

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico en neonatos: ¿el aporte que reciben es suficiente para cubrir sus necesidades?

*Docosahexaenoic acid in neonates: do they receive enough to reach their needs?*

Mariela Bernabe-García,<sup>1</sup> Raúl Villegas-Silva,<sup>2</sup> Mardia López-Alarcón<sup>1</sup>

## RESUMEN

Se describen las bases fisiológicas de la acción de los ácidos grasos poliinsaturados de las familias n-6 y n-3, así como de sus productos finales: el ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico, respectivamente, para identificar su importancia durante la etapa fetal en las funciones estructurales críticas al llegar a las 40 semanas de gestación. El déficit de los ácidos grasos poliinsaturados se relaciona con patologías en los niños pretérmino que no lograron la acreción adecuada, como la retinopatía del prematuro, la enterocolitis necrosante o la displasia broncopulmonar, entre otras. Se analizan los trabajos que evalúan el efecto del suplemento con diferentes concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados sobre funciones neurológicas y visuales y crecimiento en los recién nacidos. Se abordan las necesidades de ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico en esta etapa de la vida, y se comparan con el aporte que se puede lograr mediante la alimentación con leche humana y con las diferentes fórmulas para recién nacidos pretérmino, término y lactantes.

Dado que el niño pretérmino nace con deficiencias tisulares pero con requerimientos aumentados de estos ácidos grasos, parece ser insuficiente el aporte con las fórmulas suplementadas comerciales actuales. La recomendación final es la alimentación de los niños con leche humana, ofreciendo a la madre sugerencias de consumo de fuentes con alto contenido de ácido docosahexaenoico, sobre todo si su hijo fue pretérmino.

**Palabras clave:** ácidos grasos poliinsaturados, ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico, neonatos.

## ABSTRACT

In this article we discuss the physiological bases of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) from n-6 and n-3 families and their end products: arachidonic acid (AA) and docosahexaenoic acid (DHA), respectively, to identify their importance in the fetal stage such as critical structural functions at 40 weeks of gestation. PUFA deficit is related to pathologies in preterm infants who did not achieve adequate accretion such as retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC), and bronchopulmonary dysplasia (BPD), among others. In addition, studies evaluating the effect of supplementation with different concentrations of PUFAs on neurological and visual function and growth in neonates are analyzed. We also address the needs of DHA and AA at this stage of life and compare the enteral intake achieved by human milk feeding and the different formulas for preterm and term infants.

DHA concentration in breast milk is highly variable and its contribution may be insufficient in neonates. Preterm infant formulas can meet international recommendations of DHA and AA issued by different organizations but, due to preterm birth, these infants have scarce tissue reserves but increased requirements for these fatty acids. Thus, enteral intake using current supplemental formula feeding appears to be insufficient. The final recommendation is to feed neonates with human milk by offering information to mothers regarding food sources with high DHA content, especially in the case of preterm babies.

**Key words:** DHA, AA, neonates, LC-PUFA recommendations, nutritional content, human milk, LC-PUFA supplements, Mexico.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Médica en Nutrición,  
<sup>2</sup> División de Pediatría Médica,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
México, D.F., México

Fecha de recepción: 05-06-12  
Fecha de aceptación: 05-09-12

## INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos poliinsaturados se caracterizan por contener, al menos, una doble ligadura a partir del tercer carbono para la familia n-3 o del sexto carbono para la familia n-6, contando desde el grupo metilo terminal de

la cadena hidrocarbonada. El ácido alfa linoleico (LA) y el ácido linolénico (ALA) son considerados como ácidos grasos indispensables (AGI), debido a que las células de los mamíferos son incapaces de sintetizarlos por la ausencia de las desaturasas  $\Delta$ -15 y  $\Delta$ -12, por lo que el ALA y LA deben obtenerse de fuentes externas, ya sea de la dieta o de suplementos.<sup>1,2</sup>

El ALA y LA son los precursores de otros ácidos grasos de las familias n-3 y n-6, respectivamente, los cuales son convertidos en sus metabolitos de cadena larga a través de la elongación y desaturación; estos metabolitos son llamados colectivamente ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (*long-chain polyunsaturated fatty acids*, LC-PUFA). Se caracterizan por contener  $^3$  20 átomos de carbono y  $^3$  3 dobles ligaduras. El LC-PUFA derivado del LA es el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6); predomina en las membranas celulares de los mamíferos y en la leche humana. Por otro lado, los productos derivados del ALA son el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3), el ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3).<sup>1,2</sup>

Los precursores de ambas familias compiten como sustratos por las mismas elongasas (Elov- 2 y Elov-5) y desaturasas ( $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6, también llamadas FADS 1 y FADS 2, respectivamente) para la síntesis de los LC-PUFA.<sup>1,2</sup> Sin embargo, las desaturasas tienen mayor afinidad enzimática por los ácidos grasos omega 3; le siguen en preferencia los omega 6. Cuando hay deficiencia de ambos ácidos grasos (ALA y LA) utilizan al ácido oleico, precursor de la familia omega 9.<sup>1,2</sup>

