

**“ RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO Y/O
SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA 3 Y OMEGA 6 EN LA MADRE Y
LA IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL
FETO Y EL RECIÉN NACIDO”**

TRABAJO FINAL MASTER EN NUTRICION Y SALUD

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

AUTOR/A: DIANA LUCIA SALAZAR SALGADO

DIRECTOR/A: BEGOÑA MANUEL KEENOY

UNIVERSITAT OBERTA DE CATALUNYA

FECHA: 1 JULIO 2016

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. JUSTIFICACIÓN	4
3. HIPÓTESIS	5
4. OBJETIVOS	6
5. METODOLOGÍA	7
6. RESULTADOS	8
6.1 Generalidades de los ácidos grasos omega 3 y 6	8
6.2 Docosahexaenoico y ácido araquidónico durante la gestación	11
6.3 Docosahexaenoico y ácido araquidónico en el recién nacido	13
6.4 Aporte insuficiente de docosahexaenoico	15
6.5 Suplementación de docosahexaenoico y/o ácido araquidónico	16
7. DISCUSIÓN	23
8. CONCLUSIONES	26
9. BIBLIOGRAFÍA	27

1. INTRODUCCIÓN

A través de la historia de la humanidad, el rápido crecimiento de la corteza cerebral del ser humano a lo largo de millones de años, está estrechamente relacionado con la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, específicamente los ácidos grasos omega 3 y 6. La evidencia propone que el homo sapiens cuyo desarrollo cerebral fue significativamente mayor al de sus ancestros, se debe a que vivía cerca al mar y a los ríos donde el consumo de pescado era abundante. Con el desarrollo cerebral del homo sapiens llega posteriormente el desarrollo del lenguaje lo cual se relaciona con funciones cerebrales más complejas (1).

Varias décadas de trabajo de investigación han establecido la relación del desarrollo de estos lóbulos con las habilidades cognitivas, de memoria, atención, resolución de problemas, relaciones sociales, emocionales y comportamentales (2). Y se ha encontrado que los lóbulos frontales responden particularmente a los niveles de DHA durante el neurodesarrollo. Un adecuado crecimiento y desarrollo desde el momento de la concepción y la infancia tiene consecuencias favorables a largo plazo, en lo que respecta a un adecuado desarrollo de la inteligencia, la educación, el potencial de trabajo, la salud mental y emocional, traduciéndose en un menor costo a la sociedad y mayor capacidad productiva (3).

Los lípidos que ingerimos tienen múltiples funciones en nuestro organismo, dentro de esta gran variedad, los ácidos grasos son los de mayor importancia (4). Se dividen en dos grandes grupos: Los ácidos grasos saturados (AGS), los cuales no poseen dobles enlaces, y los ácidos grasos insaturados (AGI), los cuales poseen uno o más dobles enlaces(5). A este último grupo, pertenecen los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), los cuales poseen un solo doble enlace y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que contienen más de dos dobles enlaces(4). Dependiendo del lugar de esta instauración, contando desde el carbono extremo al grupo funcional carboxílico, los AGMI y AGPI pueden clasificarse en: ácidos grasos omega 9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega 6 (primer doble enlace en el carbono 6) y ácidos grasos omega 3 (primer doble enlace en el carbono 3). Los ácidos grasos omega 9 no se consideran esenciales ya que los seres humanos pueden introducir una instauración partir de un ácido graso saturado en el carbono

9, dando lugar a un ácido graso insaturado, contrario a los ácidos grasos omega 3 y 6 que sí lo son(5), ya que nuestro organismo carece de las enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono que están más allá del carbono 9 (4). El ácido docosahexaenoico (omega 3) y ácido araquidónico (omega 6) son los ácidos grasos poliinsaturados más abundantes en el tejido cerebral (6), de ahí su importancia en el desarrollo de este órgano.

Son muchos los factores que intervienen en el crecimiento y desarrollo de la descendencia, tales como el estado nutricional materno preconcepcional, factores medio ambientales, estrés materno, patologías de base, etc. sin embargo, se sabe que la nutrición materna juega un papel fundamental en la salud de sus hijos (7)

Se ha considerado que la ingesta durante la gestación y los primeros meses de vida, puede afectar la calidad del crecimiento, la función inmune y el desarrollo cognitivo del feto y recién nacido(7). Es por esto que la nutrición materna es de gran importancia no solo durante la gestación, sino también durante la lactancia e incluso, antes de la concepción (4). Niveles óptimos de estos tipos de ácidos grasos en la madre gestante y lactante, son vitales para el crecimiento y desarrollo cerebral del feto y recién nacido, ya que la madre es quien sufre las necesidades de estos nutrientes en el feto por medio de la placenta y del recién nacido mediante la leche materna (4) (8).

Esta revisión de la bibliografía disponible, busca establecer la relación que existe entre el consumo y/o suplementación de ácidos grasos omega 3 y 6, principalmente ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico y el desarrollo del sistema nervioso central en el feto y el recién nacido.

2. JUSTIFICACION

En los últimos tiempos ha tomado vital importancia que la mujer en edad reproductiva pueda planear sus embarazos y de esta manera, iniciar cambios en su estilo de vida, logrando estar en las mejores condiciones de salud física, mental y emocional y de esta manera, poder brindar lo mejor a su descendencia. Impactar en la salud de los niños desde la etapa pregestacional tiene múltiples beneficios a largo plazo, se podrán prevenir enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta y lograremos un desarrollo integral en nuestra población infantil.

Es por esto, que este trabajo pretende establecer el papel que ocupa un aporte adecuado de ácidos grasos omega 3 y omega 6, principalmente ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (AA), respectivamente, en la madre, desde la gestación y los primeros meses de vida en relación con el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) de los niños para poder recomendar estilos de vida saludables y adecuados aportes de estos nutrientes a este grupo poblacional.

3. HIPOTESIS

El adecuado y suficiente aporte de docosahexaenoico (DHA) y acido araquidónico (AA) en la mujer gestante y lactante tiene impacto beneficioso en el neurodesarrollo del feto y recién nacido.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERALES: Hacer una revisión bibliográfica sobre la relación entre el consumo materno docosahexaenoico (DHA) y acido araquidónico (AA) y el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) del feto y recién nacido.

