S.A.

Etienne Nel, Cape Town

Frank M. Ruemmele, Paris

Hania Szajewska, Varsovia

Reimpresión de *Annals of Nutrition and Metabolism* Vol. 69, Suppl. 1, 2016

Nota del Patrocinador

Esta publicación fue auspiciada por un fondo educativo sin restricciones del Nestlé Nutrition Institute. El instituto es una asociación no lucrativa, que fue creada para proporcionar lo último en información médica y científica a los profesionales de la salud en el campo de la nutrición pediátrica y del adulto y trastornos relacionados (disponible en www.nestlenutrition-institute.org).

Se libera a los patrocinadores de cualquier responsabilidad en relación con el contenido de los artículos.

Declaración de Conflictos de Interés de los Editores Invitados

Maria Makrides posee fondos de investigación activos de los NHMRC (1035530, 1048493, 1050468 y 1061704) relacionados con el DHA y los desenlaces en el embarazo y neonatales.

Jatinder Bhatia no declara conflictos de interés.

S. Karger
Medical and Scientific Publishers
Basel • Freiburg • Paris • London •
New York • Chennai • New Delhi •
Bangkok • Beijing • Shanghai • Tokyo •
Kuala Lumpur • Singapore • Sydney

Deslinde de responsabilidad

S. Karger AG no se hace responsable por errores u omisiones, o por cualquier consecuencia derivada del uso de la información aquí contenida.

Dosis de medicamentos

Los autores han realizado todos los esfuerzos posibles para asegurar que la selección de medicamentos y dosis mencionadas en el texto vayan de acuerdo con las recomendaciones actuales de práctica médica al momento de la publicación del mismo. Sin embargo, considerando las investigaciones actuales, los cambios en las regulaciones gubernamentales, y el constante flujo de información en relación con la terapia farmacológica y las reacciones medicamentosas, se insta al lector a revisar las etiquetas de los medicamentos en busca de cualquier cambio en cuanto a las indicaciones y dosis, y de advertencias adicionales. Esto es de particular importancia cuando el agente recomendado es un medicamento nuevo y/o que se utiliza con poca frecuencia.

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser traducida a otros idiomas, reproducida o utilizada en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones, microcopias, o por cualquier dispositivo de almacenamiento de información sin el consentimiento expreso de quien publica la obra.

© Copyright 2016 by Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG
P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland)

KARGER

E-Mail karger@karger.ch

Contenido

5 Editorial

Makrides, M. (Adelaide, S.A.); Bhatia, J. (Augusta, Ga.)

El papel del DHA en los primeros 1 000 días

7 Enfoque en: Ácido docosahexaenoico

8 Ácido Docosahexaenoico

Calder, P.C. (Southampton)

22 Enfoque en: Ácido docosahexaenoico y desenlaces en el neurodesarrollo en lactantes de término

23 Ácido docosahexaenoico y desenlaces en el neurodesarrollo en lactantes de término

Meldrum, S.; Simmer, K. (Subiaco, W.A.)

29 Enfoque en: ácido docosahexaenoico y nacimiento prematuro

30 Ácido docosahexaenoico y nacimiento prematuro

Makrides, M.; Best, K. (Adelaide, S.A.)

35 Enfoque en: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de lactantes prematuros

36 Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de lactantes prematuros

Lapillonne, A. (Paris/Houston, Tex.); Moltu, S.J. (Oslo)

Los artículos arriba mencionados fueron publicados originalmente como una edición complementaria de *Annals of Nutrition and Metabolism* y se reproducen aquí con autorización.

Declaración de políticas

El Nestlé Nutrition Institute fue creado para brindarles a los profesionales de la salud información actualizada sobre nutrición y trastornos relacionados con la nutrición, a fin de permitirles mejorar la atención del paciente con base en los avances científicos más recientes.

Uno de los principales pilares del Nestlé Nutrition Institute es Annales Nestlé, una revista de pediatría que se ha publicado en forma regular desde 1942. Contiene artículos de revisión sobre práctica clínica e investigación en todos los frentes de la pediatría, con un enfoque en la nutrición.

Annales Nestlé se compone de 3 números por año, y con un tiraje de alrededor de 50 000 copias por número, es una de las revistas de pediatría más leídas en el mundo.

Annales Nestlé es editada por un consejo editorial independiente conformado por líderes de opinión en investigación pediátrica, garantizando por lo tanto la imparcialidad médica y científica de la revista, y de ahí el alto nivel de respeto y aprecio entre los círculos médico y científico. El consejo editorial establece la política editorial, identifica los temas a abordar, selecciona a los autores y se encarga del proceso de revisión de cada publicación.

Desde 2011, *Annales Nestlé* se publica como suplemento de *Annals of Nutrition and Metabolism* y se puede acceder a él en línea a través de PubMed.

Nos complace ofrecerle nuestro diseño innovador, el cual es resultado de la cooperación creativa y efectiva con **Karger Publishers, Suiza**.

Natalia Wagemans, MD
Directora de
Nestlé Nutrition Institute
Vevey (Suiza)

Editorial

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) Omega-3 (n-3), incluyendo al ácido eicosahexaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA), son grasas de la dieta relacionadas con beneficios en la salud durante la vida de un individuo. Estos beneficios incluyen un papel en los procesos antiinflamatorios, viscosidad de las membranas celulares, desarrollo fetal, y un envejecimiento saludable. Dado que el DHA es un componente clave de todas las membranas celulares, y abunda en el cerebro y la retina, mucha de la investigación se ha enfocado en el periodo perinatal y en los primeros 1 000 días de vida. Existe literatura que resalta la importancia crítica de un crecimiento y desarrollo saludables en los primeros 1 000 días de vida en relación con la morbilidad y mortalidad. Este periodo de crecimiento puede también ser crítico para el desarrollo del cerebro y el desenlace neurocognitivo. Para las mujeres y niños, la ingesta óptima de DHA y una dieta saludable adecuada pueden mejorar la salud humana en general, así como disminuir la morbilidad y mortalidad por varias enfermedades neonatales. Se describen las fuentes de DHA en la dieta humana, su presencia en la leche materna, así como sus altas concentraciones en el ojo y el cerebro humanos. Más aún, se discute la importancia de mantener una concentración apropiada de DHA durante el embarazo, la lactancia y los primeros 1 000 días, ya que un aporte insuficiente de DHA puede tener impacto sobre el desarrollo y desempeño mental y visual.

En este número de *Annals of Nutrition and Metabolism*, se discute la importancia de, y la información actual acerca del

DHA y el EPA en relación con el embarazo y los desenlaces del mismo, así como en relación con la reducción en la incidencia de nacimiento pretérmino y comorbilidades asociadas. También se presentan los posibles beneficios en lactantes de término y la evidencia que apoya o refuta la necesidad de DHA.

En el primer artículo, Philip Calder discute de forma elegante la rápida acumulación de DHA y ácido araquidónico (AA) durante el último trimestre del embarazo, lo que se corresponde con el periodo de crecimiento rápido y desarrollo del cerebro. El DHA comprende hasta 30 a 50% de las membranas plasmáticas neuronales por peso. También resalta la importancia de considerar la acumulación de DHA en órganos diferentes al cerebro, así como la acumulación de los otros AGPI-CL al momento de determinar los requerimientos óptimos. Los lactantes prematuros, aunque tienen la capacidad de convertir el ácido α -linoleico a DHA y EPA, no pueden cumplir con los requerimientos basados en las tasas de acumulación fetal, y el manejo nutricional actual conduce a un déficit temprano de DHA. A su vez, la depleción de DHA puede conducir a una reducción en la función visual y el desempeño cognitivo, los cuales pueden mejorar mediante los suplementos de DHA y AA. El Dr. Calder también discute los mecanismos de acción del DHA, y que el DHA es un sustrato para la biosíntesis de mediadores bioactivos. Dado que un menor contenido de DHA en el cerebro y el ojo está ligado a un desarrollo cognitivo y función visual más deficientes, es vital que las mujeres embarazadas y lactando, así como los lactantes, consuman suficiente DHA preformado

para apoyar el desarrollo y función cerebral y visual. El DHA afecta la fisiología de las células y los tejidos; los efectos incluyen alteraciones en la estructura y función de las membranas, señalización celular, y producción de mediadores lipídicos. Adicionalmente, el DHA reduce la inflamación, mejora la función inmunológica, y a través de esto, puede tener efectos positivos, incluyendo reducción en el riesgo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Makrides y Best presentan la evidencia disponible y discuten la relación entre la suplementación prenatal con AGPICL n-3 durante el embarazo y la incidencia de parto pretérmino. La importancia de esto es el hecho de que los nacimientos prematuros representan casi 85% de todas las complicaciones perinatales, incluyendo la muerte, y que aproximadamente 50% de todos los nacimientos prematuros no tienen una causa clara, y no hay estrategias efectivas de prevención primaria para evitar el parto prematuro. Discuten datos epidemiológicos y evidencia de estudios clínicos aleatorizados para apoyar un efecto del aumento de la ingesta de AGPICL n-3 durante el embarazo sobre la duración de la gestación. Los autores nuevamente destacan el hecho de que el periodo prenatal es un momento de alto riesgo para la deficiencia de AGPICL n-3, y que la OMS recomienda una ingesta de 300 mg/día de estos ácidos grasos durante el embarazo. Sin embargo, las mujeres de muchos países de bajos, medianos y altos ingresos no alcanzan esta cantidad, con la excepción de aquellas que viven en países con costa. Aunque los alimentos marinos son fuentes ricas de AGPICL n-3, las advertencias contra el consumo de ciertas especies marinas pueden haber reducido el consumo de pescado en general, y por lo tanto, la ingesta de AGPICL. Esto puede estar asociado con el aumento en la tasa de nacimientos prematuros. La evidencia actual demuestra de forma consistente que la suplementación con AGPICL n-3 durante el embarazo aumenta la duración promedio de la gestación y produce una reducción significativa en la tasa de nacimientos prematuros. Las inconsistencias entre las observaciones epidemiológicas y los estudios aleatorizados controlados pueden no sorprender, ya que los estudios observacionales están seguramente basados en la exposición durante toda la vida, en comparación con un periodo definido de suplementación en los estudios controlados aleatorizados.

Meldrum y Simmer resaltan la transferencia placentaria de estos ácidos grasos durante la gestación, y destacan que las dietas, al ser insuficientes, particularmente en los países occidentales, durante el embarazo y la lactancia, pueden no cumplir con los altos requerimientos del feto, y que los países que muestran típicamente niveles bajos de DHA en la leche materna incluyen a los Estados Unidos (0.2%), Canadá (0.14%), y Australia (0.25%). Discuten las asociaciones entre el DHA materno y el neurodesarrollo del lactante, la suplementación materna con AGPICL y el neurodesarrollo del lactante, y la suplementación durante la lactancia y el neurodesarrollo. Por último, se discute la suplementación de los lactantes de término, ya sea a través de fórmulas o suplementación directa, y sus

efectos sobre el neurodesarrollo. Los autores concluyen que no hay evidencia definitiva de que la suplementación con DHA en el embarazo, la lactancia o la infancia mejoren el neurodesarrollo de los lactantes de término saludables, y enfatizan la necesidad de estudios más grandes para identificar factores maternos, sexo del lactante, y la dosis óptima para la suplementación a fin de proporcionar certeza para futuras recomendaciones.

Por último, Lapillonne y Moltu discuten estudios que demuestran que mayores cantidades de DHA de las que se administran actualmente de rutina se asocian con mejores desenlaces neurológicos. Estudios en lactantes prematuros indican posibles beneficios en cuanto al desarrollo retiniano y cognitivo, como lo sugiere una mayor sensibilidad retiniana a la fotoestimulación, una agudeza visual más madura, y resultados globales en cuanto al neurodesarrollo a corto plazo a los 6 a 18 meses después de la suplementación con DHA en lactantes prematuros. Estos estudios están confundidos por la variabilidad en cuanto a los diseños de los estudios y las cantidades de suplemento de DHA, ya que en algunos estudios las cantidades se eligieron para producir las mismas concentraciones de DHA y AA que en la leche materna humana de término, las cuales pueden ser más bajas que la tasa de acumulación *in utero*. La ventaja temprana sobre el desarrollo neurológico hasta los 2 años de vida no parece persistir hasta la niñez. Sin embargo, como mencionan los autores, “esto no significa que la suplementación con cantidades adecuadas de AGPICL durante el periodo perinatal no sea necesaria”. También citan estudios que demuestran la evidencia cada vez mayor de que, además del efecto sobre el crecimiento, la suplementación con AGPICL n-3 puede atenuar las respuestas inmunológica e inflamatoria, reduciendo muchas de las comorbilidades observadas en los lactantes prematuros.

En resumen, los AGPICL n-3 y su papel en la salud y la enfermedad continúan evolucionando. Aunque la evidencia existente sobre su papel en el espectro total de los primeros 1 000 días es contradictoria, se debe resaltar la importancia de una dieta saludable que incluya cantidades óptimas de estos ácidos grasos. Las cantidades variables de suplemento de AGPICL en los estudios clínicos, los diferentes diseños clínicos, y la selección de los sujetos da como resultado metanálisis con resultados contradictorios. Los estudios observacionales, que también pueden resaltar hábitos saludables durante la vida, demuestran beneficios positivos con los AGPICL. Los estudios futuros necesitan estar dirigidos a la definición de subgrupos de poblaciones que puedan obtener los mayores beneficios, y buscar al mismo tiempo datos epigenéticos que demuestren los múltiples beneficios de los AGPICL en la dieta humana para mejorar los desenlaces en el embarazo, el neurodesarrollo del lactante, y las consecuencias a largo plazo sobre la salud.

Queremos agradecer a Natalia Wagemans y a José M. Saavedra por su apoyo, así como a Angela Hefti por su apoyo editorial.

Jatinder Bhatia y Maria Makrides



El contenido de DHA de una membrana celular puede tener una influencia significativa sobre la conducta y la respuesta celular a las señales

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):8–21

Ácido Docosahexaenoico

por Philip C. Calder

Puntos clave

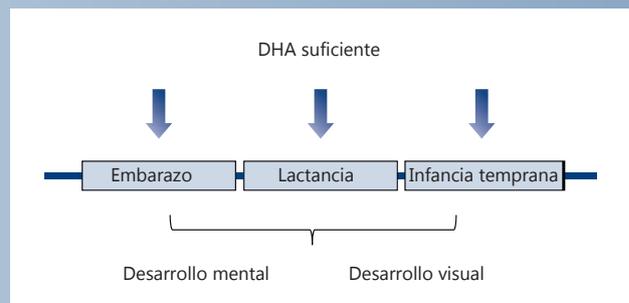
El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 (n-3), es un componente indispensable de las estructuras lipídicas. El DHA juega papeles importantes en todo el cuerpo, y es esencial para mantener la estructura y función del cerebro y el ojo. El desarrollo fetal y la infancia temprana son ventanas clave durante las cuales se requieren niveles de DHA suficientes para un desarrollo y desempeño mental y visual óptimos en etapas posteriores de la vida.

Conocimiento actual

La capacidad de los humanos para sintetizar DHA a partir de ácidos grasos esenciales es limitada; la principal fuente de DHA se deriva de la dieta. Transportado en la sangre como componente de las lipoproteínas, el DHA puede almacenarse en el tejido adiposo. En comparación con otros tejidos del cuerpo, el ojo y el cerebro contienen una alta proporción de DHA. Debido a su composición altamente insaturada, el DHA adopta una conformación tridimensional diferente de la de otros ácidos grasos en las membranas celulares. En los bastones de los fotorreceptores de la retina, por ejemplo, el DHA en la membrana permite el cambio conformacional desencadenado por una señal de luz. Además de sus efectos en el ojo y el cerebro, el DHA también reduce la inflamación, mejora la función inmunológica, y optimiza el metabolismo celular.

Implicaciones prácticas

Los fosfolípidos en el plasma materno son una fuente importante de DHA para el feto. De hecho, el DHA se concentra altamente en la circulación y los tejidos fetales a través del proceso de biomagnificación. El DHA se encuentra de



El embarazo, la lactancia y la infancia temprana son ventanas críticas en el desarrollo que requieren niveles suficientes de DHA.

forma natural en la leche materna. El contenido de DHA de la leche materna puede incrementarse mediante el consumo materno de alimentos ricos en DHA, como pescado, huevos, aceite de pescado, o aceite rico en DHA. Un consumo más alto de DHA por las mujeres lactando resulta en aumento de la concentración de DHA en la leche materna, lo que mejora el nivel de DHA en el lactante. Por lo tanto, asegurar una ingesta suficiente de DHA en la dieta de las mujeres embarazadas es clave para un desarrollo fetal óptimo.

Lectura recomendada

Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC: Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc* 2008;67:19–27

Ácido docosahexaenoico

Philip C. Calder

Facultad de Medicina, Universidad de Southampton, y Centro de Investigación Biomédica NIHR de Southampton, Fondo de la Fundación NHS del Hospital Universitario de Southampton y Universidad de Southampton, Southampton, Reino Unido

Mensajes clave

- El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 bioactivo que tiene influencia sobre la estructura y función de la membrana, la señalización celular y los mecanismos de comunicación, expresión genética y producción de mediadores lipídicos.
- El DHA se encuentra en concentraciones altas en el cerebro y el ojo humanos, donde está ligado a un mejor desarrollo y función.
- El mantenimiento de la concentración de DHA es importante durante toda la vida, pero el embarazo, la lactancia y la infancia temprana son periodos vulnerables, donde un aporte insuficiente de DHA puede tener impacto sobre el desarrollo y desempeño mental y visual.

Palabras clave

Ácido docosahexaenoico · Pescado · Aceite de pescado · Omega-3 · Embarazo · Lactancia · Curso de vida

Resumen

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 (n-3). Posee una estructura que le proporciona propiedades físicas y funcionales únicas. El DHA está metabólicamente relacionado con otros ácidos grasos n-3: puede sintetizarse a partir del ácido graso esencial vegetal α -linolénico (ALA). Sin embargo, esta vía no parece ser muy eficiente en muchos individuos, aunque la

conversión de ALA a DHA es mucho mejor en las mujeres jóvenes en comparación con los hombres jóvenes. Más aún, los lactantes pequeños pueden convertir de forma más eficiente el ALA a DHA en comparación con muchos adultos, aunque la tasa de conversión es variable entre los lactantes. Se han identificado muchos factores que afectan la tasa de conversión. Una mala conversión implica que se debe consumir DHA preformado. El DHA se encuentra en cantidades bastante altas en los alimentos marinos, especialmente los pescados grasos, y en varias formas de suplementos n-3. La cantidad de DHA en los alimentos marinos y los suplementos es variable. La leche materna contiene DHA. El DHA se encuentra en forma esterificada en complejos lipídicos dentro del torrente sanguíneo, en los depósitos adiposos y en las membranas celulares. Su concentración en diferentes compartimentos varía enormemente. El cerebro y el ojo tienen un alto contenido de DHA en comparación con otros órganos. La concentración de DHA es especialmente alta en la materia gris del cerebro y en los segmentos externos de los bastones de la retina. En el cerebro, el DHA está involucrado en la señalización neuronal, en tanto que en el ojo está involucrado en la calidad de la visión. El DHA se acumula en el cerebro y el ojo en la etapa tardía del embarazo y la infancia temprana. Un menor contenido de DHA está ligado a un desarrollo cognitivo y función visual más deficientes. El DHA afecta la fisiología y función de las células y tejidos a través de varios mecanismos, incluyendo alteraciones en la estructura y función de la membrana, la función de las proteínas de la membrana, la señalización celular y la producción de mediadores lipídicos.

© 2016 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso de cadena larga omega-2 (n-3) altamente insaturado (ver Apéndice). Tiene 22 carbonos en su cadena acilo, que incluye 6 dobles enlaces. Químicamente puede describirse como ácido todo-*cis*- 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, donde los números 4, 7, 10, 13, 16 y 19 se refieren a los átomos de carbono en la cadena acilo que tienen dobles enlaces cuando el carboxilo o carbono α se cuenta como número 1 (fig. 1). El DHA se muestra en la nomenclatura común de los ácidos grasos como 22:6 ω -3 o 22:6n-3, donde ω -3 (o n-3) indica la posición del primer doble enlace en la cadena acilo, en este caso contando el metilo o carbono ω como número 1 (fig. 1). El nombre común para el DHA, que rara vez se utiliza, es ácido cervónico. Las cadenas acilo sin dobles enlaces, como en los ácidos grasos saturados, son rectas y están fuertemente unidas. La introducción de un doble enlace *cis* en una cadena acilo genera una "curvatura" en la cadena, haciendo que sea más difícil que esas cadenas se unan juntas y reduciendo su punto de derretimiento. Dado que la cadena acilo del DHA contiene 6 dobles enlaces *cis*, está bastante torcida (fig. 1), lo que le confiere propiedades físicas únicas y resulta en un punto de derretimiento muy bajo (-44°C). El DHA está metabólicamente relacionado con otros ácidos grasos n-3. Puede sintetizarse a partir del ácido α -linolénico vegetal (ALA; 18:3n-3) u obtenerse directamente de la dieta. Al igual que otros ácidos grasos, el DHA se encuentra más comúnmente unido a través de su grupo carboxilo con otra estructura lipídica más compleja, como un triglicérido, fosfolípido, o éster de colesterol. Aquí se describirán la vía de biosíntesis del DHA, las fuentes de DHA en la dieta, y el estatus (p. ej. concentración) de DHA en diferentes sitios en el

cuerpo humano, así como la respuesta de dichos sitios a un aumento en la ingesta de DHA, y algunas acciones del DHA a nivel molecular y celular. El DHA juega papeles vitales en la estructura y función del cerebro y el ojo, y es esencial un aporte apropiado durante la vida fetal y la infancia temprana a fin de asegurar un desarrollo óptimo.