Si los individuos no reciben AGI (ALA y LA), su deficiencia conduce a un síndrome caracterizado por piel seca, retardo del crecimiento, pérdida de cabello, trastornos de la coagulación, descamación y dermatosis hiperqueratósica.<sup>1,3</sup> Aunque los neonatos poseen la capacidad de elongar y desaturar a los precursores de ambas familias de ácidos grasos a edades tan tempranas (desde las 28 semanas de gestación), esta conversión a LC-PUFA es bastante limitada. La biotransformación del ALA hasta el DHA se ha cuantificado desde 0.04% hasta 5% en neonatos de término y pretérmino,<sup>4,5</sup> lo que indica que las concentraciones tisulares y plasmáticas de estos LC-PUFA dependen en gran medida del aporte exógeno. Por lo anterior, el AA, el EPA y el DHA han sido considerados como AGI debido a que su producción puede ser inadecuada, como en niños pretérmino y en períodos de rápido crecimiento.<sup>3</sup> Adicionalmente, en un estudio que evaluó el uso de aceite

de pescado como única fuente de lípidos (con cantidades insignificantes de LA y ALA pero alto contenido de EPA y DHA) en niños con colestasis asociada a la prolongada nutrición parenteral y al ayuno, se encontró que no presentaron datos clínicos ni bioquímicos de deficiencia de AGI, hipertrigliceridemia o retardo en el crecimiento. Esto refuerza que podrían considerarse como AGI y sugiere que podrían reducir las necesidades del ALA.<sup>3</sup>

#### **Depósitos tisulares del ácido araquidónico (AA) y del ácido docosahexaenoico (DHA) en el feto y recién nacido**

Durante la gestación, el feto recibe un aporte continuo de todos los nutrientes a través de la placenta (incluyendo los LC-PUFA), por lo que su aporte depende de la dieta, de las reservas en el tejido adiposo y de la síntesis materna. Al igual que otros elementos existe una acumulación o acreción de estos durante la gestación. Recientemente, se estimó en la población occidental que los fetos tienen una acreción tisular de los LC-PUFA en el siguiente orden: LA>AA>DHA, y que el período de mayor acreción corresponde a las últimas cinco semanas de la gestación. Para LA, el promedio de acreción es de 342 mg por día, el de AA es de 95 mg al día y el DHA, de 42 mg por día. Aunque el AA se acumula en mayor cantidad en el organismo fetal que el DHA, a las 40 semanas alrededor de una cuarta parte de este último se encuentra en tejido cerebral (26%), mientras que el AA ocupa sólo el 11%.<sup>6</sup>

El DHA es el ácido graso predominante en los fosfolípidos de las membranas de neuronas en la corteza cerebral y de los fotorreceptores de la retina. Su acreción durante la vida fetal se da durante el período de génesis y diferenciación neuronal, aproximadamente a partir del sexto mes de gestación, así como en el desarrollo de la sinaptogénesis y mielinización intensa durante el período posnatal temprano, que continúa durante los primeros dos años de vida. El AA y el DHA aumentan casi 30 veces en la zona frontal del cerebro humano durante la vida fetal y los primeros 6 meses de vida posnatal. Por lo anterior, el DHA se asocia a estructuras cerebrales, que son de gran importancia en el desarrollo de funciones cognoscitivas y en la función visual.<sup>7-10</sup>

#### **Funciones del AA y DHA**

El AA y el DHA intervienen en buena parte de las propiedades funcionales de las membranas celulares, como

permeabilidad, flexibilidad, propiedades de transporte, actividad de receptores, captación y liberación de sustancias, transducción y conducción de señales, así como flujo de iones de calcio y sodio. Los LC-PUFA también tienen efecto en la expresión de genes de factores de transcripción, como los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$ ), o en la traslocación del factor nuclear kB (NFkB) para activar genes de moléculas inflamatorias, como las citocinas. Otro mecanismo por el que el DHA y el EPA participan en la regulación de mediadores de inflamación es que actúan como sustratos para la síntesis de eicosanoides de serie 3 y 5, a quienes se les atribuye, en términos generales, una menor potencia biológica para inducir la vasoconstricción, broncoconstricción, quimiotaxis plaquetaria y dolor que aquellos derivados del AA de serie 2 y 4, respectivamente. El DHA y EPA también son sustratos para la síntesis de resolvinas y protectinas que modulan la magnitud de la respuesta inflamatoria y favorecen el proceso de resolución de la inflamación. Por lo anterior, los LC-PUFA también tienen efectos sobre la respuesta inmunológica, alérgica e inflamatoria a nivel local y sistémico, en la coagulación, así como en la reactividad vascular y bronquial.<sup>11-15</sup> Además, se ha observado una asociación directa entre el contenido de AA en eritrocitos y el aumento en el peso y la longitud de niños pretermino.<sup>16</sup>