4.2 ESPECIFICOS

- Explicar la importancia de niveles óptimos de docosahexaenoico (DHA) y acido araquidónico (AA) en el aporte nutricional de los niños desde la gestación y sus primeros meses de vida.
- Determinar la necesidad de suplementación de docosahexaenoico (DHA) y acido araquidónico (AA) en gestantes.
- Revisar estudios epidemiológicos que investiguen el déficit de ácidos grasos poliinsaturados en relación con el desarrollo del sistema nervioso central en población pediátrica.
- Revisar estudios de intervención que hayan investigado la suplementación de docosahexaenoico (DHA) y acido araquidónico (AA) en pacientes gestantes y en población pediátrica en los primeros meses de vida.
- Establecer pautas de tratamiento sobre la suplementación de ácidos grasos omega 3 y omega 6 en población gestante y pediátrica.

5. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos desde marzo hasta junio de 2016, tales como PubMed, Cochrane library, Elsevier journal, Scielo, Scholar google, Science Direct, Ovid y EMBASE, se seleccionaron artículos de los últimos 20 años aunque 4 de los analizados fueron de fechas anteriores a este tiempo, pero por su relevancia fueron incluidos. Se incluyeron tanto artículos originales como de revisión, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados controlados relacionados con los ácidos grasos omega 3 y 6 (principalmente ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico) y el desarrollo del sistema nervioso central en el feto y recién nacido. Los términos de búsqueda empleados fueron: omega-3 fatty acids: pregnancy: lactation: infant formula: term infants: neurodevelopment: cognition: growth: arachidonic acid: polyunsaturated fatty acid. Después de analizar aproximadamente 109 artículos, se han utilizado 57 de ellos para la redacción de esta revisión bibliográfica.

6. RESULTADOS

6.1 GENERALIDADES ACIDOS GRASOS OMEGA 3 Y 6

Los lípidos que ingerimos tienen múltiples funciones en nuestro organismo, dentro de esta gran variedad, los ácidos grasos son los de mayor importancia y dentro de estos, los ácidos grasos poliinsaturados, los cuales contienen más de dos dobles enlaces. Dependiendo de la ubicación de estos dobles enlaces, pueden clasificarse en: ácidos grasos omega 9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega 6 (primer doble enlace en el carbono 6) y omega 3 (primer doble enlace en el carbono 3). Los ácidos grasos omega 9 no se consideran esenciales, ya que pueden sintetizarse a partir de un ácido graso saturado al que se le introduce un doble enlace en el carbono 9, contrario a los ácidos grasos omega 3 y 6 si lo son. Se consideran esenciales, ya que el ser humano no tiene las enzimas necesarias para producir insaturaciones más allá del carbono 9 y por ello, debe consumirlos de la dieta(8). Este proceso de conversión ocurre principalmente en el hígado (9).

Metabolización de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 y ω -3. Vías de desaturación y elongación de los ácidos linoleico y α -linolénico.

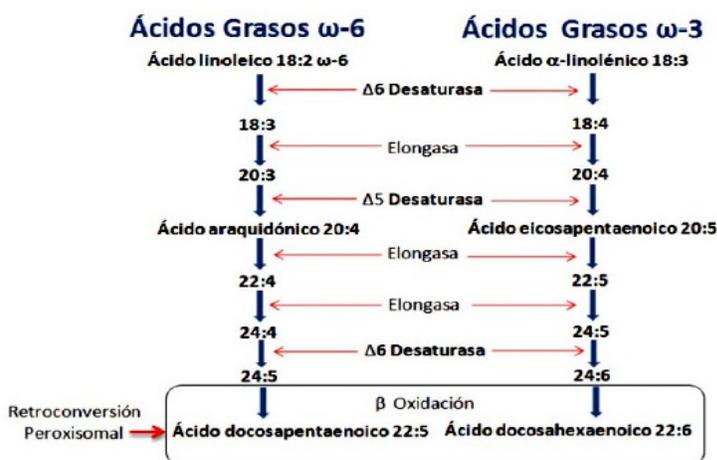


IMAGEN 1. Metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y 6. Vías de desaturación y elongación de los ácidos linoleico y linolénico. (10)

Existen varios tipos de ácidos grasos omega 3, uno de los más representativos es el Ácido Alfa linolénico (ALA), a partir del cual se sintetizan el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En esta revisión solo se hará énfasis en DHA dentro de los ácidos grasos omega 3 y el ácido araquidónico (AA), como representante de los omega 6 ya que son los más abundantes en el tejido cerebral.

Los ácidos grasos omega 3, se encuentran principalmente en alimentos como pescados azules, otros productos de mar, y en menor medida en aceite de perilla, semillas de lino, chía, soya, canola y nueces. Sin embargo, también puede ser sintetizado a partir del ácido linolénico (11), este proceso tiene lugar en el hígado (9).

El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega 3, necesario para el desarrollo del SNC y de una adecuada visión, está presente en grandes cantidades en la materia gris (12), almacenado principalmente en forma de fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina y en menor medida como fosfatidilcolina, formando parte de la estructura de las membranas celulares (5). Adicionalmente, participa en la transmisión de señales mediadas por segundos mensajeros y por receptores(13), cumplen funciones energéticas, de neurotransmisión y también en la modificación del epigenoma(4)(12).

Los ácidos grasos omega 6, se encuentran principalmente en grasas de la carne como el cerdo, en menor medida en las aves y vegetales como coles de Bruselas, ajos y zanahorias. Dentro de los ácidos grasos omega 6, el de mayor importancia es el ácido araquidónico (AA) el cual se sintetiza a partir del Ácido Linoleico (ALA) o puede obtenerse directamente de la dieta (11).

El ácido araquidónico forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares, permite el intercambio de iones, es el precursor para la biosíntesis de eicosanoides y de tal manera, de la cascada inflamatoria con la consecuente producción de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, (8).

Tabla 1. principales fuentes de ácido Linoleico, linolénico, araquidónico y docosahexaenoico.