Biosíntesis del DHA

El ALA es un ácido graso esencial. Es sintetizado por las plantas y muchos organismos inferiores, y se encuentra en la dieta humana principalmente como componente de las hojas verdes, algunas nueces, semillas y aceites vegetales, y los alimentos que están hechos de, o que contienen estos ingredientes. Existe una vía metabólica que vincula al ALA con el DHA (fig. 2). Esta vía involucra una serie de reacciones de elongación y desaturación catalizadas por enzimas. Las enzimas de elongación, llamadas elongasas, añaden pares de átomos de carbono en la cadena acilo creciente, en este caso convirtiendo un ácido graso de 18 carbonos en uno de 22 carbonos, en tanto que las enzimas desaturasas insertan dobles enlaces en la cadena acilo, en este caso convirtiendo un ácido graso con 3 dobles enlaces en su cadena acilo en uno con 6 dobles enlaces. Estas reacciones se presentan predominantemente dentro del retículo endoplásmico. Se piensa que la vía ocurre principalmente en el hígado, pero existe evidencia de que otros tejidos, incluyendo el cerebro y los testículos, tienen una alta expresión de genes que codifican las enzimas relevantes.

El paso inicial en la vía es la conversión del ALA en ácido estearidónico (18:4n-3), catalizada por la Δ -6- desaturasa, que generalmente se considera como la reacción limitante en la vía. La Δ -6-desaturasa es codificada por el gen ácido

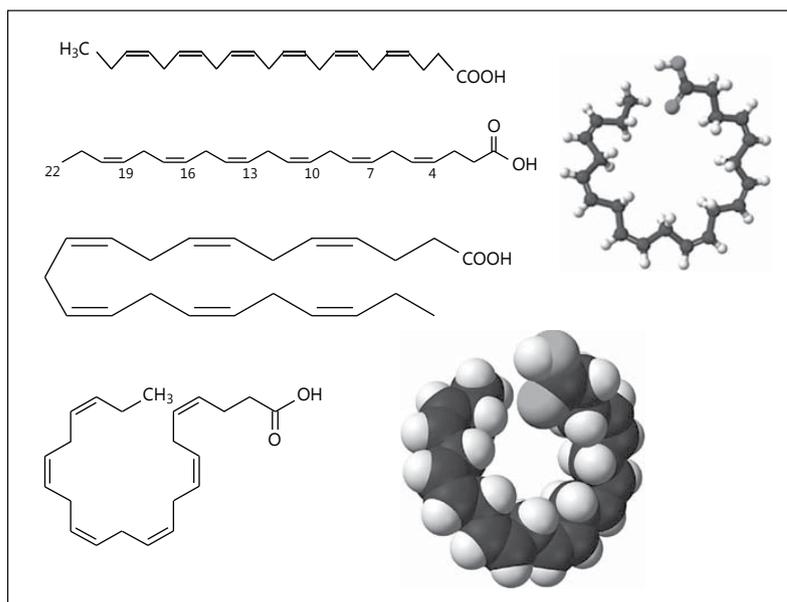


Figura 1. Diferentes representaciones de la estructura del DHA. El DHA tiene 22 carbonos y 6 dobles enlaces *cis* en su cadena de hidrocarburo (acilo). El carbono α es el carbono en el grupo carboxilo (COOH) terminal, y el carbono ω es el carbono en el grupo metilo (CH₃) terminal.

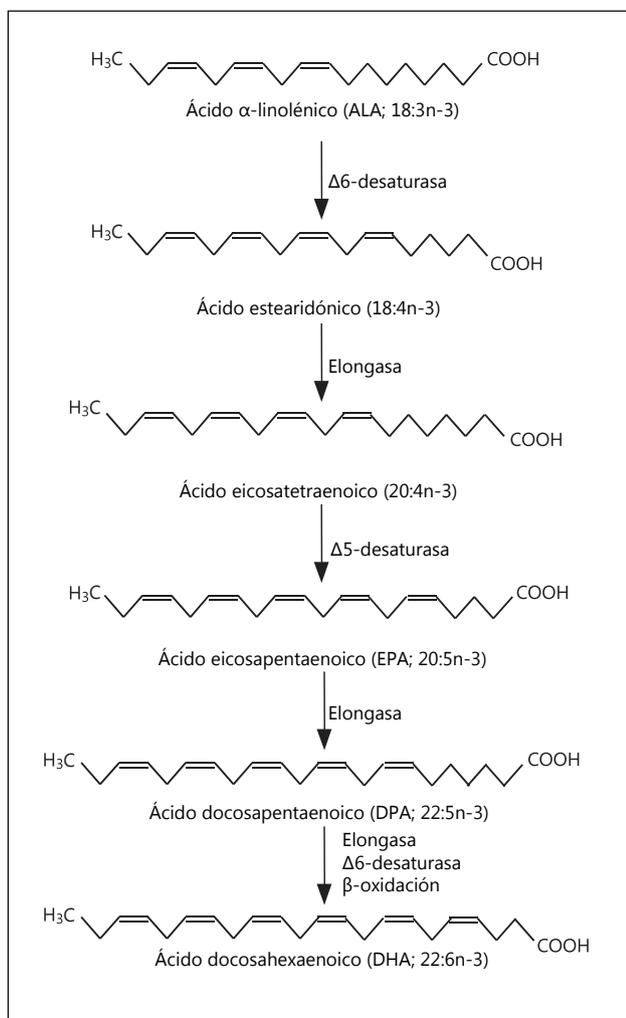


Figura 2. La vía metabólica de la conversión de ácido α-linolénico a DHA, mostrando las enzimas involucradas.

graso desaturasa 2 (*Fads2*). El ácido estearidónico es convertido a 20:4n-3 mediante la adición de 2 carbonos por la enzima elongasa-5, codificada por el gen ácido graso elongasa 5 (*Elovl5*). El 20:4n-3 es convertido entonces a ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) mediante la inserción de un doble enlace catalizado por la Δ-5-desaturasa, la cual es codificada por el gen ácido graso desaturasa 1 (*Fads1*). El EPA puede ser elongado por la elongasa 2 (codificada por el *Elovl2*) para formar ácido n-3 docosapentaenoico (DPA; 22:5n-3) y posteriormente a 24:5n-3, seguido por desaturación que nuevamente utiliza actividad de la Δ-6-desaturasa para formar 24:6n-3. Esta desaturación parece ser catalizada por la misma Δ-6-desaturasa del primer paso de la vía. A continuación, el 24:5n-3 es translocado desde el retículo endoplásmico hacia el peroxisoma, donde sufre β-oxidación para formar DHA.

Es importante destacar que las mismas enzimas son activas en el metabolismo de la familia de ácidos grasos n-6, convirtiendo el ácido graso esencial n-6 linoleico (18:2n-6) a ácido araquidónico (20:4n-6) y a n-6 DPA (22:5n-6). Por lo tanto, existe competencia entre la conversión de ácidos grasos n-6 y n-3. La enzima limitante, la Δ-6-desaturasa, tiene preferencia por el ALA sobre el ácido linoleico. Sin embargo, esto puede compensarse por la mayor abundancia de ácido linoleico, comparado con ALA, en la mayoría de las dietas humanas, lo que significa que se favorece el metabolismo del primero.

Además de la disponibilidad de sustratos para los ácidos grasos esenciales y la competencia entre ellos, se ha demostrado que varios otros factores también regulan la vía. Estos incluyen la disponibilidad de varios oligoelementos incluyendo zinc y hierro, ya que las enzimas involucradas en la vía requieren estos cofactores; la sensibilidad a la insulina; el estatus de hormonas femeninas; polimorfismos en los genes *Fads* que controlan la expresión genética y la actividad enzimática, y modificaciones epigenéticas de los genes *Fads* y *Elovl*, que afectarán su expresión. Otros nutrientes, metabolitos y hormonas, y el envejecimiento, también pueden afectar la vía. Las mediciones del estatus de EPA y DHA muestran diferencias entre algunos subgrupos poblacionales, por ejemplo entre hombres y mujeres [1, 2], así como entre individuos con diferentes polimorfismos en los *Fads* [3], que seguramente reflejan actividades diferentes en la vía de biosíntesis. Ha habido mucho interés en las diferencias reportadas en el estatus de EPA y DHA entre hombres y mujeres. Estudios que utilizan isótopos estables para registrar el metabolismo del ALA han demostrado que la conversión de ALA tanto a EPA como a DHA es más eficiente en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes [4, 5]. En hombres, la conversión de ALA a EPA se ha reportado entre 0.3 y 8%, y la conversión a DHA <1%, mientras que en mujeres se ha reportado hasta 21% de conversión a EPA y hasta 9% de conversión a DHA. Se ha sugerido que la mayor tasa de conversión en mujeres puede deberse a su mayor requerimiento para producir DHA durante el embarazo y la lactancia. Los lactantes pueden ser más efectivos para convertir ALA a DHA en comparación con los adultos, y los recién nacidos parecen ser mejores para sintetizar DHA en comparación con lactantes mayores [6].

Fuentes de DHA en la dieta

Junto con el EPA y el n-3 DPA, el DHA se encuentra en cantidades bastante altas en los alimentos de origen marino y productos derivados del mar. En el Cuadro 1 se muestran los valores típicos de contenido de DHA en varios tipos de alimentos marinos [7]. Es evidente que existe un rango de hasta 10 veces en el contenido de DHA por porción de alimentos de origen marino, y los pescados grasos son capaces de proporcionar hasta 1 a 1.75 g de DHA por porción. Ejemplos de

Cuadro 1. Contenido típico de DHA en pescados, otros alimentos marinos y carnes

Alimento	DHA, g/100 g alimento	Tamaño típico de la porción para adulto, g	DHA, g/porción	Contribución del DHA a EPA + n-3 DPA + DHA, %
Caballa	1.10	160	1.75	55
Sardina pilchard en lata	1.20	110	1.32	45
Sardinias en lata	0.68	100	0.68	40
Salmón	1.3	100	1.3	60
Trucha	0.83	120	1.0	55
Arenque	0.69	120	0.82	50
Bacalao	0.16	120	0.19	65
Abadejo	0.10	120	0.12	65
Platija	0.10	130	0.13	35
Atún en lata	0.14	45	0.06	75
Cangrejo	0.45	85	0.38	45
Langostinos	0.04	60	0.02	35
Mejillones	0.16	40	0.06	25
Res	<0.01	90	<0.01	<25
Cordero	0.02	90	0.02	25
Cerdo	0.01	90	<0.01	<25
Pollo	0.03	100	0.03	50

Datos tomados de la British Nutrition Foundation [7]. Nótese que tanto el contenido de DHA como el tamaño de la porción pueden variar.

pescados grasos son la caballa, el salmón, la trucha, el arenque, el atún y las sardinias. En comparación, los pescados magros como el bacalao, el abadejo y la platija típicamente proporcionan alrededor de 0.1 a 0.2 g de DHA por porción. Aunque el atún es un pescado graso, al atún enlatado se le extrae el aceite durante el procesamiento, de ahí su bajo contenido de ácidos grasos n-3, incluyendo al DHA (Cuadro 1). La carne y la grasa de los mamíferos marinos, como las focas y las ballenas, también son ricas en ácidos grasos n-3, incluyendo DHA, aunque usualmente no son ingeridas por la mayoría de los humanos. De igual forma, algunos órganos comestibles, como el cerebro, son ricos en DHA, pero de la misma forma, rara vez son consumidos por la mayoría de las poblaciones. El DHA se encuentra en pequeñas cantidades en los alimentos de origen animal, como los huevos y la carne (Cuadro 1). La leche materna humana y otras leches de mamíferos contienen DHA. Un análisis de datos de 65 estudios de más de 2 400 mujeres alrededor del mundo arrojó una concentración promedio de DHA en la leche materna de 0.32% del total de ácidos grasos por peso, con un rango de 0.06 a 1.4% [8]. Las concentraciones más altas de DHA en la leche materna se encontraron en poblaciones costeras, y se asociaron con el consumo de alimentos de origen marino [8].

Dado que los pescados grasos son la fuente más rica de DHA en la dieta, la ingesta de DHA está fuertemente influenciada por el consumo de pescado. En la mayoría de las poblaciones occidentales, la distribución de consumo de pescados grasos es bimodal, donde una proporción relativamente pequeña de la población (p. ej. 15 a 25%) consume pescados grasos de forma regular. Por lo tanto, el consumo típico de

DHA en una población es muy probablemente bajo. Datos de más de 10 000 adultos australianos identificaron un consumo diario promedio de DHA de 106 mg, donde el DHA contribuía con alrededor de 60% de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) n-3 [9]. En contraste, las ingestas promedio de EPA y n-3 DPA fueron de 56 y 25 mg, respectivamente [9]. Sin embargo, la ingesta promedio de DHA fue de sólo 15 mg/día [9], donde las diferencias más grandes entre el consumo promedio y mediana reflejan la distribución no normal de los datos sobre la ingesta. Las medianas del consumo diario de EPA y n-3 DPA fueron 8 de 6 mg, respectivamente [9]. En un estudio más reciente utilizando una base de datos actualizada sobre composición de nutrientes, la ingesta diaria promedio de DHA fue de 100 mg, lo que representó 40% del consumo de AGPICL n-3 [10]. Nuevamente, las medianas del consumo fueron más bajas, de cerca de 50% del promedio. Una observación interesante de estos estudios es que la carne (incluyendo las aves de corral), proporciona 40 a 45% de EPA + n-3 DPA + DHA consumido por los adultos australianos, y el pescado y los alimentos marinos proporcionan 45 a 50% [10].

El DHA también está presente en el cuerpo del pescado, el hígado de pescado, los aceites de algas y krill, en los suplementos concentrados y en las preparaciones farmacéuticas diseñadas para el control del nivel de triglicéridos en sangre. En el Cuadro 2 se resume el contenido de DHA de las preparaciones típicas de estas fuentes. Está claro que el uso de suplementos, ya sea de venta libre o de prescripción, puede incrementar de forma considerable la ingesta de DHA. Los aceites ricos en DHA de algas o atún se utilizan en las fórmulas infantiles.

Cuadro 2. Contenido típico de EPA y DHA de los aceites de pescado y otros suplementos de n-3

Alimento	EPA, mg/g aceite	DHA, mg/g aceite	EPA + DHA, mg/g/aceite
Aceite de hígado de bacalao	110	90	200
Aceite de krill	140	65	205
Aceite estándar de pescado	180	120	300
Concentrado típico de aceite de pescado al 45%	270	180	450
Aceite de atún	110	350	460
Aceite de algas utilizado en las fórmulas infantiles	0	>400	>400
Concentrado típico de aceite de pescado al 60%	360	240	600
Epanova® (concentrado de ácidos grasos libres n-3)	550	200	750
Omacor®/Lovaza® (concentrado de etil éster n-3)	460	380	840
Vascepa® (concentrado de etil éster de EPA ethyl)	1 000	0	1 000

Estatus de DHA

Concentración de DHA en diferentes compartimentos metabólicos y anatómicos

El DHA es transportado en la sangre como componente de las lipoproteínas (dentro de triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol) o como un ácido graso no esterificado (“libre”) (en gran medida debido a la liberación de los depósitos de tejido adiposo o por excedente de la hidrólisis de lipoproteínas circulantes mediada por lipasas). El DHA puede almacenarse en el tejido adiposo esterificado en triglicéridos. El DHA se encuentra en todas las membranas celulares esterificado en fosfolípidos y otros lípidos complejos. En el Cuadro 3 se mencionan algunas concentraciones reportadas de EPA y DHA en diferentes compartimentos metabólicos y anatómicos en humanos [11–23]. Es evidente que la contribución absoluta y proporcional de EPA o DHA al total de ácidos grasos presentes dentro de cualquiera de los compartimentos mencionados en el Cuadro 3 difiere entre los dos ácidos grasos y entre los compartimentos. La mayoría de las veces, el DHA está presente en una mayor concentración que el EPA. Esto es especialmente cierto en regiones específicas del cerebro y el ojo, donde el DHA contribuye significativamente al complemento de ácidos grasos, y el EPA está virtualmente ausente.

El DHA está altamente concentrado en el cerebro y los ojos de los humanos

Más de 50% del peso seco del cerebro humano son lípidos, particularmente lípidos estructurales (p. ej. fosfolípidos). Los ácidos grasos más abundantes en el cerebro son DHA, el ácido

araquidónico y el ácido docosahexaenoico [24, 25]. El cerebro y la retina del humano contienen una proporción especialmente elevada de DHA en relación con otros tejidos, y poco EPA [24–26] (Cuadro 3). Por ejemplo, se ha reportado que el DHA contribuye en promedio con 18% de los ácidos grasos en la materia gris del cerebro humano [14], mientras que Makrides y colaboradores [15] reportaron un contenido promedio de DHA de alrededor de 8 y 12% de los ácidos grasos en la corteza cerebral y la retina de los lactantes humanos, respectivamente. En este último estudio, las contribuciones del EPA fueron de <0.05 y 0.1%, respectivamente [15]. Dentro de las membranas celulares, el EPA y el DHA están distribuidos de forma diferente entre los diferentes componentes de los fosfolípidos, y en el cerebro y el ojo, fosfolípidos específicos son especialmente ricos en DHA. Por ejemplo, se reportó que el DHA contribuye en promedio a 36% de los ácidos grasos en la fosfatidilserina de la materia gris del cerebro de los mamíferos [25], y en promedio a 22% de los ácidos grasos en la fosfatidilcolina de la retina [26]. El DHA contribuye a 50 a 70% de los ácidos grasos presentes en los segmentos externos de los bastones de la retina [26], los cuales contienen los fotorreceptores del ojo.

El periodo de crecimiento rápido del cerebro humano se presenta aproximadamente al inicio del tercer trimestre del embarazo hasta los 18 meses después del nacimiento. La cantidad de DHA en el cerebro aumenta de manera importante durante este periodo. En humanos, el peso del cerebro aumenta de alrededor de 100 g a las 30 semanas de gestación hasta cerca de 1 100 g a los 18 meses de edad [27]. Durante este periodo, el contenido de DHA en el cerebro se incrementa de 900 mcg/g (90 mg en total) hasta 3 000 mcg/g (3 300 mg total) [28, 29]. Esto representa un aumento de 35 veces en el contenido total de DHA en el cerebro. La tasa de acumulación estimada de DHA en el cerebro humano en el último trimestre del embarazo es de 15 a 22 mg/semana [30]. Este es también el periodo más activo en lo que a división celular se refiere. Por lo tanto, se piensa que un aporte adecuado de DHA durante este periodo es esencial para el crecimiento normal, así como un desarrollo y función neurológico y visual y una conducta de aprendizaje adecuados [29].

Concentración de DHA durante el embarazo

Existe una relación lineal significativa entre el contenido de DHA en los fosfolípidos en el plasma materno y del cordón umbilical. Esto sugiere que los fosfolípidos maternos son una fuente importante de DHA para el feto, y que la concentración de DHA en los fosfolípidos en el plasma materno determina el aporte de DHA al feto. En el embarazo se da un incremento en la concentración de DHA en el plasma materno [31] (fig. 3), y este incremento precede al aumento en la acumulación de DHA por el cerebro. La extensión de este incremento difiere entre las mujeres embarazadas en los

Cuadro 3. Concentraciones típicas de EPA y DHA reportadas en diferentes compartimentos humanos

Población	Compartimento	Unidades	EPA	DHA	Referencia
Hombres y mujeres en general sanos de 18 a 45 años; Reino Unido	Triglicéridos en plasma ^a	mcmol/L ^b	4	10	West y Calder, datos no publicados
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Triglicéridos en plasma ^a	% de ácidos grasos	0.3	0.8	[11]
Hombres y mujeres en general sanos de 18 a 45 años; Reino Unido	Fosfolípidos en plasma ^a	mcmol/L ^b	40	120	West y Calder, datos no publicados
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Fosfolípidos en plasma ^a	% de ácidos grasos	1.2	3.6	[11]
Mujeres embarazadas sanas de 18 a 40 años; semana 38 de embarazo; Reino Unido	Fosfolípidos en plasma ^a	% de ácidos grasos	0.4	3.8	[12]
Recién nacidos (cordón umbilical); embarazos sanos; Reino Unido	Fosfolípidos en plasma	% de ácidos grasos	0.3	6.4	[12]
Hombres y mujeres en general sanos de 18 a 45 años; Reino Unido	Ésteres de colestiril en plasma ^a	mcmol/L ^b	55	40	West y Calder, datos no publicados
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Ésteres de colestiril en plasma ^a	% de ácidos grasos	1.0	0.6	[12]
Hombres y mujeres en general sanos de 18 a 45 años; Reino Unido	Ácidos grasos no esterificados en plasma ^a	mcmol/L ^b	0.9	3.4	West y Calder, datos no publicados
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Ácidos grasos no esterificados en plasma ^a	% de ácidos grasos	0.4	1.6	[12]
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Eritrocitos	% de ácidos grasos	2.3	5.2	[12]
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Plaquetas	% de ácidos grasos	1.1	2.0	[12]
Hombres en general sanos de 18 a 40 años; Reino Unido	Neutrófilos en sangre	% de ácidos grasos	0.6	1.6	[13]
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Células mononucleares en sangre (principalmente linfocitos)	% de ácidos grasos	0.8	1.9	[11]
Hombres (edad promedio 68 años) sin evidencia de demencia	Materia gris cerebral	% de ácidos grasos	NR	18	[14]
Hombres (edad promedio 68 años) sin evidencia de demencia	Materia blanca cerebral	% de ácidos grasos	NR	4	[12]
Lactantes de término alimentados con leche materna que fallecieron a una edad promedio de 4 meses; Australia	Corteza cerebral	% de ácidos grasos	<0.1	8	[15]
Lactantes de término alimentados con leche materna que fallecieron a una edad promedio de 4 meses; Australia	Retina	% de ácidos grasos	0.1	12	[15]
Hombres (edad promedio 55 años) que habían recibido un trasplante de corazón; EUA	Músculo cardíaco	% de ácidos grasos	0.2	1.5	[16]
Principalmente hombres (edad promedio 60 años) sometidos a cirugía de corazón; Australia	Fosfolípidos en el músculo cardíaco	% de ácidos grasos	0.5	4.8	[17]
Hombres sanos (edad promedio 21 años); Reino Unido	Músculo esquelético	% de ácidos grasos	0.6	1.5	[18]
Hombres y mujeres sanos de 25 a 45 años; EUA	Fosfolípidos en el músculo esquelético	% de ácidos grasos	0.7	1.9	[19]
Hombres y mujeres de 38 a 41 años sometidos a cirugía; Chile	Hígado	% de ácidos grasos	0.4	6.8	[2]
Hombres y mujeres de 23 a 63 años sometidos a cirugía; Chile	Fosfolípidos en hígado	% de ácidos grasos	4.8	15.1	[21]
Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria; Reino Unido	Mucosa colónica	% de ácidos grasos	0.3	1.7	[22]
Hombres y mujeres en general sanos de 20 a 80 años; Reino Unido	Tejido adiposo subcutáneo	% de ácidos grasos	0.2	0.2	[11]
Hombres en general sanos (edad promedio 34 años); Irán	Espermatozoides	% de ácidos grasos	0.6	9.6	[23]

Los datos tomados de las referencias seleccionadas no son exhaustivos. NR = No reportado.