**Efectos de la administración suplementaria de AA y DHA**  
El suplemento de los LC-PUFA en las fórmulas surgió de la observación de que los niños pretermino alimentados con fórmulas, quienes no recibían un aporte de DHA exógeno, no alcanzaban los niveles de DHA en sangre de los niños alimentados con leche de la propia madre, independientemente del contenido de su precursor (ALA) en la fórmula. En el mismo sentido, estudios en necropsias mostraron que la acumulación de DHA en cerebro, pero no de AA, fue mayor en los niños alimentados con leche materna que los que se alimentaron con fórmula sin suplemento con DHA.<sup>8,17-19</sup> Por esto, es claro que los niveles de DHA en sangre y tejidos de los niños dependen del aporte exógeno, como la leche materna, para cubrir su requerimiento, y más aún los niños pretermino quienes no completaron su acreción durante el tercer trimestre.<sup>20</sup>

#### *DHA, AA en el neurodesarrollo y agudeza visual*

Existen múltiples trabajos que han evaluado los efectos del suplemento de LC-PUFA en el neurodesarrollo y función

visual. Aun cuando en niños pretermino se ha encontrado y confirmado que ofrecen beneficios en ambas áreas, para los recién nacidos de término no hay consistencia en los resultados. Las dificultades para evaluar los efectos del DHA suplementado en los neonatos podrían estar influenciadas por las diferencias que existen en la acreción de DHA según las semanas de gestación, del tiempo de lactancia, del consumo en la dieta materna y de la cantidad y relación de AA y DHA administrado en las fórmulas, así como en la metodología utilizada para su evaluación; por ejemplo, las pruebas de agudeza visual o las electrofisiológicas (electroretinograma) son más sensibles que las pruebas clínicas, como las que se basan en la percepción del niño ante diferentes figuras.<sup>21</sup>

El grupo de Colaboración Cochrane realizó un metaanálisis para evaluar si la administración de DHA y AA confería ventajas en el desarrollo cognoscitivo y visual en niños de término, pero no se encontró suficiente evidencia de la utilidad de suplementar las fórmulas infantiles con DHA.<sup>22</sup> Como respuesta a esta publicación, un grupo de investigadores encabezados por el Dr. Uauy, autores de uno de los trabajos analizados en el meta-análisis, señaló que había diferencias en el aporte de DHA a los pacientes en los estudios analizados, ya que se usaron fórmulas con concentraciones de DHA desde 0.1% hasta 0.36% de los ácidos grasos totales; es decir, que hubo estudios cuya intervención fue tres veces menor que otros, así como diferencias en el diseño de los estudios. Por lo anterior, Uauy y Dangour reportaron que la conclusión de no beneficio con el suplemento de LC-PUFA del grupo Cochrane no fue válida.<sup>4</sup>

La variabilidad en el aporte ha sido mejor controlada en otros estudios más recientes, donde se han encontrado correlaciones positivas entre los niveles sanguíneos del DHA y la mejoría en la función cognoscitiva y visual entre niños amamantados y niños alimentados con fórmula suplementada. Se concluye que los ensayos clínicos que utilizaron fórmulas con dosis mayores o iguales a 0.3% de DHA tuvieron más probabilidad de producir efectos benéficos funcionales atribuibles al DHA.<sup>8</sup>

#### *DHA, AA en el crecimiento corporal*

El efecto de los LC-PUFA administrados con fórmula sobre el crecimiento ha mostrado resultados inconsistentes. Mientras que el alto contenido de AA en reservas tisulares tiene un efecto positivo sobre el peso y la longitud, estudios

iniciales de los 90 sugirieron que el suplemento de DHA y EPA en fórmulas disminuía el crecimiento.<sup>23-25</sup> Posteriormente, se reportó que el efecto negativo de los LC-PUFA n-3 sobre el crecimiento de niños pretermino y de término se presentó bajo ciertas condiciones experimentales y que este efecto parece tener una mínima relevancia clínica o fisiológica.<sup>26</sup> Estudios más recientes, donde también se administró AA, mostraron mejores resultados de ganancia de peso y de longitud, sin aumentar la morbilidad o tener efectos adversos en neonatos pretermino estables.<sup>27,28</sup>

Por otro lado, existen escasos estudios que evalúen el efecto del DHA como intervención única en neonatos críticamente enfermos. En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación, en neonatos que desarrollaron sepsis clínica durante su hospitalización, se observó que al día 14 de la administración de 100 mg de DHA al día o de aceite de oliva, el grupo DHA mostró incremento en su peso (50 g,  $p = 0.03$ ) y en su masa grasa (70 g,  $p = 0.03$ ) comparado con su peso inicial, mientras que la masa libre de grasa permaneció sin cambio. La ganancia de talla tendió a ser mayor en el grupo DHA comparado con el grupo que recibió aceite de oliva (25 mm vs. 10 mm,  $p = 0.07$ ). El grupo control no mostró ganancia en ninguna de las variables evaluadas,<sup>29</sup> lo que indicó mayor crecimiento en el grupo que recibió DHA, secundario a la disminución de los efectos deletéreos de la sepsis. Lo anterior se atribuyó a la incorporación temprana del DHA a las membranas de los leucocitos, donde es probable que se utilizara como sustrato para la síntesis de mediadores de la inflamación que también tienen efecto catabólico, como se demostró con la atenuación de la IL-1beta circulante.<sup>30</sup> Adicionalmente, hubo un efecto positivo de la suplementación con DHA, que al incorporarse a los leucocitos se relacionó a una disminución de la gravedad de la enfermedad durante la hospitalización.<sup>30</sup>