CONTENIDO DE OMEGA 3 Y 6 EN LA DIETA			
OMEGA 6		OMEGA 3	
ACIDO LINOLEICO	ACIDO ARAQUIDÓNICO	EPA Y DHA	ACIDO LINOLENICO
Aceite de girasol	Grasa de animales	Atún	Nueces
Aceite de maíz	Alimentos con semillas	Arenque	Semillas o aceite de lino,
Aceite de soya	Yema de huevo	Salmón	linaza y soya
Aceite de onagra	Coles de Bruselas	Caballa	Cloroplastos de hojas
Germen de trigo	Ajos	Sardina	verdes
Nueces y piñones	Zanahoria	Aceites de pescado	Semillas de calabaza
		Algas marinas	Sacha inchi

El AA y DHA están presentes en grandes cantidades en el sistema nervioso central (SNC) y visual de los seres humanos (ya que se considera que el ojo es una extensión del tejido cerebral). EL DHA y AA constituyen más del 30% de la estructura lipídica del cerebro y por ello, su gran importancia (5). Los bastones de la retina tienen más del 50% de los ácidos grasos de la familia omega 3, principalmente DHA (4). La importancia del DHA en relación a la visión radica en que las membranas de los bastones contienen pigmentos fotosensibles que absorben la luz e inician la excitación visual, esto genera señales eléctricas que son transmitidas por la corteza occipital en milisegundos, para lo cual es necesaria la presencia de DHA. Se ha llegado a esta conclusión mediante la observación de los cambios en la función de la retina en ratas alimentadas con una dieta deficiente en ácidos grasos omega 3, presentando una disminución de las señales eléctricas generadas por la luz (4) (14).

A pesar de que tanto el DHA como el AA pueden sintetizarse a partir de sus precursores, la tasa de conversión a partir de ellos, es baja y este proceso se ve afectado por los polimorfismos de las desaturasas de ácidos grasos, codificados por los genes FADS1/FADS2 (11) (12). Estos genes codifican para la delta 5 y delta 6 desaturasas, enzimas requeridas para la síntesis de ácidos

grasos poliinsaturados de cadena larga. Aquellas madres con polimorfismos poco comunes tienen una capacidad disminuida para sintetizar DHA y AA a partir de sus precursores y por ello, deberían ingerirlos a partir de la dieta(7) (12).

6.2 ACIDO DOCOSAHEXAENOICO Y ACIDO ARAQUIDÓNICO DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el tercer trimestre de la gestación, los requerimientos de DHA en el cerebro están aumentados, para lo cual, se desarrolla una resistencia a la insulina en la madre que produce un incremento de los niveles circundantes de ácidos grasos, se promueve la lipólisis a partir de los depósitos de grasa y con ello, se proporcionan niveles suficientes de estos al feto (15).

Imagen 2. Mecanismo de transferencia de ácidos grasos de la madre al feto



TG: Triglicéridos AGPII= Ácidos Grasos Poliinsaturados

Se ha propuesto que la placenta transporta selectivamente el AA y DHA, desde el compartimiento materno hacia el feto, proceso que ocurre principalmente durante el tercer trimestre, cuando las demandas fetales para el crecimiento neuronal y visual, son mayores. Este transporte es favorecido por un mecanismo de transporte selectivo mediante proteínas unidoras de ácidos grasos, que favorece más el paso de DHA que otros ácidos grasos de la madre hacia al feto (16),

logrando de esta manera, depositar gran cantidad del contenido de DHA en el cerebro durante la gestación (17).

A pesar de este transporte selectivo, la transferencia materno-fetal de los ácidos grasos es diferente en cada madre y condicionados por la ingesta de ella. Estudios han demostrado que a mayor ingesta por parte de la madre, mayores niveles en sangre (15) (18) (19).

La importancia del aporte de estos ácidos inicia desde el tercer trimestre de gestación (3) (20) (21), posteriormente durante el periodo neonatal y luego durante los primeros 24 meses de vida(8)(22) (23), ya que se considera la etapa más crítica de la formación de la estructura del cerebro.

La mielinización se incrementa abruptamente a las 32 semanas de gestación y es más activa durante los primeros 2 años de vida(22), alcanzando a esta edad el 80% del peso del cerebro del adulto (3). Este proceso se inicia en la cresta neural, caracterizado por etapas de neurogénesis, migración neuronal, apoptosis selectiva, sinaptogénesis y mielinización, con la finalidad de dar funcionalidad al tejido cerebral. Este proceso está íntimamente relacionado con el aporte suficiente de AGPICL principalmente DHA y AA (3). Lo anterior explica que los requerimientos de DHA del cerebro en la infancia sean cinco veces mayores a los del adulto (17).

Se han establecido diferentes niveles de ácidos grasos de cadena larga en las madres dependiendo de la dieta y del número de gestaciones(24). Los niveles de DHA en madre multigestantes han sido menores que en embarazos simples al igual que ocurre en neonatos producto del segundo o tercer embarazo (24). Neonatos pretérmino también tienen niveles menores de DHA comparados con los de término. Esto indica que en ciertas circunstancias como en embarazos múltiples, la demanda de AGPICL por parte de los fetos puede ser particularmente alta y por ende, se podría considerar que la suplementación sería beneficiosa (25). Típicamente, los niveles de AA no varían con el tipo de alimentación de la madre a diferencia del DHA el cual tiene una relación proporcional a la ingesta de la madre. Por esta razón, se ha hecho más énfasis en los estudios de suplementación de DHA que de AA a pesar del importante papel que cumple en el tejido cerebral este último (26).

Debido a que la velocidad de transformación de estos ácidos precursores por parte del hígado no es lo suficientemente eficiente para cubrir los requerimientos del bebé, éste aporte se hace de modo transplacentario durante la gestación y posteriormente mediante la lactancia, materna tomando como fuente las reservas en el tejido adiposo de la madre, para ambos procesos (27). De tal forma, es de vital importancia una adecuada nutrición en la madre durante estos dos periodos críticos del crecimiento del niño, a quien se le debe garantizar un aporte adecuado de ácidos grasos omega 3 y 6 (en una relación 5:1 hasta 10:1) para lograr un adecuado transporte de estos a través de la placenta o de la leche materna y con ello, un desarrollo del SNC y visual adecuados. Sabiendo los beneficios del aporte de estos nutrientes por parte de la madre, ha habido lugar a múltiples estudios que comparan la suplementación con DHA Vs placebo y los beneficios en cuanto ganancia de peso, desarrollo cerebral, atopia, etc. (7).