^a Sangre tomada tras una noche de ayuno. ^b Las concentraciones absolutas de AGPI n-3 se verán afectadas por las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre; estos datos pertenecen a adultos sanos sin obesidad.

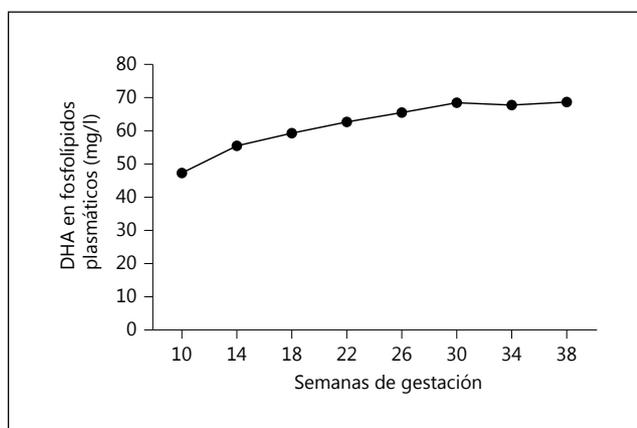


Figura 3. Cambio en la concentración de DHA (mg/L) en los fosfolípidos del plasma durante el embarazo humano. La sangre materna se obtuvo de las mismas mujeres en diferentes momentos durante el embarazo. Los datos fueron tomados de Al y cols. [31] y representan los valores promedio de 110 mujeres.

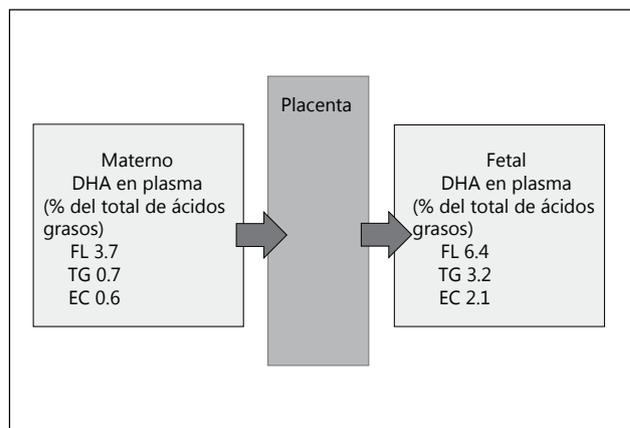


Figura 4. Concentración de DHA (como % del total de ácidos grasos) en los lípidos en el plasma materno en el embarazo tardío y en el plasma del cordón umbilical al momento del nacimiento. La sangre materna se tomó en la semana 38 del embarazo. Los datos representan valores promedio de 50 embarazos y no han sido previamente publicados. FL = Fosfolípido; TG = triglicérido; EC = éster de colesterol.

distintos países [32], quizá indicando diferencias en la dieta durante el embarazo. Al y cols. [33] reportaron que el contenido de DHA en los fosfolípidos del plasma materno fue menor en mujeres que habían tenido embarazos múltiples en comparación con aquellas en su primer embarazo. Esto puede indicar que los depósitos corporales maternos son importantes para mantener el estatus de DHA en plasma, pero que pueden irse desgastando con múltiples embarazos.

Aunque las concentraciones sanguíneas maternas y fetales de DHA están altamente correlacionadas, el DHA se concentra en la circulación fetal y los tejidos fetales [34], un proceso al que algunas veces se le conoce como biomagnificación (fig. 4). La adaptación placentaria para asegurar una transferencia eficiente de DHA de la circulación materna hacia la circulación fetal es una parte importante del proceso de biomagnificación; esto se discute a detalle en otro sitio [34]. Más aún, se ha observado que la placenta puede sintetizar DHA a partir de ALA [34], lo que podría permitir la provisión *in situ* de DHA para ayudar a cumplir con las demandas de DHA generadas por el embarazo.

Efecto del aumento en la ingesta de DHA sobre el estatus de DHA

Aumentar la ingesta de DHA aumenta su estatus en muchos compartimentos corporales

El aumento en la ingesta de DHA (y EPA), ya sea de pescado o suplementos n-3, se refleja como un aumento en las proporciones de ácidos grasos en los lípidos en la sangre, células sanguíneas y muchos compartimentos tisulares. Esto se ha reportado en múltiples ocasiones para los lípidos totales en plasma o suero, o para los componentes lipídicos comple-

jos en el plasma o el suero (p. ej. triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol), y también ha sido bien descrito en los eritrocitos, plaquetas y leucocitos (consulte [35] para las referencias). También hay descripciones de un aumento en las proporciones de DHA (y EPA) en tejidos humanos, que incluyen al músculo esquelético [18, 19], corazón [16], mucosa intestinal [22] y tejido adiposo [11, 36] cuando aumenta su ingesta. Estos compartimentos muestran una incorporación dependiente de dosis y tiempo tanto de EPA como de DHA [11, 13, 35, 36], pero el patrón específico depende de la localización específica [37, 38] (fig. 5). Los depósitos de recambio rápido muestran una incorporación más rápida tanto de EPA como de DHA en comparación con los depósitos de recambio lento. Por lo tanto, los lípidos en el plasma incorporan EPA y DHA de forma más rápida que las células sanguíneas [11, 36], mientras que entre las células, se sabe que los leucocitos incorporan EPA y DHA de forma más rápida que los eritrocitos. La modificación de la composición de ácidos grasos en el cerebro es más difícil que la de otros tejidos, en especial después de la niñez. Sin embargo, Makrides y cols. [15] demostraron que la concentración de DHA de la corteza cerebral de lactantes alimentados con seno materno que recibían DHA a través de la leche materna es más alta que la de lactantes que no habían sido alimentados con seno materno.

El estatus más alto de EPA y DHA logrado a través de un aumento en la ingesta, se mantiene mientras se mantenga el alto consumo de EPA y DHA. Si después de un periodo de aumento en la ingesta de EPA y DHA, la ingesta regresa a los niveles bajos que se tenían previamente, entonces el estatus de EPA y DHA disminuye, regresando eventualmente a los niveles iniciales (fig. 5). Esto está bien descrito para los lípidos en

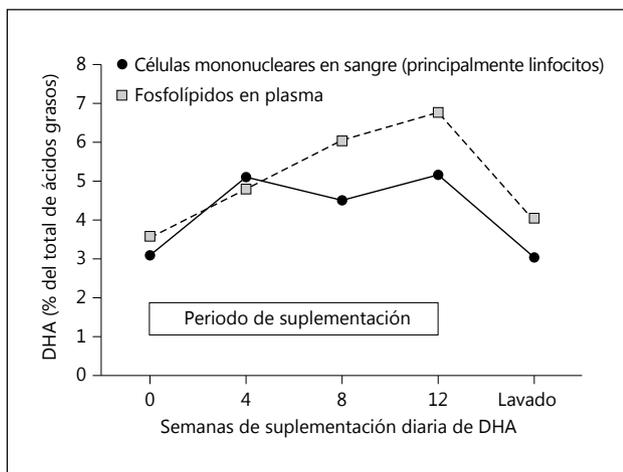


Figura 5. Concentración de DHA (como % del total de ácidos grasos) en los fosfolípidos en plasma y las células mononucleares en sangre periférica de sujetos mayores bajo suplemento de DHA (720 mg/día) durante 12 semanas. La sangre se obtuvo en forma basal y tras 4, 8 y 12 semanas de suplementación con DHA casi puro (derivado de algas), y de nuevo tras 4 semanas después de haber suspendido la suplementación. Los datos están tomados de Thies y cols. [37, 38], y representan valores promedio de 8 sujetos mayores sanos (edades 58-71 años).

sangre, plaquetas, leucocitos y eritrocitos [35]. Sin embargo, al igual que la incorporación de EPA en diferentes almacenes es más rápida que la incorporación de DHA, la pérdida de EPA es más rápida que la de DHA [35]. Una interpretación de esta retención preferencial de DHA es que el DHA es estructural y/o funcionalmente preferida sobre el EPA, y que los mecanismos han evolucionado a fin de preservarlo.

Incremento del estatus materno y fetal de DHA durante el embarazo

Una vez reconocido el hecho de que el aporte materno de DHA al feto es importante, y que el estatus de DHA fetal y en el lactante es un importante contribuyente para un desarrollo y función visual y cerebral óptimos, se han realizado investigaciones sobre formas para aumentar el estatus materno de DHA. Es claro que la forma más simple de hacer esto sería incrementar la ingesta materna de DHA a partir de pescado o tomarlo en forma de suplementos. El consumo regular de pescados grasos resultó en un contenido más alto de DHA en los eritrocitos maternos [39, 40]. Connor y cols. [41] reportaron que el consumo de sardinas y aceite de pescado por mujeres desde la semana 30 del embarazo resultó en contenidos más altos de DHA en el plasma y eritrocitos maternos 4 semanas después de lo observado en mujeres que tomaron placebo. En dicho estudio se administró un total de 3 g de AGPICL n-3, incluyendo 1.1 g de DHA al día. Una ingesta similar de AGPICL n-3 (2.7 g/día) y de DHA (1.1 g/día) en forma de aceite de pescado desde la semana 30 del embarazo

resultó en contenidos más altos de DHA en los fosfolípidos en el plasma materno y en la vena y arteria del cordón umbilical al nacimiento [42]. El aceite de pescado suministrando 3.3 g/día de AGPICL n-3 (incluyendo 2.2 g/día como DHA) desde la semana 20 del embarazo resultó en contenidos más altos de DHA en los eritrocitos maternos a las semanas 30 y 37 del embarazo, y a las 6 semanas después del parto [43]. Más aún, el contenido de DHA de los eritrocitos en la sangre del cordón umbilical fue 40% más elevado que en el grupo placebo [43]. Una ingesta mucho menor de DHA (200 mg/día) desde la semana 15 del embarazo resultó en un contenido más alto de DHA en los eritrocitos en el plasma materno a la semana 28 del embarazo y al momento del parto, aunque no hubo efecto sobre el contenido de DHA en el plasma o los eritrocitos en el cordón umbilical [44].

Aumento del estatus de DHA en la leche materna humana

Luego de que un bebé nace, es importante que se continúe el aporte de DHA preformado. El contenido de DHA en la leche materna puede aumentarse a través de la suplementación materna con aceite de pescado [45], aceite rico en DHA [46, 47] o huevos ricos en AGPICL n-3 [47], o aumentando el consumo materno de pescados grasos [48]. Harris y cols. [45] le dieron a mujeres lactando 5 g/día de aceite de pescado durante 28 días, 10 g/día de aceite de pescado durante 14 días, o 47 g/día de aceite de pescado durante 8 días. Los niveles de DHA en la leche materna fueron 0.1% del total de ácidos grasos en forma basal, y 0.5, 0.8 y 4.8% de los ácidos grasos después de 5, 10 y 47 g/día de aceite de pescado, respectivamente. Hawkes y cols. [46] le dieron a mujeres lactando un placebo, una dosis “baja” de DHA (300 mg/día) o una dosis “alta” de DHA (600 mg/día) desde el día 3 después del parto y durante 4 semanas. Encontraron que el contenido de DHA en el plasma materno, células mononucleares maternas, leche materna y las células en la leche materna se incrementó en relación con la ingesta de DHA. En otro abordaje con dosis bajas, Jensen y cols. [47] compararon aceite de pescado, aceite de algas y huevos como fuente de DHA para su incorporación en la leche materna: mujeres lactando (2 semanas después de haber dado a luz) recibieron alrededor de 200 mg/día de DHA de los aceites y huevos durante 4 semanas. Esto resultó en un incremento en el DHA en los fosfolípidos en el plasma materno (de 2.5% a alrededor de 4% del total de ácidos grasos) y en la leche materna (desde alrededor de 0.2% a alrededor de 0.4% del total de ácidos grasos). Más aún, el DHA en los fosfolípidos plasmáticos se incrementó desde alrededor de 3.6% hasta alrededor de 5% del total de ácidos grasos. Esto demuestra que aumentar el consumo de DHA en las mujeres lactando resulta en un aumento del DHA en la leche materna, elevando subsecuentemente el estatus de DHA en el lactante. El estudio *Salmón en*

el Embarazo investigó el efecto del consumo de dos porciones de salmón por semana desde la semana 20 del embarazo hasta el parto [12]. Esta intervención resultó en una mayor cantidad de DHA en la leche materna en comparación con la observada en mujeres en el grupo control que no consumieron pescado graso [48] (fig. 6).

Mecanismos de acción del DHA

Las membranas celulares que contienen DHA dentro de los fosfolípidos tienen propiedades funcionales únicas

Los fosfolípidos son cuantitativamente el principal componente lipídico en las membranas celulares. Los ácidos grasos en los fosfolípidos juegan papeles importantes asegurando un entorno adecuado para la función de las proteínas en la membrana, manteniendo el orden en la membrana (“fluidez”), e influenciando la formación de plataformas de señalización denominadas balsas lipídicas. Los fosfolípidos de la membrana son sustratos para la generación de segundos mensajeros como los diacilgliceroles, lisofosfolípidos y los propios AGPICL [49]. El DHA es un componente de los fosfolípidos de la membrana celular y le confiere propiedades físicas y químicas únicas a los fosfolípidos y a cualquier molécula de señalización producida a partir de él [49]. Debido a su naturaleza altamente insaturada, el DHA adopta una conformación tridimensional que es diferente de la de otros ácidos grasos comunes en las membranas (fig. 1). Esta forma influye enormemente en el orden de la membrana y tiene impacto sobre la función de las proteínas de la membrana y sobre el ensamblado de las balsas lipídicas (fig. 7). Por lo tanto, el contenido de DHA de una membrana celular puede tener una influencia significativa sobre la conducta celular y la respuesta a las señales, las cuales pueden ser de naturaleza eléctrica, química, hormonal o antigénica. Dentro del cerebro, el DHA tiene acciones importantes para regular la señalización intracelular [50]. Quizá el mejor ejemplo del papel único que tiene el DHA de la membrana celular en una función fisiológica tiene que ver con el papel de los bastones en los fotorreceptores de la retina [51]. Las células de los segmentos externos de los bastones tienen un contenido excepcionalmente alto de DHA en sus membranas (50 a 70% de los ácidos grasos) [26]. El DHA es un componente de los fosfolípidos que se agrupan en torno a la proteína rodopsina que recibe la señal de la luz. Cuando se recibe la señal, la rodopsina sufre un cambio conformacional que inicia una cascada de transducción de señales. La naturaleza física del DHA dentro de la membrana facilita el cambio conformacional [51]. Estudios con rodopsina colocada dentro de bicapas de membrana artificiales demuestran que los fosfolípidos que contienen dos moléculas de DHA son muy superiores a las que

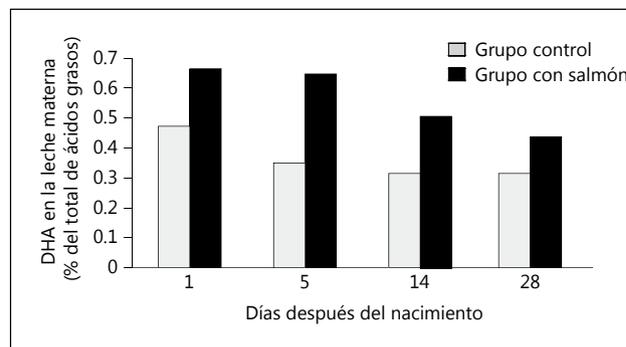


Figura 6. Efecto de comer salmón durante el embarazo sobre la concentración de DHA (como % del total de ácidos grasos) en la leche materna humana. Las mujeres embarazadas consumieron dos porciones de salmón por semana desde la semana 20 del embarazo hasta el parto. El grupo control reportó poco o nulo consumo de pescado graso. La leche materna se obtuvo a los días 1, 5, 14 y 28 tras el parto. Los datos están tomados de Urwin y cols. [48], y representan valores promedio de 7 a 27 muestras, dependiendo del grupo y punto de tiempo.

contienen una o ninguna molécula de DHA, aun cuando contienen otros ácidos grasos altamente insaturados como el n-6 DPA o el ácido araquidónico [52].

El DHA puede actuar a través de la superficie celular y receptores intracelulares

Receptores activados por proliferadores de peroxisomas

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, por sus siglas en inglés) son factores de transcripción; regulan la expresión genética y por lo tanto juegan un papel en las respuestas celulares y tisulares al entorno. Existen varias isoformas de PPARs; el PPAR- α y PPAR- γ son los más estudiados. Los PPARs actúan formando un heterodímero con el receptor retinoico X, cuyo ligando es el ácido cis-9-retinoico. El PPAR- α se expresa principalmente en el hígado, y está involucrado en la regulación de las respuestas metabólicas hepáticas. Se ha demostrado que la transcripción de genes que codifican varias enzimas clave para la β -oxidación y para el metabolismo de lipoproteínas está regulada por PPAR- α . Por lo tanto, la activación del PPAR- α resulta en la dirección de ácidos grasos hacia la oxidación hepática y lejos de la síntesis de triglicéridos. El PPAR- γ se expresa en el tejido adiposo, donde está involucrado en la regulación de la diferenciación de los adipocitos y las respuestas metabólicas de los mismos, incluyendo el promover la sensibilidad a la insulina, y de las células inflamatorias, donde está involucrado en la regulación de la producción de mediadores inflamatorios, teniendo un efecto antiinflamatorio. Los PPARs se activan mediante la unión no covalente de ligandos que incluyen AGPICL n-3 y varios mediadores li-

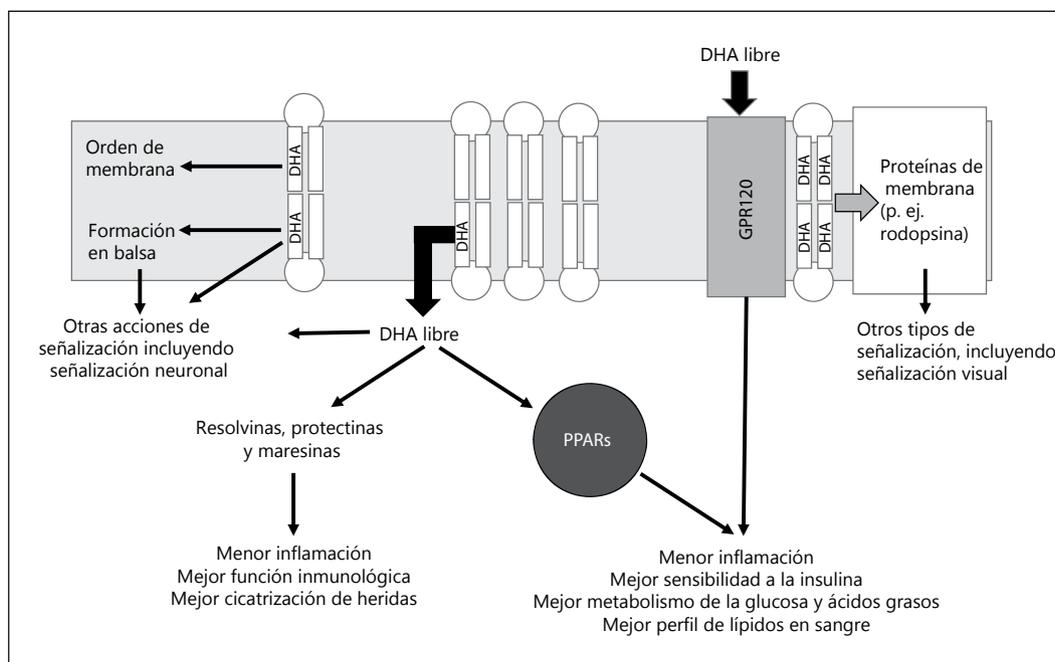


Figura 7. Resumen esquemático de los mecanismos de acción del DHA.

píricos. El DHA puede inducir y activar a los PPARs [53] y regular a la alza el número de genes blanco de los PPAR [54], lo cual puede ser responsable, al menos en parte, de la capacidad del DHA para disminuir las concentraciones de triglicéridos en plasma en ayuno [55], aumentar la sensibilidad a la insulina [56] y reducir la inflamación [57].