#### *DHA en la retinopatía del prematuro (ROP)*

Considerando que el niño pretermino no ha tenido suficiente tiempo para la acreción de DHA en la retina, se encuentra en desventaja para responder a los estímulos anormales de los factores de crecimiento vascular durante la vida postnatal. Durante el desarrollo intrauterino, el ojo fetal se encuentra en un medio “hipóxico”, lo que estimula al factor de desarrollo vascular y endotelial (VEGF) y al factor de desarrollo similar a insulina (ILF-1) para la formación de vasos en la retina hasta llegar a las 39 a 40

semanas, cuando se logra el desarrollo vascular retiniano completo. Cuando el niño nace pretermino, generalmente con menos de 28 semanas de gestación, este desarrollo se detiene por el mayor nivel de oxígeno ambiental que se utiliza para su manejo. Esto ocasiona una retina avascular con hipoxia en algunas zonas, que al aumentar la actividad del receptor en las células de la retina, aumenta la producción de los mediadores de desarrollo vascular (VEGF y el IGF-1) en forma anormal e incluso excesiva. A su vez, ello genera una alteración del desarrollo retiniano que se conoce como retinopatía del prematuro y que puede llevar a la ceguera. El mecanismo mediante el cual el DHA disminuye la retinopatía se ha descrito recientemente, en modelos animales. Se conoce que dentro del metabolismo de las prostaglandinas, la enzima lipooxigenasa 5 agrega un radical hidroxilo al DHA y forma el 4-hidroxi-DHA que tiene efecto anti-angiogénico, y se encuentra en mayor concentración cuando existen estados de hiperoxia. En ratas que son genéticamente deficientes de esta enzima, se administró un suplemento de DHA y no se encontraron beneficios en la disminución de la angiogénesis, a diferencia de las ratas que no tenían esta deficiencia enzimática y sí lograron disminuir la angiogénesis de la retina.<sup>31</sup>

Por otro lado, en un trabajo experimental en neonatos en el que se suplementaron LC-PUFA n-3, provenientes de aceite de pescado, en la nutrición parenteral total se demostró la disminución de la frecuencia y severidad de la ROP, por lo que se ha sugerido que si el aporte intrauterino de DHA es insuficiente, la administración temprana y suficiente de DHA en los niños con riesgo podría disminuir el riesgo de desarrollar ROP.<sup>32</sup> Esto podría explicarse por la participación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en el aumento de la angiogénesis, ya que en los niños a quienes se les administró el suplemento de DHA, se observó un aumento en la producción de resolvina D1 y neuroprotectina D1, con supresión de 90% del ARN mensajero del TNF- $\alpha$  y también de 30% de la proteína de TNF- $\alpha$ . Se concluyó que los LC-PUFA n-3 podrían ofrecer protección a estos niños contra la ROP proliferativa por medio de la reducción de TNF- $\alpha$ .<sup>33</sup>

#### *DHA, AA y otras morbilidades*

Existen trabajos que relacionan el aporte de DHA con la disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) en niños pretermino con peso al nacer menor a 1,250 g<sup>34,35</sup> o de enterocolitis necrosante (ECN) en niños

con peso entre 725 a 1,375 g.<sup>36</sup> Sin embargo, el beneficio del DHA no es claro porque estas complicaciones tienen un origen multifactorial,<sup>37</sup> por lo que se requiere de otros estudios para determinar el papel del DHA en estas patologías.

### Recomendaciones para el aporte de DHA y AA

La leche de la propia madre continúa siendo la primera elección para alimentar al neonato durante los primeros 6 meses de vida.<sup>38</sup> Esta puede tener concentraciones de DHA que van desde 0.06% hasta 1.4% de los ácidos grasos totales, y desde 0.24% hasta 1.0% de AA del total de los ácidos grasos en mujeres con hijos nacidos a término. En mujeres mexicanas se ha reportado un contenido de entre 0.42%<sup>39</sup> hasta 0.43%<sup>40</sup> de AA y de 0.17%<sup>40</sup> a 0.26%<sup>39</sup> de DHA. Como se mencionó anteriormente, la concentración de estos ácidos grasos en la leche materna se relaciona con su consumo en la dieta, con las reservas en tejido adiposo y con la síntesis materna, lo que explica la variabilidad de las concentraciones en leche materna. Por tanto, no necesariamente se cubren las necesidades de los recién nacidos. En este contexto, se recomienda que durante la gestación y lactancia, las mujeres incluyan en su dieta un aporte regular de DHA de 200-300 mg/día.<sup>7,38,40</sup> Para alcanzar este aporte, se sugiere que la madre ingiera alimentos con alto contenido de DHA, como pescados grasos de aguas frías del Atlántico, dos veces por semana en porciones de aproximadamente 200 g (arenque, salmón, mero, bacalao, bagre),<sup>15</sup> o bien opciones del Golfo de México (pargo huachinango, rubia, merluza, atún aleta amarilla, angelito y abadejo).<sup>41</sup> También mediante suplementos alimenticios específicos de DHA.<sup>38</sup> Se debe informar a las madres que deben evitar consumir pescados depredadores, debido a que son fuente de contaminantes como dioxinas, bifenilos policlorados (PCB), metales pesados como metilmercurio, entre otros. Este último es particularmente tóxico en el desarrollo cerebral temprano y afecta negativamente el crecimiento del niño. Las especies con mayor contenido de metilmercurio son el tiburón, pez espada, marlín, makeral rey y lucio, entre los más importantes.<sup>42,43</sup>

