



Artículo Especial

Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante *Controversy about the critical role of long-chain polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), during infancy*

Cristina Campoy^{1,2,3,4}, Aida Maribel Chisaguano Tonato⁵, Andrea de la Garza Puentes⁶, Miguel Sáenz de Pipaón^{4,7}, Elvira Verduci^{8,9}, Berthold Koletzko^{10,11}, Inés González Casanova¹², Elvira Larqué¹³, Rodrigo Valenzuela^{14,15}, José Manuel Moreno Villares^{4,16} y Ángel Gil^{3,17,18,19,20}

¹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada, España. ²Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURÍSTIKOS. Universidad de Granada. Granada, España. ³Instituto Biosanitario de Granada (Ibs-Granada). Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada, España. ⁴Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Madrid, España. ⁵Nutrición y Dietética. Escuela de Salud Pública. Universidad San Francisco de Quito. Quito, Ecuador. ⁶Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. ⁷Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. ⁸Dipartimento di Pediatria. Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi. Department of Health Sciences. Università di Milano. Milán, Italia. ⁹European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Ginebra, Suiza. ¹⁰Ludwig-Maximilians-Universität München. Dr. von Haunersches Kinderspital. Klinikum der Universität München. Munich, Alemania. ¹¹Stiftung Kindergesundheit. Dr. von Haunersches Kinderspital. Klinikum der Universität München. Munich, Alemania. ¹²Department of Applied Health Science. Indiana University Bloomington School of Public Health. Bloomington, Indiana. EE.UU. ¹³Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Murcia, España. ¹⁴Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile. ¹⁵Departamento de Ciencias de la Nutrición. Toronto University. Toronto, Canadá. ¹⁶Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid, España. ¹⁷Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España. ¹⁸Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INUYTA). Universidad de Granada. Granada, España. ¹⁹CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y de la Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ²⁰Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Armilla, Granada. España

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) son críticos para el crecimiento y desarrollo infantil, en particular los ácidos araquidónico (ARA, C20:4n-6) y docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3). El ARA y el DHA son componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares y desempeñan importantes funciones en la división, diferenciación y señalización celular, siendo el DHA el ácido graso de la serie n-3 predominante en el cerebro y la retina en desarrollo. Durante el tercer trimestre de la gestación, los AGPI-CL aumentan de forma sustancial en la circulación fetal, observándose un proceso de "biomagnificación" en el cerebro fetal. Además, los AGPI-CL son precursores de los eicosanoides y metabolitos implicados en la modulación de la intensidad y duración de la respuesta inmunitaria.

La síntesis de AGPI-CL implica un complejo proceso de desaturación y elongación desde los precursores principales, el ácido linoleico (18:3 n-6) (LA) (serie n-6) y el ácido α -linoléico (20:3 n-3) (LNA) (serie n-3), por los cuales compiten las enzimas desaturadas (FADS) y elongadas (ELOVL). Es importante indicar que en los primeros meses de vida, como consecuencia de la baja actividad enzimática, la síntesis de AGPI-CL a partir de LA y LNA es reducida, especialmente en los niños con variaciones en los genes que codifican las FADS y ELOVL involucradas en la síntesis de AGPI-CL y que, por tanto, son incapaces de cubrir por sí mismos sus necesidades de ARA y DHA. Los homocigotos para el haplotipo A de las FADS (97 % de la población latinoamericana) muestran niveles de ARA y DHA de tan solo un 43 % y un 24 %, respectivamente, inferiores a los de los individuos con haplotipo D (más frecuente en Europa, África y Asia).

Recibido: 20/05/2021 • Aceptado: 05/08/2021

Agradecimientos: este seminario ha sido financiado a través de la Fundación General de la Universidad de Granada, con soporte adicional del Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURÍSTIKOS de la Universidad de Granada. Las siguientes empresas acordaron donar una cantidad que ayudara a cubrir los costes de esta reunión: DSM N.V., Mead-Johnson, Danone S.A. y Dairy Goat Co-operative.

Campoy C, Chisaguano Tonato AM, de la Garza Puentes A, Sáenz de Pipaón M, Verduci E, Koletzko B, González Casanova I, Larqué E, Valenzuela R, Moreno Villares JM, Gil Á. Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante. Nutr Hosp 2021;38(5):1101-1112

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03707>

Correspondencia:

Cristina Campoy. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina.
Universidad de Granada. Avda. de la Investigación, 11.
18016 Granada, España
e-mail: ccampoy@ugr.es