Receptores ligados a proteína G

Varios receptores ligados a proteína G asociados a la membrana (GPRs, por sus siglas en inglés) son capaces de unirse de forma diferencial a los ácidos grasos, de acuerdo a las características estructurales de dichos ácidos grasos. El GPR40 y el GPR120 pueden unirse a ácidos grasos de cadena larga, y son activos en la transducción de señales. Oh y cols. [58] reportaron que el GPR120 se expresa en gran medida en los adipocitos y los macrófagos. Se ha demostrado que el GPR120 de los macrófagos está involucrado en la señalización antiinflamatoria, inhibiendo la activación del factor nuclear kappa B, el prototipo de factor de transcripción proinflamatorio [58]. El DHA (y el EPA) promovieron la activación de genes mediada por GPR120, y varias acciones antiinflamatorias del DHA no se presentaron en células con bloqueo del GPR120. Oh y cols. [58] también demostraron que el DHA promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la superficie de adipocitos cultivados, y que esto se asoció con un aumento en la captación de la glucosa. Estos efectos fueron abolidos por el bloqueo del GPR120, lo que

sugiere que el GPR120 media al menos algunas de las acciones metabólicas del DHA.

El DHA es un sustrato para la biosíntesis de mediadores bioactivos

Los AGPI, incluyendo al ácido linoleico, el ácido dihomo- γ -linolénico (20:3n-6), ácido araquidónico, EPA, n-3 DPA, n-6 DPA (22:5n-6) y el DHA dan lugar a mediadores lipídicos formados a través de las vías de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa [57]. Estos mediadores tienen varias acciones, pero son más reconocidos por su papel en la inflamación, inmunidad, reactividad plaquetaria y contracción del músculo liso. Históricamente, las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos producidos por el ácido araquidónico han acaparado la atención. Al igual que el EPA, el DHA tiene algunas acciones que reducen la producción de estos mediadores, lo cual puede ser un mecanismo importante mediante el cual el DHA puede afectar la inflamación, inmunidad, la coagulación sanguínea, etc. Lo que es más, se han descubierto nuevas familias de mediadores lipídicos bioactivos producidos a partir tanto del EPA como del DHA. Estos mediadores son capaces de inducir la resolución de la inflamación (p.ej., “apagar la inflamación”) y promover la función inmunológica, ayudando por tanto a las defensas del huésped y disminuyendo los efectos patológicos de la inflamación [59, 60]. Estos incluyen las resol-

vinas producidas a partir del EPA (serie E), y DHA (serie D), y las protectinas y maresinas producidas a partir del DHA. A las protectinas también se les conoce como neuroprotectinas cuando son generadas dentro del tejido neuronal, donde parecen jugar un papel importante [59, 60]. La síntesis de resolvinas, protectinas y maresinas involucra las vías de la lipooxigenasa y ciclooxigenasa, produciendo diferentes epímeros en presencia o ausencia de aspirina [59, 60]. La Figura 7 muestra el esquema de la vía de la conversión de DHA a estos mediadores. Se ha descrito la presencia de resolvinas de serie D y protectinas en el plasma humano [61], tejido adiposo [62] y en la leche materna [63]. Los efectos biológicos de las resolvinas, protectinas y maresinas han sido explorados extensamente en cultivos celulares y modelos animales [59, 60]. Se ha demostrado que las resolvinas D1 y D2 y la protectina D1 tienen potentes acciones antiinflamatorias en estos sistemas modelo [59, 60], actuando a través de GPRs específicos.

Conclusiones

El DHA es un ácido graso n-3 altamente insaturado. Tiene una estructura que le confiere propiedades físicas y funcionales únicas. El DHA está metabólicamente relacionado con otros ácidos grasos n-3: puede ser sintetizado vía EPA a partir del ácido graso esencial vegetal ALA. Sin embargo, esta vía no parece ser muy eficiente en muchos individuos, aunque la conversión de ALA a DHA es mucho mejor en las mujeres jóvenes que en los hombres jóvenes. También parece ser que los lactantes pequeños pueden convertir de forma más eficiente la ALA a DHA en comparación con muchos adultos, aunque la tasa de conversión es variable entre los lactantes. Se han identificado muchos factores que afectan la tasa de conversión de ALA a DHA. Estos factores incluyen los niveles de ácidos grasos n-6, la disponibilidad de varios oligoelementos, la sensibilidad a la insulina, el estatus de hormonas femeninas, así como polimorfismos y modificaciones epigenéticas en genes que codifican las varias enzimas involucradas en la vía. Una conversión deficiente implica que se debe consumir el DHA preformado. Junto con el EPA y el n-3 DPA, el DHA se encuentra en cantidades bastante altas en los alimentos de origen marino, especialmente los pes-

cados grasos, y en varias formas de suplementos de n-3. La cantidad de DHA en los alimentos marinos y los suplementos es variable. La leche materna contiene DHA. El DHA se encuentra esterificado en lípidos complejos en la sangre, en los depósitos adiposos y en las membranas celulares. Su concentración en diferentes compartimentos varía enormemente. El cerebro y el ojo tienen alto contenido de DHA en comparación con otros órganos. La concentración de DHA en la materia gris cerebral y en los segmentos externos de los bastones en la retina es especialmente alta. En el cerebro, el DHA está involucrado en la señalización neuronal, mientras que en el ojo está involucrado en la calidad de la visión. El DHA se acumula en el cerebro y en el ojo en las etapas tar-

días del embarazo y en la infancia temprana. Un contenido bajo de DHA está ligado a desarrollo cognitivo y función visual malos. Por lo tanto, es de vital importancia que la mujer embarazada y lactando, así como los lactantes, consuman una cantidad suficiente de DHA preformado para apoyar el desarrollo y función del cerebro y del ojo. El aumento en la ingesta de DHA por las mujeres embarazadas y los lactantes resulta en una mayor concentración de DHA en la mayoría de los compartimentos corporales. La concentración de DHA en la leche materna está altamente influenciada por el consumo de DHA en la dieta. El DHA afecta la fisiología y función celular y tisular a través de numerosos mecanismos, los cuales se resumen en la Figura 7. Estos incluyen alteraciones en la estructura y función de la membrana, en la función de las proteínas de la membrana, en la señalización celular y en la producción de mediadores lipídicos. Además de sus efectos sobre la señalización neuronal y la visión, el DHA reduce la inflamación, mejora la función inmunológica y optimiza el metabolismo celular. A través de estos efectos, el DHA actúa para reducir el riesgo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular.

Declaraciones

P.C.C. es consultor/consejero para Danone Nutricia Research, Pronova BioPharma, DSM, Cargill, Smartfish, Fresenius Kabi, Baxter Healthcare y Nestlé.

La redacción de este artículo fue patrocinada por el Nestlé Nutrition Institute.

Es de vital importancia que las mujeres embarazadas y lactando, así como los lactantes, consuman suficiente DHA preformado para apoyar el desarrollo y función del cerebro y del ojo

Apéndice

Glosario de términos	
Ácido graso saturado	Un ácido graso sin dobles enlaces en su cadena de hidrocarburo (acilo)
Ácido graso insaturado	Un ácido graso con al menos 1 doble enlace en su cadena de hidrocarburo (acilo)
Ácido graso poliinsaturado (AGPI)	Un ácido graso con al menos 2 dobles enlaces en su cadena de hidrocarburo (acilo)
AGPI de cadena larga (AGPICL)	Un ácido graso con 20 o más carbonos en su cadena de hidrocarburo (acilo)
AGPI Omega-3 (también ω -3 o n-3)	Una familia de AGPI con el doble enlace terminal en el carbono número 3, contando el carbono del grupo metilo como el carbono número 1
AGPI Omega-6 (también ω -6 o n-6)	Una familia de AGPI con el doble enlace terminal en el carbono número 6, contando el carbono del grupo metilo como el carbono número 1
Ácido docosahexaenoico (DHA)	Un AGPICL n-3; tiene 22 carbonos y 6 dobles enlaces en su cadena de hidrocarburo (acilo)

Referencias

- Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC: Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 19–27.
- Lohner S, Fekete K, Marosvolgyi T, Decsi T: Gender differences in the long-chain polyunsaturated fatty acid status: systematic review of 51 publications. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 98–112.
- Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, Heid IM, Palmer LJ, Kompauer I, Demmelmair H, Illig T, Koletzko B, Heinrich J: Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1745–1756.
- Burdge GC, Jones AE, Wootton SA: Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002; 88: 355–363.
- Burdge GC, Wootton SA: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002; 88: 411–420.
- Carnielli VP, Simonato M, Verlato G, Luijckx I, De Curtis M, Sauer PJ, Cogo PE: Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm newborns fed formula with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1323–1330.
- British Nutrition Foundation: n-3 Fatty Acids and Health. London, British Nutrition Foundation, 1999.
- 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: 1457–1464.
- Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR: Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003; 38: 391–398.
- Howe P, Meyer B, Record S, Baghurst K: Dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition* 2006; 22: 47–53.
- Browning LM, Walker CG, Mander AP, West AL, Madden J, Gambell JM, Young S, Wang L, Jebb SA, Calder PC: Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:748–758.
- Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND, Rosenlund G, Urwin H, Yaqoob P, Rossary A, Farges MC, Vasson M-P, Liasset B, Froyland L, Helmersson J, Basu S, Garcia E, Olza J, Mesa MD, Aguilera CM, Gil A, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Calder PC: The Salmon in Pregnancy Study: study design, subject characteristics, maternal fish and marine n-3 fatty acid intake, and marine n-3 fatty acid status in maternal and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1986S–1992S.
- Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, News-holme P: The effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 2000; 35:763–768.
- Skinner ER, Watt C, Besson JA, Best PV: Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain* 1993; 116:717–725.
- Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA: Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 189–194.
- Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, Porter CB, Borkon AM: Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110: 1645–1649.
- Metcalfe RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD, Cleland LG: Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1222–1228.
- McGlory C, Galloway SD, Hamilton DL, McClintock C, Breen L, Dick JR, Bell JG, Tipton KD: Temporal changes in human skeletal muscle and blood lipid composition with fish oil supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 90: 199–206.
- Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clin Sci* 2011; 121: 267–278.
- Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, Poniachik J: Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* 2004; 106: 635–643.
- Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, Poniachik J, Csendes A, Maluenda F, Diaz JC, Signorini C, Sgherri C, Comporti M, Videla LA: Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. *Obesity* 2007; 15: 24–31.
- Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL: Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflam-

- matory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 1151–1155.
23. Safarinejad MR: Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Andrologia* 2011; 43: 38–47.
 24. O'Brien JS, Sampson EL: Fatty acid and fatty aldehyde composition of the major brain lipids in normal human gray matter, white matter, and myelin. *J Lipid Res* 1965; 6: 545–551.
 25. Crawford MA, Casperd NM, Sinclair AJ: The long chain metabolites of linoleic and linolenic acids in liver and brain in herbivores and carnivores. *Comp Biochem Physiol B* 1976; 54: 395–401.
 26. Anderson RE: Lipids of ocular tissues. IV. A comparison of the phospholipids from the retina of six mammalian species. *Exp Eye Res* 1970; 10: 339–344.
 27. Dobbing J, Sands J: Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973; 48: 757–767.
 28. Cunnane SC, Francescutti V, Brenna JT, Crawford MA: Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula-fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids* 2000; 35: 105–111.
 29. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF: The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 1–94.
 30. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW: Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4: 121–129.
 31. Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G: Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr* 1995; 74: 55–68.
 32. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, Hornstra G: Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 232–242.
 33. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G: Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 548–553.
 34. Haggarty P: Fatty acid supply to the human fetus. *Ann Rev Nutr* 2010; 30: 237–255.
 35. Calder PC: Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *Eur J Lipid Sci Technol* 2014; 116: 1280–1300.
 36. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen APJM, Penders M, Zegwaars M: Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes and adipose tissue: an 18 month controlled study. *J Lipid Res* 1997; 38: 2012–2022.
 37. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC: Dietary supplementation with γ -linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001; 131: 1918–1927.
 38. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC: Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 years. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 539–548.
 39. Olsen SF, Hansen HS, Sommer S, Jensen B, Sorensen TI, Secher NJ, Zachariassen P: Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1203–1209.
 40. Sanjurjo P, Matorras R, Perteagudo L: Influence of fatty fish intake during pregnancy in the polyunsaturated fatty acids of erythrocyte phospholipids in the mother at labor and newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 594–598.
 41. Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L: Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996; 31: S183–S187.
 42. van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, Simonis MM, Boris J, Olsen SF, Secher NJ: Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995; 74: 723–731.
 43. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Holt PG, Calder PC, Taylor AL, Prescott SL: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 429–437.
 44. Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT: Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Brit J Nutr* 2003; 90: 135–145.
 45. Harris WS, Connor WE, Lindsey S: Will dietary omega-3 fatty acids change the composition of human milk? *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 780–785.
 46. Hawkes JS, Bryan DL, Makrides M, Neumann MA, Gibson RA: A randomized trial of supplementation with docosahexaenoic acid-rich tuna oil and its effects on the human milk cytokines interleukin 1 beta, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 754–760.
 47. Jensen CL, Maude M, Anderson RE, Heird WC: Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 292S–299S.
 48. Urwin HJ, Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND, Perez-Cano FJ, Godfrey KM, Calder PC, Yaqoob P: Salmon consumption during pregnancy alters fatty acid composition and secretory IgA concentration in human breast milk. *J Nutr* 2012; 142: 1603–1610.
 49. Miles EA, Calder PC: Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 277–292.
 50. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harslof LB, Ciappolino V, Agostoni C: DHA effects in brain development and function. *Nutrients* 2016; 8: 6.
 51. Cakiner-Egilmez T: Omega 3 fatty acids and the eye. *Insight* 2008; 33: 20–25.
 52. Mitchell DC, Litman BJ: Docosahexaenoic acid-containing phospholipids optimally promote rhodopsin activation; in Riemersma RA, Armstrong R, Kelly RW, Wilson R (eds): *Essential Fatty Acids and Eicosanoids: Invited Papers from the Fourth International Congress*. Champaign, American Oil Chemists' Society, 1998, pp 154–158.
 53. Zapata-Gonzalez F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroja F, Diaz-Delfin J, de Madariaga MA, Domingo JC: Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR(γ):RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1172–1182.
 54. Lefils-Lacourtablaise J, Socorro M, Geloan A, Daira P, Debad C, Loizon E, Guichardant M, Dominguez Z, Vidal H, Lagarde M, Bernoud-Hubac N: The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- δ (12,14)-prostaglandin J₃ increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR γ -dependent mechanism. *PLoS One* 2013; 8: e63997.
 55. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ: Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1007–1015.
 56. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L: Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 571–584.
 57. Calder PC: Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 469–484.
 58. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM: GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142: 687–698.
 59. Bannenberg G, Serhan CN: Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: an update. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 1260–1273.

60. Serhan CN, Yacoubian S, Yang R: Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 279–312.
61. Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA: Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem* 2012; 58: 1476–1484.
62. Titos E, Claria J: Omega-3-derived mediators counteract obesity-induced adipose tissue inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013; 107: 77–84.
63. Weiss GA, Troxler H, Klinke G, Rogler D, Braegger C, Hersberger M: High levels of anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators lipoxins and resolvins and declining docosahexaenoic acid levels in human milk during the first month of lactation. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 89.



La importancia del DHA durante el desarrollo del SNC ha conducido a la hipótesis de que una modulación dietética temprana del DHA puede alterar la trayectoria normal del desarrollo cerebral

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):23–28

Ácido docosahexaenoico y desenlaces del neurodesarrollo en lactantes de término

por Suzanne Meldrum y Karen Simmer

Puntos clave

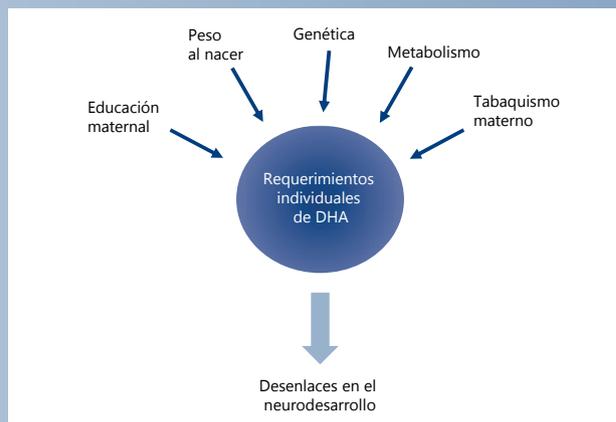
Aunque hay mucha evidencia que resalta la importancia del ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo y función del sistema nervioso central (SNC), los datos clínicos sobre los efectos del DHA en la dieta sobre los desenlaces en el neurodesarrollo son inconclusos. A pesar de la existencia de recomendaciones claras sobre el consumo de DHA en la dieta para las mujeres embarazadas y lactando, los niveles de DHA son insuficientes incluso en las poblaciones de muchos países desarrollados.

Conocimiento actual

El DHA y el ácido araquidónico son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) esenciales para el desarrollo y la salud en general. Se encuentran altas concentraciones de DHA en la bicapa lipídica de las neuronas, afectando la fluidez de la membrana y la transmisión neuronal. El DHA también regula la función de otras proteínas unidas a la membrana, como enzimas, canales iónicos y receptores. El depósito de DHA en el cerebro tiene su pico durante el tercer trimestre del embarazo y durante el primer año de vida, lo que coincide con el periodo de crecimiento rápido del cerebro. Durante el desarrollo fetal, el DHA en la circulación materna es secuestrado por el feto en crecimiento. Los requerimientos de DHA de los lactantes se satisfacen a través de la dieta, ya sea con seno materno o leche de fórmula.

Implicaciones prácticas

A pesar de los hallazgos positivos de algunos estudios observacionales, muchos estudios intervencionistas aleatorizados controlados no han sido capaces de demostrar un beneficio concluyente de la suplementación materna con DHA sobre el neurodesarrollo del lactante. Pocos estudios han evaluado la suplementación durante el periodo de lactancia. Por el contrario, se han llevado a cabo muchos estudios en relación con la suplementación de AGPICL en las fórmulas lácteas.



Muchos factores potenciales pueden influenciar los requerimientos de DHA de un individuo y los desenlaces en cuanto al neurodesarrollo.

Sin importar el periodo de la intervención, existe un alto grado de heterogeneidad entre los estudios con respecto a la dosis de DHA, el periodo de intervención y los desenlaces evaluados. Estos estudios no demuestran un beneficio de la suplementación de DHA en lactantes sanos sobre el desarrollo infantil. La respuesta individual a los niveles prenatales de DHA puede estar influenciada por otros factores, como el trasfondo genético, tabaquismo, la educación materna y el peso al nacer. Esto sugiere que los esfuerzos a futuro deben enfocarse en definir quiénes responderán al DHA para esclarecer el papel de la dosis y momento óptimos de las potenciales intervenciones.

Lectura recomendada

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al: Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578–585.

Ácido docosahexaenoico y desenlaces del neurodesarrollo en lactantes de término

Suzanne Meldrum Karen Simmer

Centro de Investigación y Educación Neonatal, Universidad de Australia del Oeste, Subiaco, W.A., Australia

Mensajes clave

- La suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) o aceite de pescado durante el embarazo y/o la lactancia no mejora el desarrollo infantil.
- La suplementación de lactantes sanos con DHA o aceite de pescado no mejora el desarrollo infantil.

Palabras clave

Ácido docosahexaenoico · Ácido graso poliinsaturado de cadena larga · Aceite de pescado · Desarrollo infantil

Resumen

El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, es esencial para el desarrollo normal del cerebro. El DHA se encuentra predominantemente en los alimentos de origen marino, aceite de pescado, la leche materna y las fórmulas lácteas. La ingesta de DHA en países occidentales es a menudo inferior a la recomendada. Estudios observacionales han demostrado una asociación entre la ingesta de DHA en el embarazo y el neurodesarrollo de los niños, pero no han podido ajustar por completo por factores confusores que influyen en el desarrollo del niño. Estudios clínicos aleatorizados sobre suplementación con DHA durante el embarazo y/o la lactancia, y en lactantes de término, no han demostrado un beneficio consistente ni tampoco un perjuicio sobre el neurodesarrollo de los lactantes sanos nacidos a término.

La evidencia no apoya la suplementación con DHA en mujeres sanas embarazadas o lactando, ni en lactantes sanos.