En el caso de las fórmulas para lactantes se han establecido recomendaciones para regular su contenido (Cuadro 1). Estas recomendaciones se basan en la fuerte evidencia para la adición de DHA y AA en fórmulas de lactantes en los primeros seis meses de vida, y toman como base las concentraciones promedio de LC-PUFA n-3 en la leche humana, estudios de agudeza visual y de

desarrollo cognoscitivo.<sup>38,44-50</sup> A este respecto, es necesario señalar que aun cuando las recomendaciones para suplementar las fórmulas se han realizado por consenso de expertos, las cantidades de DHA en estas para niños de término (con un mínimo de 0.2% a un máximo de 0.5% de los ácidos grasos totales) se han considerado bajas<sup>8,51</sup> debido a que, como se comentó previamente, cuando se utilizaron fórmulas con al menos 0.3% de DHA y AA con una razón AA:DHA mayor de 1:1, hubo una asociación con la mejoría en resultados cognoscitivos.<sup>8</sup> Asimismo, se ha propuesto considerar el contenido de DHA fisiológico alto de la leche de mujeres con un consumo habitual de pescado durante toda su vida. Se ha estimado que si una mujer consume de 200 a 300 mg de DHA/día, esto se traduce en una concentración de entre 0.52 a 0.79% de DHA de los ácidos grasos totales de la leche, cifra que se encuentra por arriba de las recomendaciones actuales.<sup>51</sup>

En el caso de los niños pretérmino, debido a que la acreción de DHA durante el tercer trimestre no se completó, es muy probable que presentarán un déficit posnatal importante que será mayor a medida que la edad gestacional y el peso son menores.<sup>52</sup> Por lo anterior, se han evaluado las cantidades de DHA (0.35%) contenidas actualmente en fórmulas suplementadas para niños pretérmino, comparándolas con fórmulas que aportan el 1% de DHA de los ácidos grasos totales, pero la misma cantidad de AA. Los autores han reportado que el desarrollo cognoscitivo y la agudeza visual aún quedan por debajo de las calificaciones cuando reciben fórmulas suplementadas con 0.35% de DHA, comparadas con las alcanzadas por los niños alimentados con leche de la propia madre.<sup>20,53</sup> Por lo anterior, estos autores han sugerido dar un aporte de entre 1 y 1.5% de los lípidos totales, para compensar el déficit temprano de DHA en niños pretérmino con peso al nacer menor a 1,250 g y alimentados por vía enteral (que se ha estimado en 20 mg/kg/día y representa 44% del DHA que debería estar acumulado en los tejidos).<sup>20</sup> El 1.5% de los lípidos totales corresponde a 111 mg de DHA por kg de peso por día, si se considera un aporte de 180 mL/kg/día de leche de la propia madre. En forma similar, los lactantes amamantados de 1-6 meses de edad reciben aproximadamente 765 mL/día de leche materna que contiene un promedio de 41.3 g/l de lípidos, por lo que los niños que reciben leche materna con alto contenido de DHA (1% de lípidos totales) consumen aproximadamente 315 mg de DHA/día de forma fisiológica y sin mostrar efectos adversos.<sup>54</sup>

**Cuadro 1.** Recomendaciones internacionales del contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 y n-6 en fórmulas para lactantes de 0 a 4-6 meses de edad

Organización y año	Recomendación de AA y DHA
Niños de término	
Food and Agriculture Organization (FAO)/ World Health Organization (WHO), 1994 <sup>44</sup>	20 mg/kg de peso de DHA y 40 mg/kg de peso de AA + LC-PUFA n-6. De los ácidos grasos totales ~0.35% como DHA y 0.7% como AA
Food and Drug Administration (FDA), 2001 <sup>45</sup>	Máximo 1.25% de DHA los ácidos grasos totales
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), 2005 <sup>46</sup>	DHA máx 0.5% de los ácidos grasos totales, AA ≥ DHA y EPA ≤ DHA
Nutrient reference values for Australia and New Zealand, 2005 <sup>47</sup>	LCPUFA n-6: 4.4 g/día; LCPUFA n-3: 0.5 g/día. Valores máximos no establecidos
Commission of the European Communities, 2006 <sup>48</sup>	De ácidos grasos totales: LCPUFA n-3, 1% (DHA ≥ 2% y EPA ≤ DHA); LCPUFA n-6, ≤ 2% (1% como AA)
International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL), 2008 <sup>49</sup>	De ácidos grasos totales: AA 0.5%, DHA 0.35% de lípidos totales
Consenso del World Association of Perinatal Medicine, Early Nutrition Academy and Child Health Foundation, 2008 <sup>38</sup>	Debe recibir LC-PUFA en cantidades suficientes para apoyar un desarrollo visual y cognoscitivo óptimo, prefiriendo el aporte con la leche materna o utilizando fórmulas suplementadas con LC-PUFA. De ácidos grasos totales: DHA: 0.2-0.5%, EPA ≤ DHA, AA ≥ DHA. Razón AA:DHA de por lo menos 1:1
Niños pretérmino	
Food and Agriculture Organization (FAO)/ World Health Organization (WHO), 1994 <sup>44</sup>	40 mg/kg de peso de DHA y 60 mg de AA+LC-PUFA. De ácidos grasos totales ~0.6% como DHA y ~0.9% como AA
Panel de expertos de la Food and Drug Administration y Life Sciences Research Office, 2002 <sup>50</sup>	Máximo contenido de AA de 0.6% de lípidos totales; máximo contenido de DHA de 0.35% y de EPA. Razón AA:DHA de 1.5-2.0:1. No se establecieron los contenidos mínimos

DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidónico; EPA: ácido eicosapentenoico; LC-PUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

### Contenido de macronutrientos y LC-PUFA en fórmulas comerciales

En México se hallan disponibles fórmulas suplementadas con DHA y AA para niños de término y pretérmino. Las primeras contienen entre 8.6 y 17 mg de DHA/100 kcal y de AA entre 8.6 y 34 mg de DHA/100 kcal (Cuadro 2), mientras que las fórmulas lácteas para niños pretérmino contienen entre 10.8 y 25 mg de DHA/100 kcal y de AA entre 16.9 y 34 mg/100 kcal (Cuadro 3). De acuerdo con la información reportada en monografías, notas impresas o de las páginas web de los fabricantes, la mayoría de los laboratorios ofrecen opciones de fórmulas suplementadas con LC-PUFA (Cuadros 2 y 3). Si consideramos el contenido mínimo que deben tener las fórmulas de acuerdo con las recomendaciones internacionales, de 0.2% para DHA y AA basadas en el ESPGHAN, el Codex Alimentarius y la Comisión Directiva de EUA<sup>38</sup> (Cuadro 1), las fórmulas para niños de término (0-6 meses) tienen un porcentaje de adecuación de entre 80-155% para DHA y de entre 95-

315% para AA. Sin embargo, dado que los estudios con efectos positivos en el neurodesarrollo y agudeza visual mostraron que el mínimo sugerido de los ácidos grasos totales es de 0.3% para DHA y AA.<sup>8</sup> Estas fórmulas tendrían un porcentaje de adecuación de entre 53-103% para DHA y de 53-210% para AA, para el aporte sugerido en niños de término.

En el caso de las fórmulas para niños pretérmino no son claros los valores mínimos sugeridos; así que si se utilizan las recomendaciones máximas establecidas por consenso en 2002 (de 0.35% para DHA y de 0.6% para AA),<sup>50</sup> estas fórmulas cubren entre 57-131% de DHA y entre 53-112% para AA. No obstante, si consideramos el porcentaje sugerido de 1.5% de DHA para compensar el déficit en su acreción,<sup>20</sup> las fórmulas para niños pretérmino apenas cubren entre 13-31%. A pesar de lo anterior, conviene destacar que la relación AA:DHA sugerida, de al menos 1:1, se observó en todas las fórmulas suplementadas.

**Cuadro 2.** Composición nutrimental y de ácidos grasos n-3 y n-6 en fórmulas de inicio (0-6 meses) de acuerdo con la información del fabricante

Fabricante	Mead Johnson	Nestlé				Wyeth			Nutricia			Abbott	Bayer	PBM Nutritionals				PISA	
Por 100 kcal		Enfamil Premium 1	NAN 1	NAN PRO 1	Good Start Supreme 1	S-26	SMA Gold polvo	SMA Gold líquido	Bebelac 1	Nutrilon 1	Similac 1 IQ	Novamil 1	Equate	Plaza Sésamo	Nutra enfant	Members M.	Frisolac 1 "oro"	Frisolac 1	
Energía, kcal	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Proteínas, g	2.1	1.8	1.8	1.8	2.25	2.1	2.1	2.1	2.1	2.27	2.1	2.45	2.1	2.1	2.1	2.1	2.2	2.1	
Hidratos de carbono, g	10.8	11.2	11.1	11.2	10.8	11.0	11.0	13.0	11.3	10.4	11.0	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.9	
Lípidos, g	5.5	5.3	5.3	5.3	5.4	5.4	5.4	4.4	5.0	5.5	5.0	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3	5.2	
LA, mg	900	750	750	750	870	870	870	1230	948	976	768	860	860	860	860	860	630	650	
ALA, mg	94	89	95	95.3	—	—	—	107.6	118.1	94.4	81	77	77	77	77	94	93		
AA, mg	34.0	11.6	8.6	15.2	0	18.0	18.0	0	0	21.0	0	34.0	34.0	34.0	34.0	34.0	10.0	0	
DHA, mg	17.0	11.6	8.6	15.2	0	11.0	11.00	0	0	10.6	0	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0	10.0	10.0	
AA, %	0.62	0.22	0.16	0.29	0	0.33	0.33	0	0	0.38	0	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.19	0	
Adecuación de AA a la recomendación mínima, % <sup>38</sup>	310	110	80	145	0	165	165	0	0	190	0	315	315	315	315	315	95	0	
DHA, %	0.31	0.22	0.16	0.29	0	0.20	0.20	0	0	0.19	0	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.19	0.19	
Adecuación de DHA a la recomendación mínima, % <sup>38</sup>	155	110	80	145	0	100	100	0	0	95	0	155	155	155	155	155	95	95	
Relación AA/DHA	2:1	1:1	1:1	1:1	NA	1.6:1	1.6:1	NA	NA	1.98:1	NA	2:1	2:1	2:1	2:1	2:1	1:1	NA	