La leche humana constituye la única fuente de LA, LNA, ARA y DHA para el recién nacido y el lactante hasta la introducción de la alimentación complementaria (AC). Los niños alimentados con fórmulas infantiles deben recibir las cantidades de LA, LNA, ARA y DHA suficientes para cubrir los requerimientos nutricionales. La nueva normativa de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (2016) indica que las fórmulas infantiles de inicio y continuación deben contener entre 20 y 50 mg de DHA/100 kcal (0,5-1 % del total de ácidos grasos: más elevado que en la leche humana y en la mayoría de fórmulas infantiles comercializadas) sin la necesidad de incluir también ARA. Esta nueva regulación, que está vigente desde febrero de 2020, ha despertado una gran controversia, al no existir evidencia científica acerca de su pertinencia y seguridad para los niños sanos. Por ello, diferentes grupos de expertos internacionales han revisado la investigación publicada acerca del ARA y el DHA, y discutido diferentes cuestiones emergentes a partir de esta nueva directiva Europea. El grupo de expertos, liderado desde la Universidad de Granada (España), recomienda la adición de ARA en concentraciones iguales o mayores que las de DHA, alcanzando al menos el contenido presente en la leche humana (0,3 % del total de ácidos grasos), aunque preferiblemente un 0,5 % y hasta alrededor del 0,64 % del total de AG, hasta que nuevos estudios confirmen la ingesta óptima de ARA y DHA durante las distintas etapas del desarrollo. Esta recomendación podría ser de especial importancia para los niños portadores del haplotipo A de las FADS.

Palabras clave:

DHA. ARA. Fórmula infantil. Leche humana.

Abstract

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) are critical for infant growth and development, particularly arachidonic acid (ARA, C20:4n-6) and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6n-3). ARA and DHA are components of cell membrane phospholipids and play an important role in cell division, differentiation, and signaling; and DHA is the n-3 fatty acid predominant in the developing brain and retina. During the third trimester of pregnancy, LC-PUFAs increase substantially in fetal circulation, and a "biomagnification" process in the fetal brain is observed. Moreover, LC-PUFAs are precursors of eicosanoids and metabolites, which modulate the intensity and duration of the immune response.

LC-PUFA synthesis implies complex desaturation and elongation processes on their principal precursors, linoleic acid (LA) (18:3 n-6) (series n-6) and α -linolenic acid (LNA) (20:3 n-3) (series n-3), where fatty acid desaturases (FADS) and elongases (ELOVL) are competing. It is important to notice that during the first months of life, as a consequence of low enzymatic activity, LC-PUFA synthesis from LA and LNA is reduced, especially in those infants carrying variations in the *FADS* and *ELOVL* genes, which are involved in LC-PUFA synthesis, and so they are unable to supply their own DHA and ARA needs. Homozygote infants for FADS haplotype A (97 % of the Latinoamerican population) show low levels of ARA (only 43 %) and DHA (only 24 %) when compared to those carrying haplotype D (more prevalent in Europe, Africa and Asia).

Human milk is the only source of LA, LNA, ARA, and DHA for the neonate and infant till complementary feeding (CF) is introduced. Infants fed with infant formulas must receive enough amounts of LA, LNA, ARA, and DHA to cover their nutritional requirements. The new guidelines by the European Food Safety Authority (EFSA) (2016) recommend that infant formulas and follow-on formulas must contain 20-50 mg of DHA/100 kcal (0.5-1 % of total fatty acids, which is higher than in human milk and the majority of infant formulas in the market), and it is not necessary to add ARA. This new regulation, which is already applicable since February 2020, has resulted in profound controversy because there is no scientific evidence about its appropriateness and safety for healthy children. Then, different international expert groups have revised the research already published about the effects of ARA and DHA addition to infant formulas, and discussed different emerging questions from this European directive. The expert group led from the University of Granada (Spain) recommends the addition of ARA in similar or higher concentrations than those of DHA, at least equal to those present in human milk (0.3 % of total fatty acids), although preferably 0.5 % and up to around 0.64 % of total fatty acids, since new studies confirm the optimal intake of ARA and DHA during the different developmental stages. This recommendation could be of particular importance for infants carrying the haplotype A of FADS.

Keywords:

DHA. ARA. Infant formula. Human milk.

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas ha aumentado de forma considerable el interés por conocer el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) n-3 y n-6 en el crecimiento y el desarrollo infantil (1-3). Las fórmulas infantiles han tratado de imitar el contenido y la funcionalidad de los AGPI-CL presentes en la leche materna; sin embargo, aún existe una brecha importante en el crecimiento y el desarrollo observados en los niños alimentados con fórmulas infantiles con respecto a los que reciben lactancia materna. En 2014, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció que la ingesta adecuada de ácido docosahexaenoico (DHA) desde el nacimiento hasta la edad de 24 meses debe ser de 100 mg de DHA/día (4), con recomendaciones menos explícitas para el ácido araquidónico (ARA); no obstante, ese mismo año, un grupo de expertos justificó la necesidad de los lactantes de recibir 140 mg de ARA/día para su correcto desarrollo (5). Posteriormente, en 2016, la Unión Europea (6) aprobó una nueva normativa indicando que las fórmulas infantiles de inicio y continuación deben contener 20-50 mg de DHA/100 kcal (0,5-1 % del total de ácidos grasos), concentraciones más altas que las presentes en la leche humana

y en la mayoría de las fórmulas infantiles comercializadas hasta el momento, sin ser necesario enriquecer también con ARA.