© 2016 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

El papel del ácido docosahexaenoico sobre el neurodesarrollo del feto y el lactante

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), incluyendo al ácido docosahexaenoico (DHA) y al ácido araquidónico, son esenciales para la salud en general, incluyendo el crecimiento normal, la visión, y específicamente para esta revisión, el neurodesarrollo. El pico en el depósito de DHA en el cerebro se presenta durante el tercer trimestre de gestación y durante el primer año de vida, coincidiendo con el periodo de crecimiento rápido del cerebro [1]. A los lactantes se les proporciona DHA durante el desarrollo temprano del sistema nervioso central (SNC) predominantemente a través de transferencia placentaria durante la gestación, y a través de la ingesta en la dieta en el periodo posnatal [2]. A pesar de que las recomendaciones establecen un consumo de DHA de entre 200 a 300 mg al día [3, 4] para las mujeres embarazadas y lactando, la ingesta en los países occidentales puede ser insuficiente debido a las altas demandas del feto y a una ingesta materna inadecuada [5]. En forma posnatal, aunque la leche materna y/o las fórmulas infantiles pueden contener DHA, la cantidad proporcionada variará con base en la ingesta materna en la dieta y la marca de la fórmula, respectivamente. Los países que típicamente tienen niveles bajos de DHA en la leche materna son países occidentales como los EUA (0.2%), Canadá (0.14%) y Australia (0.25%) [6].

Se han publicado varias revisiones de expertos que detallan la evidencia de los papeles del DHA durante el desarrollo temprano del SNC [7-11], y todos resaltan la importancia del DHA para una función óptima. El DHA se encuentra en concentraciones altas dentro de la bicapa lipídica de las neuronas, jugando un papel funcional en la fluidez/flexibilidad de la membrana y afectando la transmisión neuronal [12]. Más aún, la evidencia sugiere que el DHA también tiene efectos demostrables sobre las actividades de enzimas unidas a la membrana, canales iónicos y receptores, expresión genética e inflamación neuronal a través de precursores eicosanoides [13]. Específicamente en lo que respecta al neurodesarrollo, la alta proporción de DHA en las membranas neuronales sugiere que el DHA es importante para la biogénesis de la membrana, y por consecuencia, para eventos como la neurogénesis, migración y crecimiento neuronal [7, 8].

La importancia del DHA durante el desarrollo del SNC ha conducido a la hipótesis de que la modulación temprana del DHA en la dieta puede alterar la trayectoria normal del desarrollo cerebral, y por consecuencia afectar las capacidades funcionales derivadas de las estructuras del SNC. Se están realizando investigaciones en relación a cómo y en qué cantidades se administra el DHA al SNC del lactante, y si dichas cantidades son suficientes para apoyar una función cerebral óptima.

Asociaciones entre la ingesta de DHA (materna y neonatal/lactante) y el neurodesarrollo del feto y el lactante

Estudios observacionales proporcionan datos que muestran que el consumo y/o el estatus materno y del lactante de AGPICL omega-3 (n-3) puede influenciar de forma positiva al neurodesarrollo del lactante. Se han reportado asociaciones positivas significativas para desenlaces específicos en varios estudios maternos [14-22], mientras que un número más pequeño ha observado asociaciones negativas [18, 20, 22, 23], o la ausencia de asociaciones [21-25]. Se han encontrado beneficios para una amplia gama de desenlaces, como el cociente de inteligencia verbal, el lenguaje, el desarrollo motor y neurológico y la conducta social. A pesar de cierta consistencia en los resultados, la metodología de los estudios es variable, en particular en lo que respecta al tamaño de la muestra, la medición de DHA mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos, o fracciones celulares específicas, y el impacto de factores confusores incluyendo el estatus socioeconómico.

El estudio más grande realizado a la fecha fue llevado a cabo por Hibbeln y cols. [17] en 2007, donde el consumo de alimentos de origen marino a razón de <340 g/semana a las 32 semanas de gestación se asoció con un aumento en el riesgo de una inteligencia verbal en la cuartila más baja en los niños a los 8 años de edad. La fortaleza de este estudio recae en el gran tamaño de la muestra, 11 875 participantes, mucho más grande que la mayoría de los demás estudios. El

estudio concluyó que las mujeres embarazadas no deben reducir el consumo de alimentos de origen marino durante el embarazo, y que al hacerlo pueden perder beneficios para el neurodesarrollo de sus hijos.

Julvez y cols. llevaron a cabo recientemente un estudio con este diseño [26]. En una población caracterizada por un alto consumo de alimentos marinos (España), se encontraron asociaciones moderadas entre el consumo de alimentos del mar durante el primer y tercer trimestres del embarazo y el desarrollo neuropsicológico de los niños a los 5 años de edad. Sin embargo, luego de ajustar por niveles de AGPICL en la sangre del cordón, sólo persistió parte de la significancia, lo que sugiere que el efecto benéfico no sólo se derivó del consumo de DHA. Aquí yace la dificultad en la interpretación de dichos estudios. Estos estudios observacionales son incapaces de establecer causalidad debido a la dificultad para ajustar los complejos factores confusores que también influyen sobre el desarrollo infantil temprano.

Los estudios observacionales son incapaces de establecer causalidad debido a la dificultad para ajustar los complejos factores confusores que también influyen sobre el desarrollo infantil temprano

Para explorar esto, Gould y cols. [27] llevaron a cabo recientemente un estudio de asociación para explorar qué factores maternos influenciaban el estatus de DHA durante el embarazo. Sus resultados sugieren que la respuesta al DHA prenatal estaba relacionada con las características de los grupos poblacionales específicos estudiados. En la cohorte australiana estudiada por los autores, se observó que el peso al nacer, la educación materna y el tabaquismo materno interactuaban con el estatus de DHA durante el embarazo y con el neurodesarrollo. Dichos hallazgos sugieren que los estudios futuros deben tener suficiente poder para ser capaces de evaluar análisis de subgrupos *post hoc*, o bien que se identifique, antes de la suplementación con DHA, a aquellos que responderán a la misma. Cualquiera de estos dos caminos requerirá cambios significativos en el diseño o en el tamaño de la muestra en futuros estudios observacionales.

Para los estudios de asociación en la lactancia y la niñez, los resultados son más mixtos, donde algunos muestran una combinación de asociaciones negativas o ausencia de asociación [18, 28, 29], y otros muestran asociaciones positivas [16, 30, 31]. Esto puede resaltar la importancia del periodo materno para la acumulación de DHA.

Estudios controlados aleatorizados sobre suplementación materna con AGPICL y neurodesarrollo infantil

Se han llevado a cabo varios estudios controlados aleatorizados para esclarecer si la suplementación materna con AGPICL es una estrategia efectiva para mejorar el neurodesarrollo de los hijos. Un meta-análisis reciente llevado a cabo por Gould y cols. [32] incluyó 11 estudios controlados aleatorizados para un total de 5 272 participantes, y no observó diferencias significativas entre los grupos suplementados en cuanto al desarrollo cognitivo, motor o del lenguaje. Se detectó un único hallazgo de mejores puntajes cognitivos en niños de 2.5 años de edad; sin embargo, este efecto fue determinado en base a 2 estudios con alto riesgo de sesgo, y los autores aconsejaron precaución al momento de la interpretación. La calidad metodológica de los estudios se observó en general como pobre, en particular en cuanto a los tamaños de las muestras, las altas tasas de atrición, y el diseño estadístico.

El estudio más grande a la fecha sobre suplementación materna fue realizado por Makrides y cols. [33] en 2010: 726 mujeres embarazadas fueron suplementadas con 800 mg/día de aceite de pescado o placebo durante la segunda mitad del embarazo. El estudio tuvo un alto nivel de rigor metodológico y una baja tasa de atrición. No se identificaron efectos del tratamiento con DHA durante el embarazo sobre el neurodesarrollo, ni a los 18 meses ni tampoco en un seguimiento más reciente a los 4 años. Más aún, en un subgrupo de esta cohorte, se evaluaron la atención, memoria de trabajo y control inhibitorio de 158 niños a los 27 meses. No se observaron diferencias significativas entre los grupos excepto por un pequeño número de efectos inconsistentes que fueron atribuidos a la casualidad.

Desde 2013 se han publicado dos nuevos estudios controlados aleatorizados, que no han encontrado efectos estadísticamente significativos de la suplementación materna con DHA. Ramakrishnan y cols. [34] reclutaron a 730 mujeres en México y las suplementaron con cápsulas de 400 mg de DHA al día o placebo desde las 18 a 22 semanas de gestación hasta el momento del parto, y no encontraron efectos sobre el neurodesarrollo a los 18 meses de edad utilizando las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID) (versión en español). Hurtado y cols. [35] reclutaron a 110 mujeres embarazadas en otro estudio aleatorizado controlado, para darles un suplemento de 400 mg diarios de DHA o placebo desde las 28 semanas de gestación hasta el final de la lactancia, evaluando el neurodesarrollo a los 12 meses de edad. No se observaron diferencias entre los grupos en base a la BSID. Sin embargo, la tasa de atrición del estudio fue alta, y solo a ~40% de los participantes en el estudio se les evaluó el neurodesarrollo.

En general, los resultados de los estudios controlados aleatorizados sobre suplementación materna no son concluyentes. Sin embargo, cabe mencionar el hecho de que

los estudios controlados no muestran los mismos hallazgos positivos consistentes que se han reportado en los estudios observacionales. Aunque esto puede ser resultado de la heterogeneidad en el diseño de los estudios, y en muchos casos una calidad metodológica insuficiente, es posible que la suplementación materna con DHA durante el embarazo no confiera beneficio neurológico alguno a los niños. Dificultades que vale la pena destacar en el diseño de estudios controlados aleatorizados materno son el identificar qué dosis se debe administrar, en qué momento se debe evaluar el neurodesarrollo, y qué pruebas específicas de neurodesarrollo deben utilizarse.

Dificultades que vale la pena destacar en el diseño de estudios controlados aleatorizados materno son el identificar qué dosis se debe administrar, en qué momento se debe evaluar el neurodesarrollo, y qué pruebas específicas de neurodesarrollo deben utilizarse.

Estudios controlados aleatorizados sobre suplementación durante la lactancia y el neurodesarrollo infantil

La investigación sobre la suplementación con DHA durante la lactancia para un mejor neurodesarrollo del lactante y el niño ha sido examinada de forma menos específica en la literatura reciente. Varios estudios sobre suplementación materna han continuado administrando a las madres suplementos durante la lactancia [36], pero dicho diseño hace difícil identificar el periodo de tiempo en el que la suplementación fue benéfica. En general, los estudios que incluyen tanto suplementación materna como durante la lactancia con DHA no han observado efectos significativos sobre el neurodesarrollo.

Un análisis de Cochrane llevado a cabo por Delgado-Noguera y cols. [37] en 2010 revisó los estudios controlados aleatorizados sobre suplementación con AGPICL durante la lactancia, e incluyó 6 estudios para un total de 1 280 mujeres. Se incluyeron estudios de suplementación tanto en el embarazo como en la lactancia, junto con los de suplementación sólo durante la lactancia. No se observaron diferencias significativas como resultado de la suplementación sobre el neurodesarrollo infantil. Sin embargo, luego de un análisis de sensibilidad, se observó un beneficio significativo para el desarrollo psicomotor a los 5 años de edad con base sólo en un estudio [38]. Los estudios se consideraron como con poco riesgo de sesgo y una metodología en general rigurosa,

y los autores sugieren que se requieren más estudios para obtener resultados más concluyentes.

Sólo tres estudios han investigado específicamente la lactancia [38-40]. De forma similar a los estudios sobre suplementación materna, aún se desconoce la concentración óptima de DHA en la leche materna para conferir cualquier beneficio neurológico. Los niveles de DHA en la leche materna varían a nivel mundial, con concentraciones tan altas como 1% observadas en países con un alto consumo de pescado, como Japón [6]. Utilizando cinco dosis diferentes de suplementación con DHA durante 12 semanas después del parto, Gibson y cols. [39], en 1997, observaron poco aumento en los niveles de DHA en los eritrocitos plasmáticos del lactante cuando la leche materna estuvo por encima de 0.8% del total de ácidos grasos. En este estudio, puntajes más altos en el índice de desarrollo mental utilizando las escalas de Bayley se asociaron con un mayor estatus de DHA en la leche materna a los 12 meses; sin embargo, este efecto no se observó a los 2 años.

En un estudio con dosis altas, Lauritzen y cols. [40] en Dinamarca, suplementaron a 122 madres con bajo consumo de pescado con aceite de pescado o placebo durante los primeros 4 meses de la lactancia (800 mg de DHA y 600 mg de ácido eicosapentaenoico). Se incluyó como referencia a un tercer grupo de mujeres lactando con alto consumo de pescado. Se observó que el vocabulario al año de edad era menor en los niños en el grupo suplementado con aceite de pescado en comparación con los niños en el grupo control, pero este hallazgo no se observó a los dos años. Por el contrario, en 2005, Jensen y cols. [38] llevaron a cabo un estudio suplementando a madres lactando con DHA utilizando aceite de algas (aproximadamente 200 mg de DHA al día) durante 4 meses tras el parto. A pesar de que el contenido de DHA en los fosfolípidos se incrementó en 75% respecto al basal, el neurodesarrollo y la visión no se vieron afectados durante los primeros 12 meses. Sin embargo, a los 30 meses de edad, el grupo suplementado tuvo un índice de desarrollo psicomotor de Bayley más alto (pero no un índice de desarrollo mental más alto). Nuevamente a los 5 años de edad, los niños cuyas madres recibieron DHA *versus* placebo se desempeñaron significativamente mejor en la subescala de atención sostenida de la Escala de Desempeño Internacional de Leiter.

En resumen, se requieren más estudios sobre suplementación con DHA durante la lactancia a fin de concluir en forma definitiva si la suplementación puede mejorar el neurodesarrollo del lactante y el niño. Se requiere suficiente poder estadístico, así como seguimiento a largo plazo y la investigación de una dosis óptima.

Suplementación con DHA en lactantes nacidos a término (Suplementación directa y fórmula) y neurodesarrollo

Se han llevado a cabo estudios controlados aleatorizados sobre suplementación de AGPICL en las fórmulas lácteas durante los últimos 30 años, y se realizaron debido a la falta de AGPICL en las fórmulas comerciales en comparación con la leche materna. Aunque se ha llevado a cabo un número relativamente grande de estudios, existe un alto grado de heterogeneidad entre ellos, en particular en relación con la dosis de DHA, la duración de la suplementación y el método de evaluación [41-42]. Más aún, la identificación más reciente del

control genético del metabolismo de los AGPI ha despertado la inquietud sobre la variabilidad individual de los requerimientos de DHA. Se han realizado dos metanálisis recientes, uno incluyendo

Aún se desconoce la concentración óptima de DHA en la leche materna para conferir cualquier beneficio neurológico

15 estudios [43] y otro evaluando 12 [44]. Ninguno encontró efectos benéficos de la suplementación en el desarrollo mental ni en el psicomotor. Sin embargo, Koletzko y cols. [45], en una revisión sistemática incluyendo 5 estudios no evaluados por los metanálisis previamente mencionados, comentaron sobre la falta de consistencia de los estudios controlados aleatorizados, pero notaron una tendencia hacia una mayor probabilidad de beneficio con dosis más altas ($\geq 0.32\%$ de DHA y $\geq 0.66\%$ de ácido araquidónico) y una mayor duración de una suplementación más alta de AGPICL (hasta el año de edad).

En relación al método de evaluación del neurodesarrollo, Sun y cols. [42] evaluaron la validez y confiabilidad de dichas mediciones utilizadas en los estudios de suplementación de AGPICL. Utilizando 29 artículos, observaron que los métodos de evaluación carecían de validez predictiva para un futuro desempeño neurocognitivo, y que las mediciones de capacidad intelectual usualmente no están sujetas a cambio a corto plazo. Identificaron que “una evaluación bien diseñada, válida y clínica de los resultados que midan la función neurocognitiva en neonatos y lactantes es esencial para proporcionar la evidencia científica requerida para los futuros estudios clínicos”. Sin embargo, los autores destacaron que no existen tales medidas, y que por lo tanto debe darse una colaboración e investigación futuras enfocadas en dichas metas. Hasta que esto se lleve a cabo, el determinar el impacto de la suplementación con DHA para los lactantes es algo que no podrá lograrse.

Conclusión

No existe evidencia definitiva de que la suplementación con DHA en el embarazo, la lactancia o en los lactantes mejore el neurodesarrollo de los lactantes sanos nacidos a término. Para que los estudios futuros proporcionen certeza,

necesitarán reclutar muestras de gran tamaño para identificar potenciales análisis de subgrupos, tales como factores maternos, género y genética de los lactantes, identificar la dosis óptima de suplementación y evaluar utilizando medidas válidas y bien diseñadas.

Referencias

- Martinez M: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 2):S129–S138.
- Innis SM: Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26(suppl A):S70–S75.
- Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr: Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 487–489.
- Koletzko B, Cetin I, Brenna JT: Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98: 873–877.
- Makrides M: Is there a dietary requirement for DHA in pregnancy? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 171–174.
- Brenna JT, et al: Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 1457–1464.
- Lauritzen L, et al: DHA Effects in brain development and function. *Nutrients* 2016; 8: 6.
- Innis SM: Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007; 137: 855–859.
- Lauritzen L, et al: The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 1–94.
- Heird WC, Lapillonne A: The role of essential fatty acids in development. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 549–571.
- Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE: The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 517–541.
- Hashimoto M, et al: The hypotensive effect of docosahexaenoic acid is associated with the enhanced release of ATP from the caudal artery of aged rats. *J Nutr* 1999; 129: 70–76.
- Horrocks LA, Faroquii AA: Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 361–372.
- Williams C, et al: Stereoacuity at age 3.5 years in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 316–322.
- Oken E, et al: Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1376–1380.
- Daniels JL, et al: Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 2004; 15: 394–402.
- Hibbeln JR, et al: Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369: 578–585.
- Mendez MA, et al: Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1702–1710.
- Oken E, et al: Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 789–796.
- Strain J, et al: Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 530–537.
- Oken E, et al: Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1171–1181.
- Gale CR, et al: Oily fish intake during pregnancy—association with lower hyperactivity but not with higher full-scale IQ in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 1061–1068.
- Sagiv SK, et al: Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1123–1131.
- Davidson PW, et al: Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 2008;26 Julvez J, et al: Maternal consumption of seafood in pregnancy and child neuropsychological development: a longitudinal study based on a population with high consumption levels. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 169–182.
- Suzuki K, et al: Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110: 699–704.
- Julvez J, et al: Maternal consumption of seafood in pregnancy and child neuropsychological development: a longitudinal study based on a population with high consumption levels. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 169–182.
- Gould JF, et al: Maternal characteristics influence response to DHA during pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016; 108: 5–12.
- Engel S, et al: Docosahexaenoic acid status at 9 months is inversely associated with communicative skills in 3-year-old girls. *Matern Child Nutr* 2013; 9: 499–510.
- Fahmida U, et al: Genetic variants of FADS gene cluster, plasma LC-PUFA levels and the association with cognitive function of under-two-year-old Sasaknese Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24: 323–328.
- Theodore RF, et al: Dietary patterns and intelligence in early and middle childhood. *Intelligence* 2009; 37: 506–513.
- Freire C, et al: Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environ Res* 2010; 110: 96–104.
- Gould JF, Smithers LG, Makrides M: The effect of maternal omega-3 (n – 3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 531–544.
- Makrides M, et al: Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1675–1683.
- Ramakrishnan U, et al: Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and offspring development at 18 months: randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10:e0120065.
- Hurtado JA, et al: Effects of maternal Ω -3 supplementation on fatty acids and on visual and cognitive development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 472–480.
- Helland IB, et al: Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001; 108:E82.
- Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X: Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007901.
- Jensen CL, et al: Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 125–132.

Declaraciones

Los autores no declaran conflictos de interés.

La redacción de este artículo fue patrocinada por el Nestlé Nutrition Institute.

39. Gibson RA, Neumann MA, Makrides M: Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 578–584.
40. Lauritzen L, et al: Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 535–547.
41. Meldrum SJ, et al: Achieving definitive results in long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation trials of term infants: factors for consideration. *Nutr Rev* 2011; 69:205–214.
42. Sun H, et al: Infant formula and neurocognitive outcomes: impact of study end-point selection. *J Perinatol* 2015; 35: 867–874.
43. Simmer K, Patole SK: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000376.
44. Qawasmi A, et al: Meta-analysis of longchain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics* 2012; 129: 1141–1149.
45. Koletzko B, et al: The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36: 5–14

El balance entre los metabolitos de los ácidos grasos n-3 y n-6 juega un papel importante en el mantenimiento de la duración normal de la gestación y es un elemento crítico en la maduración cervical y en el inicio del trabajo de parto

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):30–34

Ácido docosahexaenoico y nacimiento prematuro por Maria Makrides y Karen Best

Puntos clave

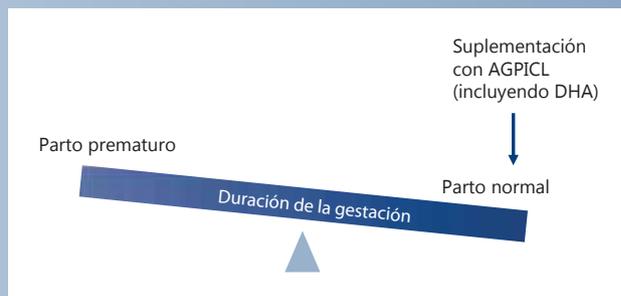
Globalmente, el nacimiento prematuro es una de las principales causas de muerte en niños menores a 5 años de edad. Observaciones iniciales sobre la mayor duración del embarazo e incidencia reducida de nacimiento prematuro en comunidades que consumen pescado originó investigación sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) omega-3 (n-3) para mejorar la duración de la gestación. El periodo prenatal es una ventana vulnerable altamente sensible a la deficiencia de AGPICL n-3.