6.3 ACIDO DOCOSAHEXAENOICO Y ACIDO ARAQUIDÓNICO EN EL RECIEN NACIDO

La ingesta de lípidos en la gestación y durante el primer año de vida, es fundamental no solo para el desarrollo neurológico, sino también para cubrir las necesidades energéticas, como vehículo de transporte de las vitaminas liposolubles favoreciendo la absorción de éstas y como fuente importante de ácidos grasos insaturados como ya se mencionó anteriormente (19).

Durante la etapa gestacional y postnatal, el aporte de AGPICL lo provee la madre, ya que la velocidad de transformación mediante elongación y desaturación de los ácidos grasos precursores no es suficiente para suministrar la cantidad requerida por el feto y recién nacido, debido a que la actividad del hígado para sintetizar estas funciones aún es muy incipiente (4). La leche materna de todas las madres contiene cantidades suficientes de DHA y AA (26) para un adecuado crecimiento y desarrollo de sus hijos. Es por esto, que aparte de todos los otros beneficios de la lactancia materna, se recomienda suministrar de manera exclusiva durante los primeros 6 meses de vida

como fuente importante de ácidos grasos poliinsaturados ya que posterior a esta edad, la alimentación complementaria supe los requerimientos (12).

Recién nacidos prematuros, quienes no tienen un desarrollo suficiente y además poseen poco panículo adiposo, requieren adecuada cantidad de aporte de este tipo de ácidos grasos, así como de otros nutrientes. Esto hace que el recién nacido pretérmino tenga una vulnerabilidad especial para tener deficiencia de este tipo de ácidos grasos, dada la falta de reservas del tejido adiposo al nacer y a la inmadurez metabólica para elongar y desaturar el ácido linoleico y linolénico. Dado esto, el neonato prematuro necesita una fuente de ácidos grasos insaturados de cadena larga que deben ser proporcionados bien sea por la leche materna o la fórmula (28).

La leche materna en mujeres lactantes bien nutridas, contiene las cantidades necesarias de estos dos ácidos grasos(5). Sin embargo, al igual que durante la gestación, los niveles de DHA varían según la dieta. Diferente a lo que ocurre con el ácido araquidónico, el cual muestra niveles más estables (26).

Reportes sobre la concentración de DHA en la leche materna de madres vegetarianas reporta una concentración aproximada de 0,05% del total de ácidos grasos, en comparación a \approx 2,8% encontrado en mujeres con alto consumo de pescado. Los Estudios realizados, han concluido que niveles altos de DHA en la leche materna han sido encontrados en mujeres con alto consumo de pescados (11).

Un meta-análisis publicado en 2007 por Brenna T et al (29) basado en 65 estudios sobre la leche humana de 2747 mujeres concluyó que las concentraciones de AA eran 0.47% a 0,13% y de DHA entre 0,32% y 0,22% y se comprobó que los niveles de DHA son más variables que los de AA, debido a que la fuente de éste último son principalmente los depósitos de grasa de la madre (30) y en menor medida, la síntesis a partir de su precursor (AL), mientras que los niveles de DHA si se correlacionan con la ingesta de la madre (29).

La lactancia materna se ha recomendado mundialmente como el mejor alimento para los recién nacidos (29), no solo por los macro y micronutrientes que posee, el traspaso de inmunoglobulinas, flora bacteriana, sino también por sus efectos neuro-psicológicos como el vínculo madre-hijo. Se ha encontrado que la leche materna tiene niveles más altos de DHA que la fórmula (31). Los altos niveles de DHA en la leche materna han sido asociados con beneficios en el desarrollo cerebral y por ende, neurológico de los niños en comparación con los alimentados con fórmula (12) (32).

Es por ello que debe recomendarse desde que sea posible, lactancia materna como mínimo hasta los 6 meses de vida, idealmente de forma exclusiva (33). De lo contrario, si esta no es posible, debe administrarse una fórmula que provea estos dos tipos de ácidos grasos o alguno de sus precursores(7).

6.4 APORTE INSUFICIENTE DE ACIDO DOCOSAHEXAENOICO

Eventos en edades tempranas como la deficiencia nutricional y la exposición a tóxicos, pueden producir efectos a largo plazo en el SNC del feto, los cuales dependerán del momento de la gestación en la que se presente, tipo de deficiencia y tiempo de exposición a tales eventos (3). El período gestacional se considera un "período sensible" tanto a influencias beneficiosas como perjudiciales, marcando consecuencias a largo plazo en la infancia temprana y la adultez(34) .

Los efectos en el cerebro a causa de la deficiencia de un solo nutriente, son muy difíciles de demostrar, debido a que frecuentemente coexisten varias deficiencias o estímulos externos como el estrés o la exposición a tóxicos. Para ello, se han estudiado patologías que comprometen la circulación feto-placentaria para establecer las consecuencias de la deficiencia de nutrientes en el feto (28).

Se encontró que un peso placentario bajo estaba asociado con concentraciones plasmáticas bajas de DHA y AA. La disminución de las concentraciones de estos dos tipos de ácidos grasos bien sea por ingesta insuficiente por parte de la madre o por patologías que presenten una función placentaria anormal (p.e diabetes mellitus gestacional, preeclampsia) (28), se asocian a gestaciones

más cortas y circunferencia cefálica menor(35) . No hay duda que DHA y AA son muy importantes para el desarrollo cerebral, sin embargo, aún no se ha establecido con exactitud las consecuencias de la privación de estos ácidos grasos ni los niveles mínimos necesarios para una gestación sin riesgos. Se asume que el déficit de estos puede afectar la mielinización y con ello, el desarrollo cerebral y visual a varios niveles, como la biogénesis de las membranas, la expresión génica, la protección sobre el estrés oxidativo y alteración de la neurotransmisión (19) (26).

Tabla 2. Diferentes afectaciones en el neurodesarrollo por deficiencias durante el final de la gestación y los 3 años de edad (22).

Table. Critical processes during neurodevelopment affected by specific nutrients				
Neurologic processes	Cell type	Function	Nutrient example	At risk during late gestation and 0-3 y
Anatomy	Neuron	Division (neurogenesis) migration differentiation (neurite outgrowth; synaptogenesis)	Protein, carbohydrates, iron, copper, zinc, LC-PUFA, iodine, vitamin A, vitamin B ₆ , vitamin D, vitamin C	Global, hippocampus, striatum, cortex, retina
	Oligodendrocyte	Myelination	Protein, carbohydrates, iron, iodine, selenium, zinc, vitamin B ₆ , vitamin B ₁₂	Global
Chemistry	Neuron astrocyte	Neurotransmitter concentration, receptor, reuptake	Protein, iron, iodine, copper, zinc, selenium, choline, vitamin B ₆ , vitamin D	Global, hippocampus, nucleus, accumbens, VTA, cortex, cerebellum
Physiology and metabolism	Neuron oligodendrocyte	Electrical efficiency	Glucose, protein, iron, iodine, zinc, choline, copper	Global

VTA, ventral tegmental area.