Esta nueva normativa entró en vigor en febrero de 2020 y ha despertado una gran controversia, pues hasta ahora no existe evidencia científica acerca de la pertinencia y seguridad de esta nueva recomendación para los niños sanos. Numerosos estudios han evaluado los efectos de la suplementación de las fórmulas infantiles con DHA en concentraciones que oscilan entre el 0,1 y el 0,5 % del total de ácidos grasos, junto con ARA, que en la mayoría de los casos se añadía en mayores concentraciones que el DHA. Tras estos estudios, las fórmulas comercializadas enriquecidas con estos ácidos grasos han alimentado a niños de muchos países en todo el mundo. En la actualidad, prácticamente todas las fórmulas infantiles comercializadas a nivel global están enriquecidas con ambos ácidos grasos, DHA y ARA; sin embargo, a raíz de esta nueva directiva, recientemente se ha introducido en el mercado europeo la primera fórmula con altas concentraciones de DHA y sin ARA.

En el caso de la población iberoamericana, este tema adquiere una importancia especial. La dieta de la población iberoamericana se ha occidentalizado notablemente en los últimos años, manteniendo un aporte descompensado de AGPI-CL que afecta también a niños, embarazadas y madres lactantes. A este hecho se añade

el efecto de la presencia mayoritaria de determinados haplotipos de las desaturasas de ácidos grasos (FADS). Se ha comprobado que, en varios países iberoamericanos, el 97 % de la población presenta el haplotipo A de las FADS, asociado a una baja tasa de formación tanto de DHA como de ARA (7).

Tras la publicación de la *European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation* en Am. J. Clin. Nutr. 2020 (8), liderada por el profesor Koletzko, un grupo de expertos de habla hispana ha participado en un seminario celebrado en Granada (España) para explorar y discutir los argumentos científicos existentes respecto a las diferentes opciones de enriquecimiento de las fórmulas infantiles con AGPI-CL y las indicaciones disponibles acerca de su seguridad e idoneidad, así como para evaluar el posible impacto de esta nueva regulación en los países iberoamericanos, que de forma habitual adoptan las recomendaciones europeas. Los expertos independientes han revisado la información disponible más importante y exponen en este manuscrito su opinión mediante conclusiones y recomendaciones claras dirigidas a los profesionales de la salud, las empresas de alimentación infantil y los organismos reguladores y legislativos de habla hispana.

IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son hidrocarburos lineales de 18 a 24 átomos de carbono con varios dobles enlaces y una función carboxilo, derivados metabólicamente de los ácidos grasos

esenciales (AGE) linoleico (18:2n-6, LA) y α -linolénico (18:3n-3, LNA), que el ser humano debe obtener a través de la dieta. Los AGPI-CL se pueden obtener directamente a partir de los alimentos, en particular, de la carne, el pescado y otros organismos marinos, siendo también posible la síntesis endógena a partir de los AGE. El principal derivado del LA es el ARA (20:4n-6) y los principales derivados del LNA son los ácidos eicosapentaenoico (20:5n-3, EPA) y DHA (22:6n-3). El LA y sus derivados de cadena larga constituyen los ácidos grasos denominados comúnmente “omega-6” (n-6) y los derivados del LNA se conocen como “omega-3” (n-3); se encuentran de forma primaria en los aceites vegetales (9,10).

La síntesis de AGPI-CL implica un complejo proceso de desaturación (incorporación de un doble enlace C-C) y elongación (alargamiento de la cadena) del LA o del LNA, donde participan las enzimas desaturasas (FADS) y elongasas (ELOV) (11). Los AGPI n-3 y n-6 compiten por las mismas enzimas de la vía de síntesis de los AGPI-CL (11,12). Las reacciones limitantes de la conversión de los AGE en AGPI-CL son las catalizadas por las Δ -5- y Δ -6-ácido graso-desaturasas (FADS), codificadas por los genes *FADS1* y *FADS2*, respectivamente, y por las elongasas, codificadas por los genes *ELOVL 2, 4 y 5* (11-17) (Fig. 1). Si bien las FADS y las ELOV se expresan en numerosos tejidos (hígado, cerebro, testículo, endotelio vascular, músculo, linfocitos T, glándulas adrenales, riñón, placenta, etc.), es el hígado el órgano que realiza la mayor contribución de síntesis endógena de AGPI-CL al organismo (11). Respecto a los AGPI-CL, en particular en el caso de los n-3, es importante indicar que su síntesis a partir de precursores es relativamente baja en el recién nacido y el