Conocimiento actual

La mayoría de los partos prematuros se presentan de forma espontánea, y se deben a múltiples factores que hacen que un útero normalmente inactivo comience a presentar contracciones. Actualmente, no existe una estrategia que pueda ser utilizada como prevención primaria para su uso clínico generalizado. Los AGPICL n-3, como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico, son agentes encontrados en la dieta que pueden modular varias condiciones clínicas a través de sus acciones antiinflamatorias. Estas pueden ser relevantes para modular las cascadas inflamatorias que sostienen la respuesta materna al feto durante el proceso del parto.

Implicaciones prácticas

La evidencia más sugerente para apoyar la eficacia de la suplementación con DHA para reducir el parto prematuro viene del estudio DOMInO. La suplementación de AGPICL n-3 durante la segunda mitad del embarazo en 2 300 mujeres resultó en una reducción de 50% en la incidencia de parto prematuro. Estos hallazgos han sido apoyados por los de varios otros estudios y metanálisis. En general, la



La suplementación con AGPICL, incluyendo el DHA, puede tener potencial como estrategia preventiva para mejorar la duración del embarazo y evitar el parto prematuro.

suplementación con aceite marino o AGPICL n-3 durante el embarazo es segura y bien tolerada, pero se requiere investigar más para esclarecer la dosis óptima y el momento adecuado de la suplementación de n-3 durante el embarazo.

Lectura recomendada

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al: Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1675–1683.

Ácido docosahexaenoico y parto prematuro

Maria Makrides Karen Best

Instituto de Salud e Investigación Médica de Australia del Sur (SAHMRI), Adelaide, S.A., Australia

Mensajes clave

- El parto prematuro es una de las principales causas de muerte infantil a nivel mundial. La necesidad de identificar estrategias de prevención seguras, efectivas y fácilmente aplicables a fin de evitar el parto prematuro es cada vez mayor, en especial el "parto prematuro temprano" antes de las 34 semanas de gestación.
- Existe evidencia de estudios epidemiológicos, así como controlados aleatorizados, que apoya el efecto de una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 durante el embarazo sobre la duración del embarazo.

Palabras clave

Parto prematuro · Omega-3 · Embarazo · Suplementos nutricionales · Ácidos grasos · Prevención primaria

Resumen

El parto prematuro representa más de 85% de todas las complicaciones y muertes perinatales. Existen muchas consecuencias a corto y largo plazo de nacer demasiado temprano. Estos niños a menudo requieren cuidados intensivos y tienen un mayor riesgo de morbilidades tempranas a menudo con secuelas de por vida. Aproximadamente 50% de todos los partos prematuros sucede por causas desconocidas o poco claras, y no existen estrategias de prevención primaria efectivas con uso clínico generalizado. Estudios epidemiológicos han observado un aumento

en la duración de la gestación en poblaciones con un alto consumo de pescado. Estos hallazgos han conducido a la realización de estudios controlados aleatorizados sobre suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) omega-3 (n-3), que demuestran que estos agentes dietéticos pueden retrasar el momento del parto y pueden tener valor como intervención profiláctica en algunas mujeres. Esta revisión presenta la evidencia disponible y discute la relación entre la suplementación con AGPICL n-3 durante el embarazo y la incidencia de parto prematuro

© 2016 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Las complicaciones del parto prematuro (antes de completar las 37 semanas de gestación) son actualmente la principal causa de muerte antes de los cinco años de edad a nivel mundial, representando 17% de dichas muertes [1] y más de 85% de todas las complicaciones perinatales [2]. Se estima que 11% de los nacimientos (15 millones de bebés cada año en todo el mundo) son prematuros (Cuadro 1), y la mitad de ellos se deben a causas desconocidas o poco claras [3-5]. Los avances en la atención médica perinatal y neonatal han resultado en tasas de supervivencia mucho mejores para los lactantes prematuros; sin embargo, aún en países con altos ingresos, muchos de estos niños sufren consecuencias a corto y largo plazo por haber nacido tan temprano [6]. Estos lactantes a menudo requieren cuidados intensivos y tienen un mayor riesgo de morbilidades como síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, ceguera y parálisis cerebral. Los niños prema-

Cuadro 1. Tasas estimadas de parto prematuro y número total de partos prematuros en el 2010

	Recién nacidos vivos, n	Tasa promedio estimada de parto prematuro, %	Partos prematuros, n
Regiones desarrolladas	14 300,000	8.6	1 233 200
Asia del Este	17 400,000	7.2	1 262 200
América Latina	10 200 000	8.4	852 800
África del Norte	3 542 100	7.3	259 200
Oceanía	263 200	7.4	19 500
Sureste de Asia	38 700 000	13.3	5 159 300
África sub-sahariana	32 100 000	12.3	3 936 800
Oeste de Asia	4 855 300	10.1	488 200
Caribe	682 800	11.2	76 500
Cáucaso y Asia central	1 643 000	9.2	151 300
Total a nivel mundial	135 000 000	11.1	14 936 700

Fuente: Blencowe y cols. [32].

turos pueden tener dificultades en la infancia temprana que posteriormente pueden manifestarse como un bajo desempeño educacional, una alta tasa de desempleo y otros déficits en el bienestar social y emocional, así como un impacto social y económico más amplio [7, 8].

La cuarta parte de los partos prematuros se deben a alguna intervención médica luego de complicaciones relacionadas con el embarazo, incluyendo preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino, o enfermedades maternas [9]. El resto de los partos prematuros ocurren de forma espontánea y se deben a procesos multifactoriales que hacen que el útero, normalmente sin actividad, comience con contracciones activas y trabajo de parto. Se desconoce la causa precisa del trabajo de parto prematuro en hasta la mitad de los casos [10]. Aunque existen agentes tocolíticos para inhibir las contracciones uterinas en una situación de emergencia para detener o retrasar el trabajo de parto prematuro, actualmente no existen estrategias efectivas de prevención primaria de uso clínico generalizado para el parto prematuro. Más de 10 revisiones sistemáticas de Cochrane han investigado tratamientos que van desde suplementos dietéticos hasta fármacos terapéuticos, como betamiméticos, sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales de calcio. A pesar del amplio rango de tratamientos investigados en las revisiones, ninguno ha demostrado ser efectivo para reducir el riesgo de parto prematuro espontáneo.

AGPICL n-3 y parto pretérmino

En décadas recientes, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPICL) de cadena larga omega-3 (n-3), específicamente el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) y el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3), han surgido como agentes dietéticos eficaces que moderan el número de condiciones clínicas a través de su actividad antiinflamatoria. Esta acción puede también aplicar al embarazo y la cascada inflamatoria

del parto, donde es crucial la respuesta inmune materna al feto. La unidad feto-placentaria es suministrada con ACPICL n-3 y omega-6 (n-6) a partir de la circulación materna, la cual está influenciada por la ingesta materna en la dieta y la síntesis endógena. Las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico n-6 (AA, 20:4n-6) dentro de la unidad útero-placentaria en el embarazo normal son contrarrestadas por la producción local de prostaglandinas derivadas de AGPICL n-3 dentro de los mismos tejidos. El balance entre los metabolitos de los ácidos grasos n-3 y n-6 juega un papel importante en el mantenimiento de la duración normal de la gestación, y es un elemento crítico en la maduración cervical y el inicio del trabajo de parto [11]. Si la producción local de prostaglandinas derivadas de n-6 dentro de la unidad feto-placentaria es demasiado alta, o la acumulación local de AGPICL n-3 es demasiado baja, el cérvix puede madurar prematuramente e incrementarse las contracciones uterinas, lo que a su vez puede conducir a un parto prematuro, en particular en mujeres susceptibles [12].

Ingesta materna de DHA

Las dietas occidentales modernas tienen un bajo contenido de AGPICL n-3 y alto contenido de ácidos grasos n-6, lo que conduce a un predominio del AA en los tejidos. El periodo prenatal es un momento de mayor riesgo para la deficiencia de AGPICL n-3, ya que el DHA es transferido de forma preferente desde los depósitos en los tejidos maternos hacia el feto en desarrollo [13]. La Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta de 300 mg/día de AGPICL n-3 para las mujeres embarazadas [14]; sin embargo, en muchos países de bajos, medianos y altos ingresos no se cumple con esta cantidad, con la excepción de los países costeros donde el pescado y otros alimentos marinos se encuentran al alcance de la mano, son económicos y se consumen de forma común [15]. Aunque los alimentos de origen marino son fuentes ricas de

DHA y EPA, el consejo nutricional para las mujeres embarazadas en relación al consumo de aceite marino es complicado, y hay advertencias que sugieren limitar el consumo general de pescado para evitar una exposición potencial a metil-mercurio o bifenilos policlorados. Como resultado, la ingesta de estos ácidos grasos de cadena larga n-3 está muy por debajo del consumo requerido para lograr elevaciones normales en la unidad feto-placentaria para el mantenimiento de un embarazo a término, resaltando la potencial insuficiencia de la unidad feto-placentaria. Se ha sugerido que esto contribuye al incremento en la tasa de nacimientos prematuros en los países desarrollados, así como en países en desarrollo, donde las dietas se han occidentalizado, con un menor consumo de pescado y un mayor consumo de aceites vegetales ricos en n-6.

Evidencia epidemiológica

Las primeras observaciones relacionando la ingesta de AGPICL n-3 con la duración del embarazo se llevaron a cabo luego de comparaciones poblacionales al inicio de la década de 1980. La mayor duración de los embarazos observada en la comunidad consumidora de pescado de las Islas Faroe, en comparación con mujeres danesas genéticamente similares, condujo a sugerir que los ácidos grasos derivados de los alimentos marinos, una fuente rica de EPA y DHA, podría retardar el parto espontáneo [17]. Estudios de cohorte subsecuentes también han demostrado una asociación positiva entre la ingesta de pescado o AGPICL n-3 y la duración de la gestación [18–20]. Una revisión sistemática de 151 880 pares de madres e hijos de 19 estudios poblacionales de cohortes europeos mostró que las mujeres que consumían pescado >1 vez/semana durante el embarazo tuvieron un menor riesgo de parto prematuro en comparación con mujeres que rara vez consumían pescado [21]. La aparente consistencia de estas asociaciones parece prometedora; sin embargo, no es posible inferir una relación causal entre el aumento en la exposición a AGPICL n-3 (a través del pescado) en el embarazo y una mayor duración del mismo, debido a la dificultad para excluir la posibilidad de factores ambientales confusores residuales, o el hecho de que puede haber componentes del pescado además de los AGPICL n-3 que sean los responsables de estas asociaciones.

Evidencia de estudios controlados aleatorizados

Los estudios controlados aleatorizados iniciales que investigaron el efecto de la suplementación con AGPICL n-3 para la prevención de parto prematuro utilizaron dosis al-

tas de aceite de pescado rico en EPA, y principalmente estuvieron dirigidos a mujeres con embarazos de alto riesgo. Una revisión de Cochrane de 2006 sobre suplementación con aceite marino durante el embarazo incluyó datos de 6 estudios y midió varios parámetros maternos y neonatales, incluyendo parto prematuro [22]. Dos de estos estudios (n = 860 mujeres en total) midió los desenlaces de parto prematuro de mujeres con embarazos de alto riesgo. Un metanálisis mostró que la intervención con aceite de pescado resultó en un incremento de aproximadamente 2 días en la duración promedio del embarazo, una reducción no significativa de 8% en el parto prematuro de <37 semanas de gestación, y una reducción significativa de 31% en el parto prematuro temprano <34 semanas de gestación. Estudios más recientes sobre suplementación prenatal con n-3 han incluido a mujeres con embarazo de riesgo normal, y han intervenido con DHA debido a la asociación con desenlaces en cuanto al desarrollo infantil temprano [23–25]. La evidencia más fuerte para apoyar la eficacia de la suplementación con DHA para reducir el parto prematuro viene del estudio DOMInO, el estudio más grande a la fecha sobre suplementación con AGPICL n-3 en el embarazo (n = 2 399) [23]. Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto de la suplementación con AGPICL n-3 (predominantemente como DHA) durante la segunda mitad

del embarazo sobre la prevalencia de depresión posnatal en mujeres, y sobre desenlaces de neurodesarrollo infantil temprano. Un análisis secundario preplaneado mostró una reducción en el parto prematuro temprano (<34 semanas) en el grupo suplementado con DHA en comparación con el grupo control, correspondiendo a

No es posible inferir un vínculo causal del incremento en la exposición a AGPICL n-3 (a través del pescado) en el embarazo y un aumento en la duración del embarazo debido a la dificultad para excluir la posibilidad de factores ambientales confusores residuales

una reducción de 50% en la incidencia de parto prematuro temprano (1.09 vs. 2.25%, TR ajustada RR 0.49, IC de 95% 0.25–0.94, $P = 0.03$). Estos hallazgos concuerdan con resultados de la revisión de Cochrane de 2006, y cuando se combinaron en metanálisis actualizado incluyendo a otros dos estudios recientes (n = 3670) [24, 26], el número de mujeres se incrementó 2.5 a 3 veces, y la magnitud de los efectos permaneció notablemente similar (Cuadro 2).

En forma colectiva, los datos de la revisión sistemática de Cochrane [22] combinados con revisiones más recientes [27–29] implican que los efectos de los AGPICL n-3 no son atribuibles únicamente a las prostaglandinas formadas a partir del EPA, ya que nuevos estudios han utilizado suplementación basada en DHA. Claramente los mecanismos que subyacen a los efectos de los AGPICL n-2 sobre la duración del embarazo son complejos, y esto quizá no sorpren-

Cuadro 2. Revisión de Cochrane sobre AGPICL n-3 para la prevención de parto prematuro

Variable	Efecto del tratamiento con AGPICL n-3 en relación a los controles	
	Revisión de Cochrane de 2006 [22]	Estudios combinados [22, 23, 27, 28]
Diferencia promedio en la duración del embarazo, días	2.5 (IC 95% 1.0–4.1) 1 621 mujeres de 3 estudios	2.0 (IC 95% 1.1–3.0) 4 289 mujeres de 5 estudios
Riesgo relativo de parto prematuro <37 semanas de gestación	0.92 (IC 95% 0.79–1.07) 1 916 mujeres de 5 estudios	0.92 (IC 95% 0.80–1.04) 5 586 mujeres de 8 estudios
Riesgo relativo de parto prematuro temprano <34 semanas de gestación	0.69 (IC 95% 0.49–0.99) 860 mujeres de 2 estudios	0.60 (IC 95% 0.44–0.81) 3 560 mujeres de 4 estudios

IC = Intervalo de confianza.

da cuando uno considera los múltiples mecanismos que en general subyacen a los procesos biológicos importantes, y seguramente el parto no es la excepción. Las dosis de AGPICL n-3 utilizadas en los estudios controlados aleatorizados durante el embarazo van de 133 a 3 000 mg/día, y el periodo de intervención ha comenzado entre las 16 y las 30 semanas de gestación hasta el momento del parto o más allá. En general, las revisiones sistémicas muestran que la suplementación con aceite marino o AGPICL n-3 es segura en el embarazo, y es generalmente bien tolerada. Las tasas de eventos adversos serios fueron similares entre los grupos de tratamiento, y la ocurrencia de efectos secundarios (p. ej., náusea, vómito y diarrea) fue en general similar, a excepción de eructos y un mal sabor de boca, que se presentaron de forma más frecuente en los grupos suplementados con aceite marino. No se han observado diferencias en la incidencia de hospitalización anteparto, cesárea, eclampsia u otras morbilidades maternas graves entre los grupos de tratamiento y los grupos control [22, 27, 28]. Sin embargo, varios estudios reportan un aumento significativo en la incidencia de inducción postérmino o cesárea postérmino en las mujeres suplementadas con AGPICL n-3 en comparación con los controles. Esto es preocupante debido a que el parto postérmino también está asociado con un aumento de la mortalidad y morbilidad perinatal tanto en los lactantes como en las madres [30]. Estudios animales demuestran que a medida que se alteran la duración, dosis y el periodo de suplementación con AGPICL n-3, los niveles acumulados dentro de la unidad feto-placentaria cambian en una relación dosis-respuesta [11]. Se ha demostrado que en las primeras 6 semanas, en las personas que suspenden los suplementos de aceite de pescado los niveles de AGPICL n-3 en plasma y eritrocitos regresan a niveles similares a los de la población general de bajos consumidores de pescado [31]. Los estudios actuales están investigando el momento óptimo de la suplementación con AGPICL n-3 enfocándose en el periodo crítico antes de las 34 semanas, cuando el parto prematuro tiene los desenlaces más malos,

y suspender el tratamiento para reducir el riesgo de una intervención postérmino (número de registro en los Australian New Zealand Clinical Trials 12613001142729).

Conclusión

La prevención del parto prematuro sigue siendo uno de los retos más importantes en la atención médica obstétrica y neonatal. Aunque es evidente un nivel de concordancia entre los estudios epidemiológicos y los estudios controlados aleatorizados, aún hay inconsistencias. Esto quizá no es de sorprender cuando uno considera que la exposición materna a los AGPICL n-3 en estudios observacionales está muy probablemente basada en una exposición de por vida en comparación con un periodo definido de suplementación con AGPICL n-3 en los estudios controlados aleatorizados. La evidencia a la fecha demuestra de forma consistente que la suplementación con AGPICL n-3 durante el embarazo incrementa la duración de la gestación en 2 días, y produce una reducción de 40 a 50% en el parto prematuro temprano (<34 semanas de gestación) [22, 23]. Los objetivos en la investigación futura en esta área incluyen una mejor definición de la dosis y el momento adecuado para la suplementación con AGPICL n-3. Es importante identificar y evaluar (mediante estudios controlados aleatorizados) otros agentes e intervenciones dietéticas que puedan influenciar vías similares. Adicionalmente, serán vitales estudios para comprender los mecanismos que rodean la respuesta individual a la suplementación con AGPICL n-3 y la relación con indicadores inflamatorios/perfil inmunológico, así como las características clínicas y sociales, a fin de optimizar futuras recomendaciones para el tratamiento.

Declaraciones

La redacción de este artículo fue patrocinada por el Instituto de Nutrición Nestlé. Maria Makrides fue apoyada por una beca de investigación del Australian National Health and Medical Research Council (1061704). Karen Best declara que no tiene intereses financieros materiales o relevantes que se relacionen con la investigación descrita en este artículo.

Referencias

1. World Health Statistics 2015. Geneva, World Health Organization, 2015. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/ (accessed April 20, 2016).
2. Kong W, Yen JH, Ganea D: Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation, inhibits antigen-specific Th1/Th17 differentiation and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 872–882.
3. Schober L, Radnai D, Schmitt E, Mahnke K, Sohn C, Steinborn A: Term and preterm labor: decreased suppressive activity and changes in composition of the regulatory T cell pool. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 935–944.
4. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ: NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284:L84–L89.
5. Martinez FO, Helming L, Gordon S: Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 451–483.
6. Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371: 261–269.
7. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA: Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 906–912.
8. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG: Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993; 341: 148–149.
9. Bennett P, Thornton S: Preterm labour. *Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 727–728.
10. Menon R, Bonney E: Oxidative stress and preterm birth; in Dennery PA, Buonocore G, Saugstad OD (eds): *Perinatal and Prenatal Disorders*. New York, Springer, 2014, pp 95–115.
11. Brazle A, Johnson B, Webel S, Rathbun T, Davis D: Omega-3 fatty acids in the gravid pig uterus as affected by maternal supplementation with omega-3 fatty acids. *J Anim Sci* 2009; 87: 994–1002.
12. Simopoulos AP: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 674–688.
13. Makrides M, Gibson RA: Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 suppl):307S–311S.
14. Astrup AV: Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO/OtU), 2010.
15. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I, et al: The roles of longchain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36: 5–14.
16. McGregor JA, Allen KG, Harris MA, Reece M, Wheeler M, French JL, et al: The omega-3 story: nutritional prevention of preterm birth and other adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(5 suppl 1):S1–S13.
17. Olsen SF, Hansen HS, Secher NJ, Jensen B, Sandstrom B: Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 1995; 73: 397–404.
18. Muthayya S, Dwarkanath P, Thomas T, Ramprakash S, Mehra R, Mhaskar A, et al: The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 340–346.
19. Olsen SF: Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 447.
20. Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, Rich-Edwards JW, Gillman MW: Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 774–783.
21. Leventakou V, Roumeliotaki T, Martinez D, Barros H, Brantsaeter AL, Casas M, et al: Fish intake during pregnancy, fetal growth, and gestational length in 19 European birth cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 506–516.
22. Makrides M, Duley L, Olsen S, Jurdur F: Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003402.
23. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P, et al: Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1675–1683.
24. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al: DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 808–815.
25. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Marquez S, et al: Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010; 31(2 suppl):S108–S116.
26. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R: Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 285–301.
27. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B: Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1337–1344.
28. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H: Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007; 98: 253–259.
29. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S: Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 40–46.
30. NICE clinical guidelines 70: Induction of labour. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/induction-of-labour-nice-clinical-guideline-70/> (accessed April 24, 2016).
31. Lumley J: Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003; 110(suppl 20):3–7.
32. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–2172.