6.5 SUPLEMENTACION DE ACIDO DOCOSAHEXAENOICO Y ACIDO ARAQUIDONICO

Debido a que la cantidad de DHA y AA en el cerebro es mayor durante el desarrollo fetal y la infancia temprana, se considera que este es un momento crítico durante el cual una deficiencia de DHA y AA puede tener consecuencias a corto y a largo plazo para la función cerebral. Es por ello que se han realizado estudios con suplementación tanto de las madres gestantes y durante la lactancia como de las fórmulas de inicio.

6.5.1 SUPLEMENTACION DURANTE LA GESTACION Y LA LACTANCIA

Varios estudios (observacionales y experimentales) han buscado asociación de los niveles altos de DHA la madre durante la gestación y la lactancia con habilidades comportamentales y cognitivas más favorables en los menores (27). Sin embargo, aún no se han encontrado resultados muy relevantes (6) (22).

La suplementación durante la gestación y en el periodo postnatal (lactancia y formula de inicio) con AGPICL en algunos estudios, se ha asociado a un mayor coeficiente intelectual y mejor atención, sin embargo, algunos meta-análisis reportan hallazgos no significativos(36). Ensayos clínicos aleatorizados, randomizados, controlados han realizado seguimiento de los pacientes cuyas madres fueron suplementadas con DHA, pero los hallazgos no son concluyentes en cuanto al desarrollo neurológico y adquisición de habilidades cognitivas. Algunos han hecho seguimiento de los pacientes a varios años (generalmente máximo hasta los 7 años) y en algunos de ellos se ha visto algún beneficio, sin embargo, concluyen que es necesario la realización de estudios longitudinales por más tiempo para lograr evidenciar los beneficios de la suplementación (19).

Tabla 3. Algunos estudios que han buscado determinar la relación de la suplementación de omega 3 en la madre y el desarrollo neurocognitivo.

AUTOR/ES	SUPLEMENTACION DURANTE EL EMBARAZO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO
Makrides et al (37) 2013	DHA	Meta análisis de 11 ECCA	No diferencias
Campoy et al (38) 2011	DHA + EPA o DHA + MTHF Vs placebo o MTHF	ECCA	No diferencias
Makrides et al (39) 2010	DHA y/o EPA	ECCA	No diferencias

Campoy C (19) 2012	DHA	REVISION	No demuestra que la suplementación en embarazo o lactancia incrementa el desarrollo neurocognitivo
Dunstan J.A (37) 2014	DHA	ECCA	No conclusión. Se requieren más estudios
Innis & Friesen (40) 2008	DHA	EECA	No diferencias
Gould, FJ (41) 2014	DHA	ECCA	No asociación con mejor desarrollo neurocognitivo y mejor atención
Craig L (42) 2010	DHA	EECA	Mejora habilidades cognitivas a los 3 años de edad
Helland et al (43) 2003	DHA (embarazo y lactancia)	ECCA	Beneficios cognitivos y mayor coeficiente intelectual a los 4 años

ECCA = Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

Estudios sobre la suplementación en mujeres gestantes y lactantes, han obteniendo los mismos resultados: no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que promuevan la suplementación de este tipo de ácidos grasos en relación al desarrollo cerebral y capacidades cognitivas (44) (45).

Esto ha llevado a estudiar a mujeres que llevan dietas vegetarianas, quienes por las características de su alimentación, sintetizan pequeñas cantidades de DHA y la evidencia aún no ha indicado que tengan diferencias cognitivas con respecto a la población no vegetariana (46).

Una revisión de Cochrane en 2006 concluyó que la suplementación materna con omega 3 incrementó la edad gestacional 2,5 días, lo cual produce un incremento en el peso de 50 gr y en la

talla de 0,5 cm (47). Un meta-análisis publicado en 2006 por Szajewska H, et al encontró un incremento en la edad gestacional de 1,6 a 2,6 días (35). Otro meta-análisis que analizó 6 ensayos controlados aleatorizados, encontró una reducción del riesgo por cualquier causa, de parto pretérmino antes de las 34 semanas 31% a 61% en todos los embarazos de alto riesgo (48)

Tabla 4. Algunos estudios que han buscado determinar la relación de la suplementación de omega 3 en la madre, incremento en la edad gestacional y el crecimiento del feto.

ESTUDIO	SUPLEMENTACION DURANTE EL EMBARAZO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO
Cochrane (47) 2006	DHA	REVISION SISTEMATICA	Incremento de la edad gestacional en 2,5 días, incremento de 50 gr en el peso al nacer, incremento de 0,5 cm de talla
Szajewska et al (35) 2006	DHA	Meta-análisis	Incremento en la edad gestacional entre 1,6 a 2,6 días
Horvath et al (48) 2007	DHA	Meta- análisis	Incremento del perímetro cefálico, disminución del riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas
Ramakrishnan et al (49) 2010	DHA	EECA	Mejora peso, talla y perímetro cefálico al final de la gestación
Carlson et al (50) 2003	Omega 3	EECA	Incrementa la edad gestacional

EECA = Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

En un artículo de revisión (12) en el cual se analiza el estudio de Helland et al. Donde concluyen que los mejores resultados en cuanto al neurodesarrollo, se obtuvieron cuando la suplementación se realizó tanto durante la gestación como en la lactancia (43). Este estudio, es particularmente importante porque encontró una asociación con la suplementación con 1 gr de DHA a la madre en

edades tempranas durante la gestación, cuyo resultado revela neonatos más maduros cuando se les practica el electroencefalograma al segundo día de vida, así mismo, mejoraron los resultados en el test ABC de Kaufmann que evalúa el desarrollo cognitivo y el procesamiento secuencial a los 7 años de edad, en comparación de madres a quienes se les suministró placebo (43).