LA: ácido linoleico (n-6); ALA: ácido alfa-linolénico (n-3); AA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; NA: no aplica; —: no lo indicó el fabricante

**Cuadro 3.** Composición nutrimental y de ácidos grasos n-3 y n-6 en fórmulas para niños pretérmino de acuerdo con el fabricante

Fabricante	Mead Johnson		Nestlé		Wyeth		Abbott	PISA
Composición por 100 kcal	Enfamil Prema- turos Premium polvo	PreNAN polvo	Good Start Supreme Prematuros líquido	Good Start Supreme Prematuros polvo	SMA prematuros Gold polvo	SMA Gold Transición polvo	Similac Special Care líquido	Friso Prematuros polvo
Energía, kcal	100	100	100	100	100	100	100	100
Energía, kcal/oz	24	27	24	24	24.8	22	24.9	24
Proteínas, g	3	2.8	3.0	2.8	2.7	2.6	2.8	2.7
Hidratos de Carbono, g	11	10.6	10.4	10.5	10.2	10.3	10.1	10.3
Lípidos, g	5.1	5.2	5.2	5.2	5.4	5.4	5.3	5.4
Triacilgliceroles de cadena media, %	40	30.7	40	30	—	—	—	10
Ac. Linoleico, mg	810	810	1000	790	732	774	684	620
Ac. Alfa linolénico, mg	110	97	98.8	102.6	—	—	—	86
Ac Araquidónico (AA), mg	34	19.5	32	19.7	31	18	17	25
Ac. Docosahexaenoico (DHA), mg	17	19.5	16	19.7	21	11	11	25
AA, %	0.67	0.38	0.62	0.38	0.57	0.33	0.32	0.46
Adecuación de AA a la recomendación máxima, % <sup>50</sup>	111	63	103	63	95	55	53	76.7
DHA, %	0.33	0.38	0.31	0.38	0.39	0.20	0.20	0.46
Adecuación de DHA a la recomendación máxima, % <sup>50</sup>	94	109	89	109	111	57	57	131
Relación AA/DHA	2:1	1:1	2:1	1:1	1.5:1	1.6:1	1.6:1	1:1

—: no lo indicó el fabricante

En conclusión, podemos afirmar que, dependiendo de las condiciones de la adaptación del niño por su edad gestacional, sus reservas tisulares de AA y DHA, patología inflamatoria agregada (que aumenta la utilización de DHA y AA como sustratos para mediadores de inflamación) y aporte de DHA y AA con leche de la propia madre, las necesidades de cada paciente varían y pueden ser mayores a las recomendaciones actuales, por lo que el organismo podría presentar deficiencias que no necesariamente se manifiestan clínicamente. Por estas razones, es recomendable que los neonatos reciban la leche de su propia madre como primera opción de alimentación. Se debe aconsejar a la madre que consuma alimentos con alto contenido de DHA (pescados) o suplementos, para lograr una ingestión de entre 200-300 mg de DHA al día. Si no se dispone de leche materna, el uso de fórmulas suplementadas con DHA y AA aporta beneficios al crecimiento y desarrollo del niño —más aún si el neonato es pretérmino—, incluso si el contenido de DHA de algunas fórmulas no cubre las necesidades específicas de los recién nacidos.

Este artículo fue apoyado con el financiamiento otorgado por el Fondo para la Investigación en Salud, IMSS N° FIS/IMSS/PROT/094 (MBG).

*Autor de correspondencia:* Dra. Mariela Bernabe-García  
Correo electrónico: mariela\_bernabe@yahoo.com

## REFERENCIAS

1. De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011;364:2439-2450.
2. Muskiet FAJ, Fokkema MR, Schaafsma A, Boersma ER, Crawford MA. Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* 2004;134:183-186.
3. Le HD, Meisel JA, de Meijer VE, Gura KM, Puder M. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:165-170.
4. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab* 2009;55:76-96.