Estudios experimentales, así como estudios clínicos recientes demostraron que proporcionar cantidades más grandes de DHA de las que actualmente se administran de rutina se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a los 2 años de edad

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):36–44

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de lactantes prematuros

por Alexandre Lapillonne y Sissel J. Moltu

Puntos clave

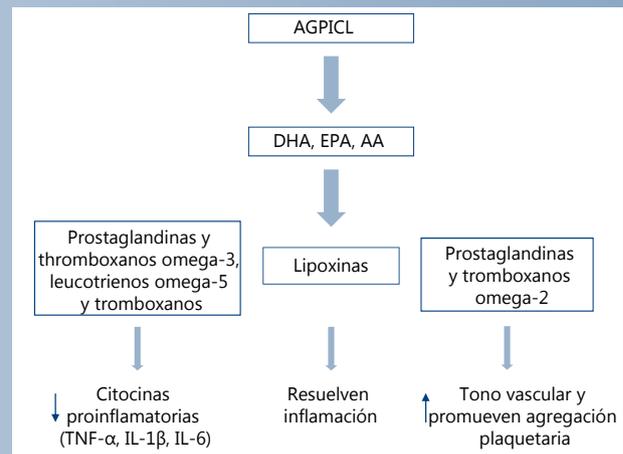
Los lactantes nacidos prematuramente tienen requerimientos nutricionales únicos debido a su inmadurez. El manejo nutricional estándar de los lactantes prematuros resulta en deficiencias en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), particularmente ácido docosahexaenoico (DHA). El proporcionar niveles más altos de DHA de los que se administran de forma rutinaria se asocia con mejores desenlaces neurológicos y clínicos.

Conocimiento actual

Los lactantes que nacen prematuros o extremadamente prematuros tienen un alto riesgo de morbilidades y mortalidad. Durante su hospitalización inicial, se administra nutrición parenteral para satisfacer sus necesidades. Los AGPICL juegan papeles importantes en el crecimiento y desarrollo perinatales, y por lo tanto son un componente importante de la nutrición de estos lactantes. En los lactantes prematuros, la capacidad endógena para sintetizar DHA y ácido eicosapentaenoico no es suficiente para satisfacer los requerimientos de estos AGPICL. El aporte limitado de AGPICL a través de fuentes nutricionales externas exacerba aún más el problema.

Implicaciones prácticas

Actualmente, el manejo nutricional de los lactantes prematuros resulta en un déficit temprano y grave de DHA. Los prematuros más pequeños son especialmente vulnerables; estos lactantes son los que tienen la mayor probabilidad de beneficiarse de una suplementación con dosis altas de DHA. Debido a su inmadurez, los lactantes prematuros tienen riesgo de enfermedades concomitantes, como displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrosante, y daño a la materia



Los AGPICL también actúan como inmunonutrientes, atenuando las cascadas inflamatorias involucradas en la patogénesis de enfermedades debidas a la inmadurez. EPA = ácido eicosapentaenoico; AA = ácido araquidónico.

blanca del cerebro. Se ha utilizado la suplementación con AGPICL, incluyendo DHA, para atenuar estos riesgos, posiblemente como consecuencia de sus efectos antiinflamatorios. A pesar de algunos resultados contradictorios, el mensaje principal de los estudios clínicos indica que la suplementación con niveles adecuados de AGPICL es un paso importante hacia la optimización de los desenlaces clínicos de los lactantes prematuros.

Lectura recomendada

Zhang P, Lavoie PM, Lacaze-Masmonteil T, Rhoads M, Marc I: Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:120–134.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de los lactantes prematuros

Alexandre Lapillonne^{a,b} Sissel J. Moltu^c

^a Universidad Descartes de Paris (EA 7328, FETUS), Hospital APHP Necker, Paris, Francia; ^b Centro de Investigación en Nutrición Infantil, Colegio de Medicina Baylor, Houston, Tex., E.U.; ^c División de Salud del Niño y la Mujer, Departamento de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario de Oslo, Oslo, Noruega

Mensajes clave

- Estudios clínicos recientes muestran que administrar cantidades mayores de ácido docosahexaenoico (DHA) de las que actualmente se administran de forma rutinaria se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a los 2 años.
- Hay cada vez más evidencia de que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, en particular el DHA, pueden reducir la incidencia o gravedad de las morbilidades neonatales, afectando diferentes pasos de la respuesta inmunológica y antiinflamatoria.

Palabras clave

Ácido docosahexaenoico · Nutrición enteral · Nutrición parenteral · Ácidos grasos poliinsaturados · Lactante prematuro

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) juegan papeles específicos durante el periodo perinatal, y son nutrientes muy importantes a tomar en consideración. En este artículo se discuten los posibles efectos de los AGPICL, en particular el ácido docosahexaenoico (DHA), sobre varios desenlaces clínicos en lactantes prematuros. Dado que el DHA se acumula en el sistema nervioso central durante el desarrollo, mucha atención se ha enfocado en los efectos del DHA sobre el neurodesarrollo. Estudios experimentales, así como estudios clínicos recientes, muestran que administrar

cantidades mayores de DHA de las que actualmente se administran de rutina se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a 2 años de edad. Sin embargo, esta ventaja temprana no parece traducirse en un cambio detectable en los desenlaces visuales y del neurodesarrollo o en la conducta cuando se evalúan estos parámetros en la infancia. Cada vez hay más evidencia de que, además de los efectos sobre el neurodesarrollo, los AGPICL omega-3 pueden reducir la incidencia o gravedad de morbilidades neonatales afectando diferentes pasos en la respuesta inmunológica y antiinflamatoria. Estudios en lactantes prematuros sugieren que los AGPICL omega-3 pueden jugar un papel significativo al reducir el riesgo de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y posiblemente retinopatía del prematuro y sepsis. En general, cada vez hay más evidencia que apoya los beneficios de dosis altas de DHA para varios desenlaces en la salud de los lactantes prematuros. Estos hallazgos son de gran relevancia clínica, principalmente debido a que los lactantes prematuros tienen un riesgo particularmente alto de un déficit nutricional de ácidos grasos omega-3, predisponiéndolos a desenlaces neonatales adversos. Se requieren más estudios para abordar estas cuestiones, así como para determinar de forma más precisa los requerimientos de AGPICL a fin de favorecer los mejores desenlaces posibles en los lactantes prematuros.

© 2016 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

El parto prematuro es la principal causa de mortalidad infantil en países de altos y medianos ingresos. El riesgo de mor-

bilidad y mortalidad en lactantes nacidos muy prematuros y extremadamente prematuros es algo bien documentado [1]. Afortunadamente, la mejoría en la atención médica pre y posnatal ha conducido a una reducción en la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de discapacidades médicas graves se incrementa de manera importante al tiempo que disminuye la edad gestacional (EG) al nacimiento [1]. Durante el inicio de la hospitalización, los lactantes inmaduros requieren nutrición parenteral para satisfacer sus requerimientos nutricionales. Posteriormente, la nutrición se administra por vía enteral utilizando ya sea leche materna enriquecida o fórmula para prematuros. Sin embargo, el reemplazar la nutrición proporcionada por la placenta es difícil, y comúnmente se observan desnutrición posnatal y fallo en el crecimiento en los lactantes prematuros.

El cerebro es particularmente vulnerable a las influencias de la nutrición entre las 24 y 42 semanas de gestación [2]. Por lo tanto, la desnutrición fetal y neonatal puede tener efectos globales o aislados sobre el cerebro en desarrollo, dependiendo de los requerimientos de los nutrientes particulares al momento del déficit [2]. El aporte temprano y aumentado de energía, proteínas y lípidos ha demostrado ser benéfico para el crecimiento y el neurodesarrollo [3, 4]. Más aún, se ha demostrado que la nutrición optimizada media la gravedad de la enfermedad [5].

El principal objetivo de alimentar a los lactantes prematuros es lograr un crecimiento que se asemeje a las tasas de crecimiento fetal normales [6]. En recomendaciones recientes, esta meta se ha extendido a alcanzar un desarrollo funcional satisfactorio. Las cantidades estimadas de nutrientes necesarias para un crecimiento similar al del modelo fetal están basadas en estimados obtenidos mediante métodos empíricos así como factoriales [6].

Es importante considerar a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) debido a sus papeles específicos durante el periodo perinatal. Por lo tanto, el enfoque de este artículo es revisar los posibles efectos de los AGPICL, en particular el ácido docosahexaenoico (DHA), sobre varios desenlaces clínicos en los lactantes prematuros.

Metabolismo de los AGPICL durante el periodo perinatal

Los AGPICL ácido linoleico y α -linolenico son ácidos grasos esenciales que deben ser suministrados de forma exógena [6, 7]. El ácido linoleico es convertido a ácido araquidónico (AA), y el ácido α -linolenico es convertido a ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Particularmente, el AA y el DHA se acumulan rápidamente durante el último trimestre y en los primeros meses posnatales, p. ej., el periodo de crecimiento rápido y desarrollo del cerebro [6, 7]. El DHA es el principal lípido en el sistema nervioso central, y comprende tanto como 30 a 50% del peso de las membranas plasmáticas neuronales [7, 8]. Sin embargo,

la acumulación en el cerebro fetal representó sólo 1.1 y 4.65% de la acumulación corporal total de ácidos grasos omega-6 (n-6) y omega-3 (n-3), respectivamente [9]. Dado que la mayoría de los AGPICL se acumula en el tejido adiposo blanco, y en menor medida en la masa magra y en el hígado, es importante considerar la acumulación de DHA en otros órganos, así como la acumulación de otros AGPICL al momento de determinar los requerimientos.

El AA y el DHA se transfieren mediante moléculas transportadoras especiales a través de la placenta hacia el feto. La placenta le proporciona al feto una selectividad que favorece la transferencia de DHA por encima de otros ácidos grasos, incluyendo AA [10]. Existe evidencia de estudios con isótopos estables de que puede haber síntesis de AA y DHA en lactantes prematuros. También se ha deducido, a partir de estos estudios con marcadores, de que la tasa de síntesis de AA es significativamente mayor que la de DHA, lo que sugiere que el feto tiene una mayor capacidad para regular sus propios niveles de AA, mas no los de DHA, a través de síntesis *de novo* o recaptura por la placenta [10]. En general, estos datos sugieren que el aporte de DHA puede ser más crítico que el de AA durante el periodo neonatal.

Estudios realizados utilizando precursores de AGPICL marcados con isótopos estables indican que la síntesis de AGPICL ocurre incluso en lactantes prematuros pequeños, y parece ser mayor que en los lactantes de término. Sin embargo, con base en estimados de tasas de síntesis endógena de AGPICL, los lactantes prematuros parecen tener una capacidad endógena de conversión de ácido α -linolenico a DHA y EPA que no puede satisfacer los requerimientos basados en la tasa de acumulación fetal [8, 11]. Más aún, los lactantes extremadamente prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar deficiencias de AGPICL debido a la falta de almacenes adiposos y una provisión limitada de AGPICL preformados a través de fuentes nutricionales.

Se estima que la tasa de acumulación *in utero* de DHA es de 43 y 212 mg/kg/día para DHA y AA, respectivamente [12]. Se ha demostrado que el manejo nutricional actual de los lactantes prematuros conduce a un déficit temprano y serio de DHA, que aumenta según se reduce la EG [13]. La depleción de DHA puede conducir a una reducción de la función visual y alteraciones en la conducta o el desempeño cognitivo [14], mientras que la suplementación con DHA y AA ha demostrado efectos positivos sobre el crecimiento, la función visual y el desarrollo mental en estudios controlados aleatorizados [15–18].

Visión y desarrollo cerebral

En estudios experimentales, la deficiente acumulación de DHA en la retina y en el cerebro conduce a una fisiología retiniana anormal, una mala agudeza visual, aumento de la duración de fijación visual, y mayores conductas estereotipadas y actividad locomotora [14]. La evidencia más relevante sobre

el tema de la causalidad mostró que se pueden restablecer los niveles de desempeño de los controles cuando se añade DHA a las dietas de animales en los que la concentración de DHA en el cerebro ha sido seriamente reducida. Aun así, la magnitud de estos efectos no es grande, a pesar del hecho de que los estudios fueron realizados bajo una profunda restricción dietética.

Estudios en lactantes prematuros indican posibles beneficios en el desarrollo retiniano y cognitivo, como lo sugiere la mayor sensibilidad retiniana a la estimulación fótica evaluada por electrorretinografía, una agudeza visual más madura, y efectos a corto plazo sobre los desenlaces de desarrollo global a los 6 a 18 meses tras la suplementación con DHA en la fórmula en estudios clínicos controlados [19, 20].

En relación con el neurodesarrollo de los lactantes prematuros, metanálisis recientes sugieren que los beneficios de suplementar la fórmula con AGPICL son menos claros [21]. Entre muchas posibles explicaciones para demostrar beneficios clínicos de la suplementación con AGPICL en las fórmulas para prematuros en los metanálisis están la variabilidad extrema en los diseños de los estudios y en la selección de lactantes prematuros relativamente maduros y sanos que tienen menor probabilidad de tener deficiencia de DHA en comparación con los lactantes muy prematuros. Más aún, los metanálisis incluyen estudios que comparan la suplementación con algunos AGPICL *versus* la no suplementación y no incluyen estudios comparando dos dosis de AGPICL. De forma interesante, la cantidad de AGPICL utilizados en estudios iniciales fue elegida para producir la misma concentración

de AA y DHA en la fórmula que en la leche materna (p.ej. 0.2 a 0.4% de los ácidos grasos). Esto puede no ser un abordaje adecuado para los lactantes prematuros y, en particular, para los lactantes muy prematuros y extremadamente prematuros, ya que la cantidad de DHA proporcionada mediante la ingesta de leche materna está por debajo de la tasa de acumulación *in utero* [13].

Tres estudios reportan datos sobre desenlaces en lactantes prematuros alimentados con leche con un mayor contenido de DHA de 0.5-1.7% del total de ácidos grasos. El primer estudio, el cual examinó el efecto de administrar suplementación con DHA (0.50% del total de ácidos grasos) durante hasta 9 meses después del parto, mostró que el DHA mejoró el crecimiento en la cohorte entera de lactantes prematuros, y mejoró el desarrollo mental en niños [22]. En el segundo estudio, se evaluó el efecto de la suplementación de la leche humana, durante la hospitalización, con aceites que proporcionaban 32 mg extra de DHA y AA por cada 100 mL [15]. En la evaluación de seguimiento a los 6 meses, el grupo

con intervención se desempeñó mejor que el grupo control en el subpunteo de resolución de problemas en el Cuestionario de Edades y Etapas, y en la evaluación electrofisiológica de potenciales relacionados con eventos, lo que sugiere una mejor memoria de reconocimiento. A los 20 meses de edad posnatal, no se observaron diferencias en los puntajes de desarrollo mental y motor del Cuestionario de Edades y Etapas o en el Índice de Desarrollo Mental (IDM) de las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil, pero el grupo con intervención tuvo mejores resultados a los 20 meses en las sesiones de juego libre, lo que sugiere efectos positivos de la suplementación sobre funciones relacionadas con la atención. Por último, la concentración de DHA en plasma al momento del alta se correlacionó positivamente con el IDM de Bayley y con la "atención sostenida" [18]. El seguimiento a largo plazo, a los 8 años de edad, no mostró efectos sobre la microestructura de la materia blanca, el desenlace conductual, y las funciones cognitivas [23, 24]. El tercer estudio se diseñó para comparar los efectos de una ingesta de DHA alta *versus* estándar durante la hospitalización (p. ej. 1 vs. 0.35% del total de los ácidos grasos como DHA), mientras que la ingesta de AA se mantuvo constante (0.5% del total de ácidos grasos) [17, 25]. LA agudeza visual mejoró significativamente a los 4 me-

ses de edad corregida. A los 18 meses, no hubo diferencias en general en el IDM o en el Índice de Desarrollo Psicomotor de las Escalas de Bayley, pero hubo menos lactantes clasificados como con un puntaje del IDM menor a 71. Los lactantes que pesaron <1 250 g y fueron alimentados con la die-

ta alta en DHA tuvieron un puntaje más alto en el IDM en comparación con los controles (diferencia promedio = 4.6, IC 95% 0.1-9.0, P < 0.05), pero la diferencia no fue significativa cuando se consideraron la EG al momento del parto, el sexo, la educación materna y el orden de nacimiento. Las mujeres, mas no los niños, alimentadas con una dieta alta en DHA tuvieron mayores puntajes en el IDM, y tuvieron menor probabilidad de tener un retraso leve o significativo en el desarrollo en comparación con las niñas control. Por último, las ventajas tempranas observadas en las funciones visual y cognitiva no se tradujeron en ningún cambio clínicamente significativo en los desenlaces visual y del neurodesarrollo o en la conducta al ser evaluados en la infancia [26-28].

En general, estos estudios muestran que administrar cantidades mayores de suplemento de DHA se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a los 2 años de edad (fig. 1). Un estudio sugirió que los bebés más pequeños son los más vulnerables a la deficiencia de DHA y es posible que obtengan los mayores beneficios de una suplemen-

Estudios muestran que administrar cantidades mayores de suplemento de DHA se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a los 2 años de edad

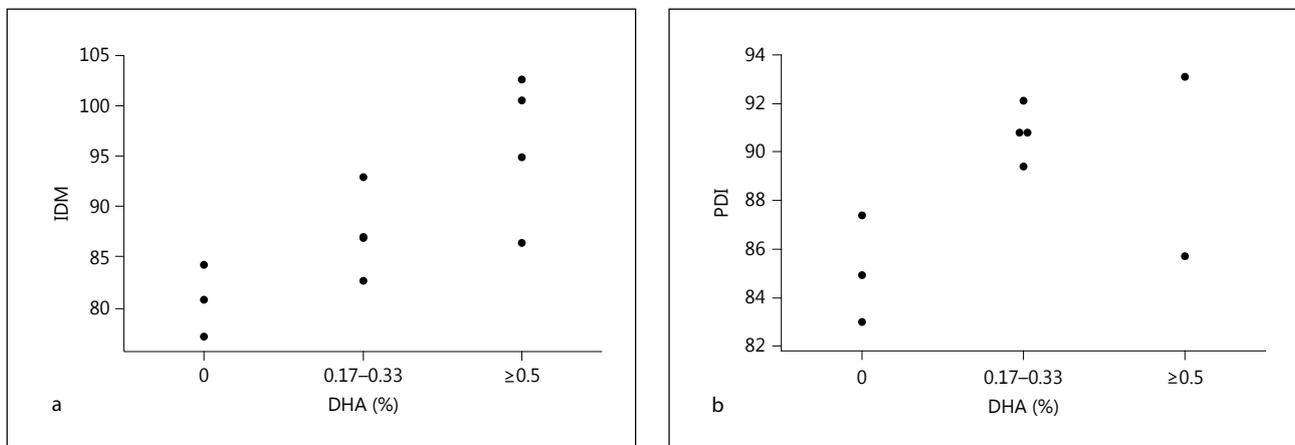


Figura 1. Puntajes de IDM (a) e Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP) (b) de las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley medidos a los 18 a 20 meses en lactantes prematuros alimentados con diferentes cantidades de DHA durante la hospitalización. Cada punto representa un grupo de estudio de las referencias [17, 18, 22, 63, 64]. La cantidad de DHA está expresada como % del total de ácidos grasos ya sea en la leche materna o en la fórmula utilizada durante la hospitalización.

tación con dosis altas de DHA. La observación de que una diferencia no significativa en el IDM promedio se tradujo en menos lactantes con puntaje de IDM bajo sugiere que una dosis alta de DHA es más eficiente, o es sólo eficiente en ciertos subgrupos de lactantes, probablemente aquellos con alto riesgo de deficiencia de DHA.

AGPICL como inmunonutrientes

Los lactantes inmaduros tienen riesgo de experimentar enfermedades concomitantes debidas a la inmadurez, entre ellas: displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (RDP), enterocolitis necrosante (ECN), daño a la materia blanca del cerebro (DMB), conducto arterioso persistente y septicemia. Las infecciones o procesos inflamatorios perinatales parecen importantes en la patogénesis de muchas de estas comorbilidades [29, 30]. Estudios recientes han demostrado que los lactantes inmaduros tienen niveles elevados de citocinas inflamatorias durante el periodo neonatal, y que la expresión de citocinas reguladas a la alza se asocia positivamente con DBP, RDP, DMB y desenlaces alterados en el neurodesarrollo [30–32]. Un mecanismo propuesto detrás de la respuesta inmunológica regulada a la alza es la activación sostenida (exposiciones endógenas concurrentes) y/o una alteración en la resolución de la inflamación [31].

Cada vez hay más evidencia de que además de los efectos estructurales sobre el crecimiento y el desarrollo orgánico, los AGPICL n-3, en particular el DHA y el EPA, pueden reducir la incidencia o gravedad de la BDP, RDP, ECN y DMB al afectar diferentes pasos de la respuesta inmunológica [33, 34]. Los AGPICL tienen la capacidad para influenciar la respuesta inmunológica de varias formas.