La academia de nutrición temprana (Early Nutrition Academy) apoyó una revisión sistemática de estudios en humanos sobre el papel de los ácidos grasos de cadena larga, pre y postnatal publicados entre 2008 y 2013. Un grupo de expertos revisó la información y desarrolló unas recomendaciones teniendo en cuenta principalmente población asiática (7):

- Se ha recomendado que las mujeres gestantes consuman ≥ 200 mg DHA por encima de los requerimientos de la mujer no gestante, resultando una ingesta de ≥ 300 mg DHA. Es posible que ingestas mayores puedan tener más beneficios, pero hacen falta estudios para afirmarlo.
- Mujeres que están lactando a sus hijos deben garantizar un aporte ≥ 200 mg DHA de tal manera que se alcance un $\sim 0,3\%$ de este tipo de ácidos grasos en la leche materna.

La EFSA (European Food Safety Authority) ha recomendado:

- Adultos una suplementación de 250 mg DHA para efectos cardiovasculares
- La madre gestante y lactando, un aporte de 100 a 200 mg DHA adicionales, para compensar el estrés oxidativo, garantizar un adecuado depósito de grasas en el feto, proponen que fácilmente podría lograrse con la ingesta de 2 porciones de pescado rico en este tipo de ácidos grasos a la semana. Como alternativa, debe usarse suplementos en mujeres que no puedan garantizar esta ingesta para garantizar el adecuado aporte a su descendencia.
- Los recién nacidos, ingestas de 100 mg DHA/día y 140 mg/día AA entre los 0 a 6 meses, 100 mg DH/día entre 6 y 24 meses de edad y 250 mg EPA+DHA después de los 24

- meses(51). Después de los 6 meses de edad, cuando se da inicio a la alimentación complementaria, la principal fuente de ácidos grasos debe provenir de los alimentos.
- Tanto las fórmulas de inicio como las de continuación deben tener 20 a 50 mg DHA/ 100 kcal, mientras que no se toma en consideración la suplementación mínima de AA.

La FAO (Food and Agriculture Organization of the United States) en 2010 concluye:

- Mujeres en gestación y lactando deben tener una ingesta mínima de 0,3 g/día EPA + DHA, en la que al menos 0,2 g/día sean de DHA.
- Niños entre 0 a 6 meses de edad la FAO recomienda ingesta entre 0,1 a 0,18% de la ingesta energética de DHA y 0,2 a 0,3% de AA, basados en la composición de la leche materna. La suplementación de 10 a 12 mg/kg/día de DHA fue recomendada, sin mencionar la suplementación de AA.

6.5.2 SUPLEMENTACION EN LAS FORMULAS DE INICIO

Los lípidos de la leche materna son un componente de gran importancia como fuente de energía para el recién nacido y para un adecuado desarrollo del sistema nervioso central (26). La principal fuente de estos es la leche materna o en su defecto, debe ser, la fórmula.

La leche materna de cualquier madre tiene niveles óptimos de DHA y AA, son los ácidos grasos más abundantes en ella y por ello, se ha considerado la mejor fuente de estos nutrientes y de muchos otros, para los lactantes (26). Ante la ausencia o contraindicación de ésta, debe administrarse fórmula, la cual ha sido fabricada teniendo como base los macro y micronutrientes de la leche materna para garantizar un aporte suficiente de estos (52). La mayoría de las fórmulas de inicio contienen 0.2% a 0.4% de contenido de ácidos grasos totales como DHA y entre 0.35% y 0.7% como AA (24) (26).

Los estudios no han demostrado beneficios en las formulas suplementadas con DHA y AA o sólo DHA hasta el momento. La siguiente tabla lo demuestra.

Tabla 5. Algunos estudios que han buscado determinar la relación de la suplementación de omega 3 Y 6 en la fórmula con los beneficios a largo plazo en el menor.

ESTUDIO	SUPLEMENTACION DE LA FORMULA	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	RESULTADO
Birch EE et al (53) 2010	DHA + AA Vs Formula sin AGPICL	12 meses	No diferencias en el crecimiento. Aquellos alimentados con formula tuvieron menores potenciales visuales
De Jong C et al (54) 2010	DHA + AA Vs formula estándar Vs leche materna	9 años	No diferencias significativas en la función neurológica. Aquellos con leche materna tuvieron ligero mejor neurodesarrollo que los alimentados con formula.
Birch EEE et al (55) 2005	DHA + AA Vs formula estándar	Nacimiento hasta las 52 semanas	No diferencias en parámetros de crecimiento entre los grupos. Pacientes con suplementación de AGPI tuvieron mejor agudeza visual que el grupo control.
Auestad N et al (56) 2003	DHA + AA ó DHA Vs formula estándar o lactancia materna	39 meses	No diferencias en el crecimiento, ni en la agudeza visual, ni el desarrollo cognitivo.

Por todo lo anterior y al igual que como se vienen recomendando hace muchos años, en el periodo postnatal, la estrategia nutricional hasta el momento más importante y mayor impacto para

garantizar un adecuado neurodesarrollo y aporte de este tipo de ácidos grasos es la lactancia materna (12) (33).

DISCUSION

Los ácidos grasos omega 3 y 6 tienen múltiples funciones en nuestro organismo. Los estudios han demostrado que los ácidos grasos más abundantes en el cerebro son el AA y el DHA (5) , este último, es el más abundante en la materia gris (19). Deficiencias y desbalances en los AGPI pueden tener consecuencias importantes en el desarrollo cognitivo y del comportamiento. La gran importancia de estos ácidos grasos diferente a su participación en el desarrollo del sistema nervioso central, es servir como fuente energética, participar en la cascada inflamatoria, la transmisión de señales por segundos mensajeros, la modificación del epigenoma, formar parte de los fosfolípidos de las membranas celulares, permite el intercambio de iones etc. (4) (5) (12) (19).

Debido a que los precursores de estos dos tipos de ácidos grasos son esenciales, tanto el ácido linoleico (omega 6) como linolénico (omega 3) deben obtenerse de la dieta, principalmente con el consumo de alimentos procedentes del mar, aceites vegetales y semillas (5). Por ello, la importancia de una adecuada nutrición de la madre para lograr garantizar un adecuado aporte de estos al feto durante su gestación y la lactancia (29) ya que el proceso desaturación y elongación que se realiza en el hígado de los adultos, aún es muy incipiente en el feto y recién nacido (4).