5. Lin YH, Llanos A, Mena P, Uauy R, Salem N, Pawlosky RJ. Compartmental analyses of  $^2\text{H}_5$ -a linolenic acid and  $^{13}\text{C}$ -U-eicosapentaenoic acid toward synthesis of plasma labeled 22:6n-3 in newborn term infants. *Am J Clin Nutr* 2010;92:284-293.
6. Kuipers RS, Luxwolda MF, Offringa PJ, Boersma ER, Dijck-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.
7. Guesnet P, Alessandri JM. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS)—Implications for dietary recommendations. *Biochimie* 2011;93:7-12.
8. Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:151-158.
9. Hsieh AT, Brenna JT. Dietary docosahexaenoic acid but not arachidonic acid influences central nervous system fatty acid status in baboon neonates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:105-110.
10. Innis SM. Omega-3 fatty acids and neurodevelopment to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(suppl 1):S16-S24.
11. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of the n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008;47:147-155.
12. Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr Clin Pract* 2009;24:487-499.
13. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101-137.
14. Field CJ, Clandinin MT, Van Aerde JE. Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: implications for the neonate. *Lipids* 2001;36:1025-1032.
15. Mena P, Uauy R, Grasas. En: Koletzko B, Cooper P, Makrides M, Garza C, Uauy R, Wang W, eds. *Nutrición Pediátrica en la Práctica*. Basilea: Karger; 2010. pp. 47-51.
16. Carlson SE, Werkman SH, Peebles JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1073-1077.
17. Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev* 1981;5:355-366.
18. Sanders TA, Naismith DJ. A comparison of the influence of breast-feeding and bottle-feeding on the fatty acid composition of the erythrocytes. *Br J Nutr* 1979;41:619-623.
19. Putman JC, Carlson SE, DeVoe PW, Barness LA. The effect of variations in dietary fatty acids on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in human infants. *Am J Clin Nutr* 1982;36:106-114.
20. Lapillonne A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:143-150.
21. Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl 6):S1458-S1466.
22. Simmer K, Patole S. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000375 update in *Cochrane Database Sys Rev* 2008;1:CD000375.
23. Carlson SE, Cooke RJ, Werkman SH, Tolley EA. First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids* 1992;27:901-907.
24. Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996;63:687-697.
25. Ryan AS, Montalvo MB, Groh-Wargo S, Mimouni F, Sentipal-Walerius J, Doyle J, et al. Effect of DHA-containing formula on growth of preterm infants to 59 weeks postmenstrual age. *Am J Hum Biol* 1999;11:457-467.
26. Lapillonne A, Carlson SE. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids* 2001;36:901-911.
27. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2005;146:461-468.
28. Collins CT, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Pre- and post-term growth in pre-term infants supplemented with higher-dose DHA: a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2011;105:1635-1643.
29. López-Alarcón M, Bernabe-García M, Del Prado M, Rivera D, Ruiz G, Maldonado J, et al. Docosahexaenoic acid administered in the acute phase protects the nutritional status of septic neonates. *Nutrition* 2006;22:731-737.
30. López-Alarcón M, Bernabe-García M, Del Valle O, González-Moreno M, Villegas R. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1 $\beta$  response and clinical course of septic neonates. *Nutrition* 2012;28:384-90.
31. Chew EY. Fatty acids and retinopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1970-1971.
32. Pawlik D, Lauterbach R, Turyc E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 2011;127:223-228.
33. Raghubeer ST, Bloom TB. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;100:116-129.
34. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics* 2011;128:e71-e77.
35. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr* 2011;159:743-749.
36. Carlson SE, Montalvo 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.
37. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Isaacs EB, Stephenson T, et al. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* 2002;110:73-82.
38. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, 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.

39. 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.
40. Imhoff-Kunsch B, Stein AD, Villalpando S, Martorell R, Ramakrishnan U. Docosahexaenoic acid supplementation from mid-pregnancy to parturition influenced breast milk fatty acid concentrations at 1 month postpartum in Mexican women. *J Nutr* 2011;141:321-326.
41. Castro-González MI, Ojeda VA, Montaño BS, Ledesma CE, Pérez-Gil RF. Evaluación de los ácidos grasos n-3 de 18 especies de pescados marinos mexicanos como alimentos funcionales. *Arch Latinoam Nutr* 2007;57:85-93.
42. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-1899.
43. Koletzko B, Cetin I, Brenna TJ. Perinatal Lipid Intake Working Group. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007;98:873-877.
44. FAO/WHO. Fats and oils in human nutrition. Report of a Joint Expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 1994;57:1-147.
45. Food and Drug Administration (FDA). United States Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?filter=DHASCO&sortColumn=%263%2C3K%24Y%3D%0D%0A&rpt=grasListing>
46. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Golapan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:584-599.
47. Australia and New Zealand National Health and Medical Research Council. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Reference no. N35, N36, N37; 2006. Disponible en: <http://www.nhmc.gov.au/publications/synopses/n35syn.htm>
48. The Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/S of 22 December 2006 on infant formulae and amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union, 30.12.2006, L 401/1-L 401/33. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:401:0001:0033:EN:PDF>
49. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). Recommendations of the second statement on dietary fats in infant nutrition, 2008. Disponible en: <http://www.issfal.org.uk/index.php/pufa-recommendations-main-menu-146>.
50. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132(suppl 1):S1395-S1577.
51. van Goor SA, Smit EN, Schaafsma A, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Milk of women with lifetime consumption of the recommended daily intake of fish fatty acids should constitute the basis for the DHA contents of infant formula. *J Perinat Med* 2008;36:548-549.
52. Saldanha LG, Salem N, Brenna TJ. Workshop on DHA as a required nutrient: overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:233-236.
53. 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.
54. Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:125-132.