Ciertos AGPICL actúan como precursores para la síntesis de eicosanoides (p. ej., ácido dihomo- γ -linolénico (20:3n-6), AA, y EPA) y docosanoideos (p. ej. DHA). El AA es un precursor de mediadores inflamatorios (como leucotrienos de la serie n-4), y de prostaglandinas y tromboxanos de las series n-2, lo que incrementa el tono vascular y promueve la agregación plaquetaria. El AA es también un precursor de lipotoxinas, que son mediadores que resuelven la inflamación. Por el contrario, las prostaglandinas y tromboxanos de la serie n-3 y los leucotrienos de la serie n-5, formados a partir del EPA, tienen muchos efectos antagónicos como la reducción de la agregación plaquetaria y el tono vascular, así como efectos menos inflamatorios. Los metabolitos del EPA pueden modular la inflamación disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , y IL-6) a través de vías del receptor activado por proliferador de peroxisomas, lo que a su vez inhibe la transcripción nuclear de factor κ B (NF- κ B), e incrementando la producción y secreción de eicosanoides antiinflamatorios como la interleucina-10 [33]. Las resolvinas, protectinas, y maresinas formadas por los AGPICL n-3 activan mecanismos antiinflamatorios y pro-resolución de la inflamación, y mejoran el aclaramiento microbiano [34].

Displasia broncopulmonar

La DBP se define como una dependencia persistente de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual y es, junto con el retraso en el crecimiento posnatal, la morbilidad más común de la prematuridad. La DBP se presenta predominantemente en lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación [1]. La DBP se caracteriza por fibrosis difusa del pulmón y un desarrollo alveolar alterado [35]. Aunque la patogénesis

es multifactorial, el retraso en el crecimiento intrauterino y posnatal es un factor de riesgo independiente, posiblemente al afectar el crecimiento alveolar y de los vasos pulmonares [35].

Los lípidos se han considerado tóxicos en la insuficiencia respiratoria aguda, ya que pueden inducir o intensificar las anomalías en el intercambio de gases. La emulsión pura de aceite de soya induce un incremento en la derivación intrapulmonar, con una reducción de la tasa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ concordante con un incremento en la presión arterial pulmonar y en las resistencias vasculares [36]. En contraste, existe evidencia de estudios experimentales de que los AGPICL n-3 pueden ser benéficos en condiciones asociadas con hipertensión pulmonar a través de la producción de epóxidos [37]. Esto a su vez puede reducir la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de DBP.

El efecto benéfico del DHA sobre la función pulmonar está apoyado por estudios animales. Por ejemplo, en un modelo murino de daño pulmonar inducido por hiperoxia, se observó que la suplementación con DHA disminuye la infiltración leucocitaria en las crías de ratas suplementadas con DHA [38]. Estudios separados también han demostrado que la exposición a altos niveles de DHA aumenta la producción de dipalmitoilfosfatidilcolina, el principal lípido en el surfactante del pulmón fetal y neonatal [39]. Algunos estudios sugieren que el uso de una emulsión lipídica de aceite de pescado o una emulsión mixta de aceite de pescado puede reducir el riesgo de DBP, y que un estatus adecuado de AGPICL n-3 puede proteger a los recién nacidos de daño pulmonar inducido por hiperoxia [40]. Junto con un aporte temprano y suficiente de proteínas y energía para promover el crecimiento, los AGPICL n-3 parecen proteger contra el daño pulmonar o reducir la gravedad de la DBP mediante una activación dependiente de DHA de las vías de receptor activado por proliferador de peroxisomas, acelerando por lo tanto la maduración pulmonar, el crecimiento de los neumocitos y la vasoproliferación [41].

En la sepsis grave y en pacientes con daño pulmonar agudo, se encontró que los ácidos grasos del aceite de pescado atenúan el estado hiperinflamatorio nocivo inicial [42]. Los lavados broncoalveolares de pacientes adultos con síndrome agudo de dificultad respiratoria que reciben ácidos grasos n-3 y ácido γ -linoleico muestran una disminución importante en el conteo celular global, en el porcentaje de células polimorfonucleares, y en las concentraciones de IL-8 y leucotrieno B_4 . El cambio específico en la respuesta inmune se asoció con una mejoría en el coeficiente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, una reducción en la necesidad y duración de la ventilación mecánica, una reducción en el riesgo de complicaciones, y reducción en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos [43].

Estudios en lactantes prematuros sugieren un mejor desarrollo pulmonar y una reducción en la incidencia de DBP con la suplementación con aceite de pescado [35]. La me-

yor evidencia de los efectos de los ácidos grasos n-3 sobre la prevención de DBP viene de un estudio aleatorizado de gran tamaño que evaluó los efectos de 60 mg/kg/día de DHA en comparación con una dosis estándar de 20 mg/kg/día de DHA sobre el desenlace del neurodesarrollo en 657 lactantes prematuros [17]. El estudio no estaba diseñado para evaluar la DBP; sin embargo, en análisis exploradores en el subgrupo de lactantes de menos de 29 semanas de EG, hubo una reducción significativa en el número de lactantes que requirieron oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual (RR 0.76, IC 95% 0.58–1.00, $P = 0.05$).

Un metanálisis reciente dirigido a evaluar el papel de la suplementación con AGPICL en lactantes prematuros nacidos antes de las 33 semanas de gestación encontró efectos potencialmente protectores de los ácidos grasos n-3 sobre la DBP [44]. Se encontraron efectos en todas las intervenciones (RR 0.88, IC 95% 0.74–1.05) y en el subgrupo en los estudios controlados aleatorizados que fue suplementado exclusivamente con AGPICL n-3 (RR 0.84, IC 95% 0.66–1.13).

Retinopatía de la prematurez

En la retina, el DHA está especialmente enriquecido en los segmentos externos de los bastones, y es esencial para su diferenciación, sobrevivencia y transducción de la señal [45]. La RDP es un trastorno del desarrollo vascular de la retina y es la principal causa de alteración visual en los lactantes extremadamente prematuros. Al igual que para el pulmón, factores tanto nutricionales como inflamatorios parecen ser mediadores importantes en la progresión de la enfermedad. Los AGPICL n-3 en la dieta reducen la neovascularización retiniana patológica en la retinopatía inducida por oxígeno en ratones [46]. Dos estudios, uno observacional y otro no cegado, reportaron una reducción en la necesidad de terapia con láser para la RDP en lactantes muy prematuros utilizando suplementación con aceite de pescado en la emulsión lipídica [47, 48]. Otro estudio sobre lactantes con EG de 28 a 31 semanas reportó menor RDP en lactantes suplementados con aceite de pescado, pero no encontró diferencia en la necesidad de tratamiento de la enfermedad proliferativa [49]. Otros dos estudios controlados aleatorizados no mostraron ningún beneficio de la emulsión lipídica de aceite de pescado sobre la RDP [50, 51].

Aunque muchos estudios se han enfocado en el DHA y su importancia para la visión y el desarrollo cognitivo, pocos estudios han abordado el papel del AA durante la vida fetal y neonatal y después de un nacimiento prematuro. Al igual que el DHA, el AA es un componente importante de las membranas celulares, donde un cambio en la composición resulta en un cambio en la función [52]. El AA es un precursor importante de factores que parecen esenciales para la angiogénesis, y por lo tanto pueden jugar un papel significativo en la patogénesis de la RDP [52].

Daño a la materia blanca

Las lesiones cerebrales más comunes en los lactantes prematuros son la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular; el daño cerebral se define como la presencia ya sea de hemorragia intraventricular grado ≥ 3 o leucomalacia periventricular quística. De hecho, el DMB se asocia con un deficiente estado nutricional así como con inflamación [29]. Los AGPICL n-3, en particular el DHA, son nutrientes esenciales para el desarrollo cerebral. Además de ser un bloque de construcción importante, el DHA también es un sustrato para la neuroprotectina D1, la cual inhibe la producción de citocinas proinflamatorias en las células gliales humanas. En la misma línea de evidencia, algunos estudios experimentales han mostrado que proporcionar DHA puede prevenir el daño cerebral neonatal al inhibir el estrés oxidativo y la apoptosis de las células neuronales [53]. Dado que la mayoría de los lactantes extremadamente prematuros reciben cantidades insuficientes de DHA durante la hospitalización neonatal, el administrar desde el nacimiento cantidades adecuadas de ácidos grasos esenciales a los lactantes extremadamente prematuros, incluyendo DHA preformado y EPA, puede mejorar el desenlace en el neurodesarrollo al mediar la inflamación cerebral.

Sepsis e inflamación no infecciosa

Los lactantes muy prematuros son susceptibles a la sepsis, posiblemente como resultado de respuestas inmunitarias inmaduras atenuadas [31]. De forma interesante, estos lactantes también muestran signos de inflamación sistémica sostenida con elevación de citocinas proinflamatorias. La sepsis puede definirse como “la respuesta inflamatoria sistémica nociva y no resolutive del huésped a la infección microbiana” [54]. La respuesta del huésped es similar a la activación desencadenada por lesiones tisulares no infecciosas, como trauma, quemaduras y eventos de reperfusión isquémica [30], haciendo difícil distinguir entre una y otra. También se piensa que la recientemente identificada molécula de alarma High Mobility Group Box 1 (HMGB1), que ha sido indentificada como un mediador importante de la sepsis [30], también juega un papel importante en el daño pulmonar y la patogénesis de la DBP [55]. La HMGB1, un activador del NF- κ B, es liberada por las células necróticas, mas no apoptóticas, y sostiene el proceso inflamatorio después de la resolución de la etapa temprana de la inflamación [55]. Como ya se ha mencionado, uno de los potenciales antiinflamatorios de los AGPICL n-3 es la capacidad para inhibir la activación del NF- κ B [33], y por lo tanto, posiblemente modular una respuesta inflamatoria inapropiada. Estas observaciones fisiopatológicas van de acuerdo con las asociaciones observadas entre concentraciones bajas de DHA y AA y la incidencia aumentada de sepsis en lactantes prematuros [58].

Enterocolitis necrosante

La ECN es una enfermedad grave del tracto gastrointestinal en lactantes muy prematuros, y puede conducir a fallo intestinal o muerte. La patogénesis es multifactorial, pero al igual que las otras comorbilidades neonatales arriba mencionadas, numerosos mediadores inflamatorios parecen jugar un papel en la progresión de la enfermedad, entre ellos la HGMB1 [56, 57]. Varios modelos experimentales de ECN han demostrado una reducción, mediada por AGPICL, tanto de la incidencia como de la gravedad de la enfermedad intestinal y la necrosis [58-61]. Los efectos protectores del DHA son multifactoriales. Los fosfolípidos en la membrana celular juegan un papel estructural en la protección de la integridad de las células intestinales, y las alteraciones en el contenido de AGPICL son importantes en la translocación bacteriana y los desplazamientos de líquido intracelular asociados con la señalización de estrés celular que inicia la ECN [58].

A pesar de estudios prometedores en animales, los resultados en lactantes prematuros son contradictorios. En parte esto puede deberse a tamaños de muestra limitados, dosificación y momento de intervención variables en cuanto a la suplementación con DHA, y confusores similares a los descritos anteriormente. En un estudio controlado aleatorizado, los lactantes prematuros alimentados con fórmula suplementada con DHA tuvieron una disminución en la incidencia de ECN en comparación con aquellos alimentados con fórmula sin AGPICL [62]. Recientemente, una revisión sistemática de AGPICL n-3 para lactantes extremadamente prematuros encontró una tendencia hacia una reducción en el riesgo de ECN (RR 0.50, IC 95% 0.23–1.10) [44].

Cada vez hay más evidencia de que los AGPICL n-3, particularmente el DHA y el EPA pueden reducir la incidencia o gravedad de las comorbilidades más comunes de la prematurez

Conclusión

Dado que el DHA se acumula en el sistema nervioso central durante el desarrollo, se ha puesto mucha atención en los efectos del DHA sobre el neurodesarrollo. Estudios experimentales, así como estudios clínicos recientes, muestran que proporcionar cantidades mayores de DHA de las que actualmente se administran de rutina, se asocia con mejores desenlaces neurológicos de los 18 meses a los 2 años de edad. Sin embargo, esta ventaja temprana no parece traducirse en un cambio detectable en los desenlaces visual o del neurodesarrollo o en la conducta cuando se evalúan en la niñez. Sin em-

bargo, esto no significa que no sea necesario suplementar cantidades adecuadas de AGPICL durante el periodo neonatal.

Además de los efectos sobre el desarrollo somático, cada vez hay más evidencia de que los AGPICL n-3, particularmente el DHA y el EPA, pueden reducir la incidencia o gravedad de las comorbilidades más comunes de la prematuridad afectando diferentes pasos en la respuesta inmunológica e inflamatoria. Estos hallazgos son de gran relevancia clínica, principalmente porque los lactantes nacidos prematuramente, en especial los más pequeños, tienen un riesgo particularmente alto de un déficit nutricional de ácidos grasos n-3, predisponiéndolos a desenlaces neonatales adversos. Se requieren más estudios para abordar estas cuestiones, así como

para determinar de forma más precisa los requerimientos de AGPICL a fin de favorecer los mejores desenlaces posibles en los lactantes prematuros.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la 'Association pour la Recherche et la Formation En Neonatologie (ARFEN)' por su apoyo técnico.

Declaraciones

Los autores no tienen conflictos de interés relevantes para este artículo, y no tienen ninguna declaración financiera que hacer.

La redacción de este artículo fue patrocinada por el Nestlé Nutrition Institute.

Referencias

1. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, et al: Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 230–238.
2. Georgieff MK: Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 614S–620S.
3. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J: Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123:e101–e109.
4. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A: Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88(suppl 1):S25–S29.
5. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, Oh W: Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 522–529.
6. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85–91.
7. Georgieff MK, Innis SM: Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res* 2005; 57: 99R–103R.
8. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, Uauy R: Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr* 2013; 162:S37–S47.
9. Innis SM: Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26(suppl A):S70–S75.
10. Haggarty P: Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1559–1570.
11. Lapillonne A, Jensen CL: Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 143–150.
12. Kuipers RS, Luxwolda MF, Offringa PJ, Boersma ER, Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA: Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2012; 86: 13–20.
13. 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: 397–403.
14. McCann JC, Ames BN: Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 281–295.
15. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvåg AK, Ronnestad A, Gronn M, Solberg R, Moen A, Nakstad B, Berge RK, Smith L, Iversen PO, Drevon CA: Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* 2008; 121: 1137–1145.
16. Isaacs EB, Ross S, Kennedy K, Weaver LT, Lucas A, Fewtrell MS: 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics* 2011; 128:e890–e898.
17. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, Willson K, Ryan P: Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 175–182.
18. Westerberg AC, Schei R, Henriksen C, Smith L, Veierod MB, Drevon CA, Iversen PO: Attention among very low birth weight infants following early supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid. *Acta Paediatr* 2011; 100: 47–52.
19. Molloy C, Doyle LW, Makrides M, Anderson PJ: Docosahexaenoic acid and visual functioning in preterm infants: a review. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 425–437.
20. Lapillonne A: Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet* 2014; 110: 82–98.
21. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD000375.
22. Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, Singhal A, Morley R, Caine E, Jamieson C, Cockburn F, Lucas A: Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144:471–479.
23. Almaas AN, Tamnes CK, Nakstad B, Henriksen C, Grydeland H, Walhovd KB, Fjell AM, Iversen PO, Drevon CA: Diffusion tensor imaging and behavior in premature infants at 8 years of age, a randomized controlled trial with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Early Hum Dev* 2016; 95:41–46.
24. Almaas AN, Tamnes CK, Nakstad B, Henriksen C, Walhovd KB, Fjell AM, Due-Tønnessen P, Drevon CA, Iversen PO: Longchain polyunsaturated fatty acids and cognition in VLBW infants at 8 years: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135: 972–980.

25. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M: Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1049–1056.
26. Smithers LG, Collins CT, Simmonds LA, Gibson RA, McPhee A, Makrides M: Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 628–634.
27. Collins CT, Gibson RA, Anderson PJ, McPhee AJ, Sullivan TR, Gould JF, Ryan P, Doyle LW, Davis PG, McMichael JE, French NP, Colditz PB, Simmer K, Morris SA, Makrides M: Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: a followup of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5:e007314.
28. Molloy CS, Stokes S, Makrides M, Collins CT, Anderson PJ, Doyle LW: Long-term effect of high-dose supplementation with DHA on visual function at school age in children born at <33 weeks gestational age: results from a follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 268–275.
29. Dammann O, Leviton A: Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 363–368.
30. Strunk T, Inder T, Wang X, Burgner D, Mallard C, Levy O: Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 751–762.
31. Marchant EA, Kan B, Sharma AA, van Zanten A, Kollmann TR, Brant R, Lavoie PM: Attenuated innate immune defenses in very premature neonates during the neonatal period. *Pediatr Res* 2015; 78: 492–497.
32. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M: Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009; 154: 39–43.e33.
33. Waitzberg DL, Torrinas RS: Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:487–499.
34. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE: Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 349–361.
35. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, Reynolds AM, Shaw PA, Jobe AH: Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1822–1830.
36. Hasselmann M, Reimund JM: Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 449–455.
37. Houeijeh A, Aubry E, Coridon H, Montaigne K, Sfeir R, Deruelle P, Storme L: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in the fetal pulmonary circulation. *Crit Care Med* 2011; 39:1431–1438.
38. Rogers LK, Valentine CJ, Pennell M, Velten M, Britt RD, Dingess K, Zhao X, Welty SE, Tipple TE: Maternal DHA supplementation decreases lung inflammation in hyperoxia-exposed newborn mice. *J Nutr* 2010; 141: 214–222.
39. Blanco P, Freedman S, Lopez M, Ollero M, Comen E, Laposata M, Alvarez J: Oral docosahexaenoic acid given to pregnant mice increases the amount of surfactant in lung and amniotic fluid in preterm fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1369–1374.
40. Sharma D, Nkambi AS, Aubry E, Houeijeh A, Butruille L, Houfflin-Debarge V, Besson R, Deruelle P, Storme L: Maternal PUFA omega-3 supplementation prevents neonatal lung injuries induced by hyperoxia in newborn rats. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22081–22093.
41. Harris WS, Baack ML: Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J Perinatol* 2015; 35: 1–7.
42. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34: 1033–1038.
43. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 491–500.
44. Zhang P, Lavoie PM, Lacaze-MasmonTEIL T, Rhainds M, Marc I: Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 120–134.
45. Politi L, Rotstein N, Carri N: Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids* 2001;36: 927–935.
46. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE: Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13: 868–873.
47. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E: Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 2011; 127: 223–228.
48. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP: Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 711–716.
49. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabatas EU, Zenciroglu A, Okumus N: The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev* 2014; 90: 27–31.
50. D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, Bellagamba MP, Marchionni P, Pompilio A, Cogo PE, Carnielli VP: Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 1002–1009.
51. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, Vaz FM, van den Akker CH, van Goudoever JB: Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 417–427.
52. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N: The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients* 2016; 8:pii:E216.
53. SugaNuma H, Arai Y, Kitamura Y, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T: Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury. *Neuropathology* 2010;30: 597–605.
54. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ: Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774–775.
55. Aghai ZH, Saslow JG, Meniru C, Porter C, Eydeman R, Bhat V, Stahl G, Sannoh S, Pyon K, Hewitt C, Bhandari V: High-mobility group box-1 protein in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia and steroid therapy. *J Perinatol* 2010; 30: 610–615.
56. Zamora R, Grishin A, Wong C, Boyle P, Wang J, Hackam D, Upperman JS, Tracey KJ, Ford HR: High-mobility group box 1 protein is an inflammatory mediator in necrotizing enterocolitis: protective effect of the macrophage deactivator semapimod. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G643–G652.
57. Lin PW, Stoll BJ: Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368: 1271–1283.
58. Caplan MS, Russell T, Xiao Y, Amer M, Kaup S, Jilling T: Effect of polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on intestinal inflammation and necrotizing enterocolitis (NEC) in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2001; 49: 647–652.
59. Ohtsuka Y, Okada K, Yamakawa Y, Ikuse T, Baba Y, Inage E, Fujii T, Izumi H, Oshida K, Nagata S, Yamashiro Y, Shimizu T: Omega-3 fatty acids attenuate mucosal inflammation in premature rat pups. *J Pediatr Surg* 2011; 46:489–495.

60. Lu J, Jilling T, Li D, Caplan MS: Polyunsaturated fatty acid supplementation alters pro-inflammatory gene expression and reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2007; 61:427–432.
61. De Plaen IG, Liu SX, Tian R, Neequaye I, May MJ, Han XB, Hsueh W, Jilling T, Lu J, Caplan MS: Inhibition of nuclear factor- κ B ameliorates bowel injury and prolongs survival in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2007; 61: 716–721.
62. Carlson SE, Montalto MB, Ponder DL, Werkman SH, Korones SB: Lower incidence of necrotizing enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg phospholipids. *Pediatr Res* 1998; 44: 491–498.
63. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Isaacs EB, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A: Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110: 73–82.
64. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, Diersen-Schade DA: Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2005; 146: 461–468.

Annales Nestlé

El papel del ácido docosahexaenoico en los primeros 1 000 días

- 5 Editorial**
Makrides, M. (Adelaide, S.A.); Bhatia, J. (Augusta, Ga.)
- 7 Enfoque en: Ácido docosahexaenoico
- 8 Ácido Docosahexaenoico**
Calder, P.C. (Southampton)
- 22 Enfoque en: Ácido docosahexaenoico y desenlaces en el neurodesarrollo en lactantes de término
- 23 Ácido docosahexaenoico y desenlaces en el neurodesarrollo en lactantes de término**
Meldrum, S.; Simmer, K. (Subiaco, W.A.)
- 29 Enfoque en: ácido docosahexaenoico y nacimiento prematuro
- 30 Ácido docosahexaenoico y nacimiento prematuro**
Makrides, M.; Best, K. (Adelaide, S.A.)
- 35 Enfoque en: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de lactantes prematuros
- 36 Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y desenlaces clínicos de lactantes prematuros**
Lapillonne, A. (Paris/Houston, Tex.); Moltu, S.J. (Oslo)