Los estudios demuestran que las concentraciones de DHA en el suero y en la leche materna son proporcionales a la ingesta (4) (19), pero la conversión a partir de los precursores a DHA se ve influenciada por polimorfismos de las desaturasas de ácidos grasos codificados por los genes FADS1/FADS 2, enzimas encargadas de esta conversión (11) (12) . Sin embargo, a pesar de que una ingesta mayor de DHA en la madre, bien sea a partir de la dieta o en forma de suplementos, se ve reflejada en los niveles sanguíneos y de la leche materna, la evidencia de los datos obtenidos en esta revisión, demuestran que la suplementación con DHA con o sin AA, en la madre gestantes lactante o en las fórmulas de inicio, no demostró ventajas en lo que se refiere al desarrollo neurocognitivo (37) (38) (39) (40) (41) (53) (54) (55) (56). En énfasis en la suplementación se le ha

dado al DHA ya que se ha comprobado que los niveles de este tipo de ácido graso fluctúan según la dieta materna, mientras que los de AA no lo son, sino que dependen de los depósitos de grasa de la madre (29), de tal forma, la suplementación de AA en las madres, no ha sido tan estudiada como si la de DHA.

Desde hace muchos años se vienen estudiando los múltiples beneficios de la lactancia materna, no solo por el aporte de macro y micronutrientes, sino también por la protección contra alergias, otras enfermedades inmunológicas, menor costo económico, estrechamiento del vínculo madre-hijo, traspaso de la microbiota materna al recién nacido, etc. Hasta el momento, según lo encontrado en esta revisión, para garantizar un aporte suficiente de DHA y AA al feto y recién nacido es fundamental que la madre lleve una dieta balanceada, en la que incluya todos los macro y micronutrientes y suministrar leche materna de forma exclusiva hasta los 6 meses de vida (33). De allí en adelante hasta que la madre y su bebé lo deseen (26). Una vez iniciada la alimentación complementaria, aunque la madre seguirá suministrando nutrientes a través de la lactancia, el consumo de alimentos naturales, bien elaborados y administrados de una forma balanceada, proporcionará los nutrientes necesarios para el adecuado crecimiento y desarrollo del menor (57).

Eventos estresantes y de carencias nutricionales en momentos críticos del desarrollo pueden traer consecuencias que duren toda la vida. Los efectos serán dependiendo del tipo de agresión, el tiempo sometido a ella y la vulnerabilidad del individuo (34). Se sabe que el periodo gestacional es uno de esos momentos críticos en los que un déficit de nutrientes puede generar el desarrollo de patologías como ocurre con el déficit de ácido fólico y los defectos del tubo neural. Sin embargo, establecer la deficiencia de un solo micronutriente es complejo, ya que generalmente, cuando existe deficiencia de alguno de ellos, concomitantemente hay afectación de los niveles de otros micronutrientes o hay eventos medioambientales que también pueden tener influencia sobre el feto (28). Los estudios para determinar la deficiencia de nutrientes han sido basados en aquellos casos con disfunción feto-placentaria, como ocurre en diabetes gestacional y preeclampsia. Estas dos patologías se han asociado con gestaciones más cortas y circunferencia cefálica menor (35), lo

cual concuerda con algunos resultados de estudios realizados en los que se suplementó a la madre con DHA y cuyos resultados fueron la ganancia de algunos días en la edad gestacional, incremento del perímetro cefálico y del peso al nacer (35) (47) .

No hay un consenso sobre las recomendaciones sobre la suplementación de DHA a madre gestantes, lactando, sin embargo, podemos tomar como referencia las de la EFSA: Adultos una suplementación de 250 mg DHA para efectos cardiovasculares, la madre gestante y lactando, un aporte de 100 a 200 mg DHA adicionales, para compensar el estrés oxidativo, garantizar un adecuado depósito de grasas en el feto, proponen que fácilmente podría lograrse con la ingesta de 2 porciones de pescado rico en este tipo de ácidos grasos a la semana. Como alternativa, debe usarse suplementos en mujeres que no puedan garantizar esta ingesta para garantizar el adecuado aporte a su descendencia. Los recién nacidos, ingestas de 100 mg DHA/día y 140 mg/día AA entre los 0 a 6 meses, 100 mg DH/día entre 6 y 24 meses de edad y 250 mg EPA+DHA después de los 24 meses(51). Después de los 6 meses de edad, cuando se da inicio a la alimentación complementaria, la principal fuente de ácidos grasos debe provenir de los alimentos. Tanto las fórmulas de inicio como las de continuación deben tener 20 a 50 mg DHA/ 100 kcal, mientras que no se toma en consideración la suplementación mínima de AA.

Esta revisión de bibliografía buscó establecer la relación entre los niveles de estos dos ácidos grasos poliinsaturados y el desarrollo neurológico del feto y recién nacido. Identificando los beneficios de la suplementación en la mujer durante la gestación, la lactancia y las fórmulas inicio.

CONCLUSIONES

Basados en la evidencia disponible y a pesar de la importancia del DHA y AA para el desarrollo y funcionamiento cerebral, la suplementación con ácidos grasos omega 3 no ha demostrado mejorar el desarrollo cognitivo, habilidades del lenguaje y la agudeza visual. Si se ha demostrado

beneficios en la prevención en el riesgo de parto pretérmino, con alguna ganancia de peso, talla y perímetro cefálico en mujeres suplementadas. Se sugiere que los beneficios puedan darse a conocer a edades posteriores y por lo tanto, hacen falta estudios en los que se sigan los pacientes por períodos más largos en el tiempo.

En cuanto a la suplementación de ácido araquidónico, aunque se sabe tiene gran importancia para el sistema nervioso central, pero sus niveles no son dependientes de la ingesta materna como el DHA y por ello no ha sido objeto de tantos estudios como si ha ocurrido con el DHA.

Por lo tanto, no hay suficiente información disponible para recomendar la suplementación en madres gestantes, lactantes y recién nacidos, bien sea alimentados con formula o con leche materna, sin embargo, en todos los casos, se recomienda llevar estilos de vida saludables, una alimentación balanceada y suficiente dependiendo de las condiciones de cada tipo de población y de sus costumbres culturales.

Debe continuar promoviéndose la lactancia materna, como mínimo de manera exclusiva hasta los 6 meses de edad tanto por el aporte de ácidos grasos omega 3 y 6 como por los múltiples beneficios que ésta tiene para el recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

1. Brain H, Ma C, Bloom M, C LB, Wf S, Galli C, et al. Evidence for the Unique Function of Docosahexaenoic Acid (DHA) During the Evolution of the Modern. 2000;34(3):39–47.
2. Barkley RA. The Executive Functions and Self-Regulation: An Evolutionary Neuropsychological Perspective. Neuropsychol Rev. 2001;11(1):1–29.

3. Nyaradi A, Li J, Hickling S, Foster J, Oddy WH. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7(March):97. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00097/abstract> \n<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3607807&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Rev Investig Clin*. 2005;57(3):457–72.
5. Valenzuela-B A, Nieto K S. Ácidos Grasos Omega-6 Y Omega-3 En La Nutrición Perinatal: Su Importancia En El Desarrollo Del Sistema Nervioso Y Visual. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2003;74(2):149–57. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000200002&lng=en&..
6. Gould JF, Treyvaud K, Yelland LN, Anderson PJ, Smithers LG, Gibson RA, et al. Does n-3 LCPUFA supplementation during pregnancy increase the IQ of children at school age? Follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(5):e011465. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-011465>
7. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: Systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(1):49–80.
8. Hornstra G, Al MDM, Houwelingen AC v, Foreman-van Drongelen MMHP. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1995;61(1):57–62. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002822439502153J>
9. Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*. 1995;36(12):2471–7.

10. Valenzuela R, Bascuñán KA, Chamorro R, Barrera C, Sandoval J, Puigredon C, et al. Modification of docosahexaenoic acid composition of milk from nursing women who received alpha linolenic acid from chia oil during gestation and nursing. *Nutrients*. 2015;7(8):6405–24.
11. Carlson SE, Colombo J. Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development. *Adv Pediatr*. 2016;
12. Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients*. 2016;8(2):1–40.
13. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: Current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res [Internet]*. 2013;70(1):13–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.12.003>
14. Williamson CS. Nutrition in pregnancy. *Br Nutr Found Nutr Bull Nutr Sci Br Nutr Found*. 2006;31:28–59.
15. Larqué E, Pagán A, Prieto MT, Blanco JE, Gil-Sánchez A, Zornoza-Moreno M, et al. Placental fatty acid transfer: A key factor in fetal growth. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(3-4):247–53.
16. Larqué E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, Gil-sa A. Maternal-fetal in vivo transfer of [13 C] docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:115–22.
17. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2 : macronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):386–99.
18. Larqué E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klingler M, et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):853–61.
19. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on

- child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr* [Internet]. 2012;107(S2):S85–106. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114512001493
20. Leung BMY, Wiens KP, Kaplan BJ. Does prenatal micronutrient supplementation improve children's mental development? A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2011;11(1):12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3039633&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Tapia A. Ácidos Grasos Omega-3 Para La Prevención Y Tratamiento De Las Depresiones En El Embarazo Y Post Parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2004;69(5):399–403. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0717-75262004000500013&script=sci_arttext
 22. Cusick SE, Georgieff MK, Life P. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “ First 1000 Days .” 2016;
 23. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2010;82(4-6):305–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.007>
 24. Guesnet P, Alessandri JM. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations. *Biochimie* [Internet]. 2011;93(1):7–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2010.05.005>
 25. Al MDM, Van Houwelingen AC, Hornstra G. and Pregnancy Outcome 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:285–91.
 26. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients.* 2016;8(4).
 27. Carlson S. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009;89:678–84. Available from:

<http://ajcn.nutrition.org/content/89/2/678S.short>

28. Larqué E, Demmelmair H, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, et al. Placental transfer of fatty acids and fetal implications. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1908–13.
29. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-schade D a, Boettcher J a, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide 1 – 4. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1457–64.
30. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A, Rodríguez M, Demmelmair H, Koletzko B. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(2):242–7.
31. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 1991;30(1):39–103.
32. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson R a. Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatr Res [Internet].* 1993;33(4 Pt 1):425–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479826>
33. Who, Unicef. Global strategy for infant and young child feeding. Report. 2003;1–30.
34. Zeisel SH. *NIH Public Access.* 2009;12(5):190–202.
35. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of supplementation of women in low-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.* 2006;98(2):253–9.
36. Mf D, Ja C, X BC, Ep K, Delgado-noguera MF, Calvache JA, et al. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development (Review) Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for impro. 2015;(7).
37. Gould J, Smithers L, 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* [Internet]. 2013;97:531–44. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/97/3/531.short>
38. Beyer J, Campoy C, Escolano-margarit M V, Ramos R. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6 . 5 y of age 1 – 5. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):1880–8.
 39. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *Jama* [Internet]. 2010;304(15):1675–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20959577
 40. INNIS SM, FRIESEN RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr* [Internet]. [cited 2016 Jun 28];87(3):548–57. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=20194528>
 41. Gould J, Makrides M, Colombo J, Smithers L. Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:851–9.
 42. Jensen CL, Voigt RG, Llorente AM, Peters SU, Prager TC, Zou YL, et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. *J Pediatr* [Internet]. 2010;157(6):900–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.006>
 43. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon C a. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111(1):e39–44.
 44. Malcolm C a, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd a, Weaver LT. Maternal

docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2003;88(5):F383–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1721603&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

45. Makrides M. Is there a dietary requirement for DHA in pregnancy? *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2009;81(2-3):171–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.005>
46. Brenna JT, Lapillonne A. Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab*. 2009;55(1-3):97–122.
47. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006;(3):CD003402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856006>
48. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. 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(2):253–9.
49. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Munoz 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.):2–3.
50. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003;101(3):469–79. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/004/CN-00423004/frame.html>

51. Agostoni C, Manzoni P. Nutrition and neurocognitive development. *Early Hum Dev.* 2013;89(SUPPL.1):6–8.
52. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: A review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2007;76(4):189–203.
53. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VLN, Drover JR, et al. The DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) Study: A double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):848–59.
54. C. DJ, H. K, G. B, T. D, M. H-A. Neonatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome at 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2011;52(10):E83–4. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70657519>
55. Birch EE, Castan YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR, et al. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid – supplemented or control formula for 12 mo 1 – 3. 2005;(1).
56. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, et al. *Fatty Acids to 1 Year of Age.* 2003;
57. Sara Macías DM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer P a, Sara Macías DM. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104(5):423–30.