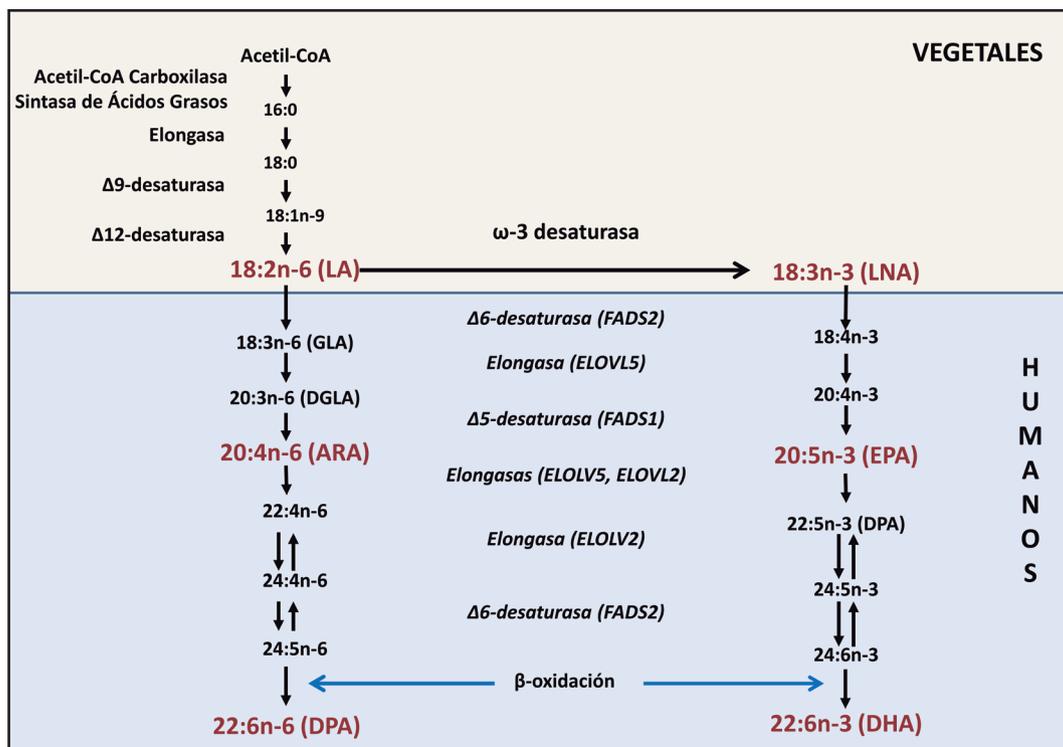


Figura 1.

lactante pequeño (no alcanza sus necesidades), consecuencia de la baja actividad de las enzimas implicadas, especialmente de las FADS (16).

Los AGPI-CL son críticos para el crecimiento y el desarrollo infantil; en particular, el ARA y el DHA son componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares (importante papel en el desarrollo cerebral y de la retina, donde rápidamente se acumulan en los primeros años de vida) (18-20), y desempeñan funciones importantes en la división, diferenciación y señalización celular; actúan como moduladores directos de la expresión génica a través de algunos factores de transcripción, como los PPARs, dando lugar a cambios en el metabolismo (efectos antidiabético y antiaterosclerótico) (21), el crecimiento y la diferenciación celular (9-12,22). Los AGPI-CL también originan los llamados eicosanoides y docosanoides, moléculas de gran actividad biológica. Los eicosanoides son mediadores químicos intercelulares entre los que se encuentran las prostaglandinas, las prostaciclina, los tromboxanos, los leucotrienos, las resolvinas y las lipoxinas (10,23). Estos metabolitos intervienen en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y, por tanto, están implicados en muchas alteraciones patológicas; son moléculas señalizadoras que modulan la liberación de somatostatina, principal hormona que estimula la proliferación celular y el crecimiento; también estimulan el sistema inmunitario y el desarrollo y la función vasculares. Los eicosanoides de la serie 1 derivan del ácido dihomo-gamma-linoléico (20:3 n-6, DGLA); los de la serie 2 derivan del ARA y los de la serie 3 derivan del EPA. Las proporciones relativas de las diferentes series de eicosanoides en el organismo dependen del tipo de alimentación. La alimentación habitual en el mundo occidental, basada en vegetales y animales terrestres, lleva a la preponderancia de la serie 2, derivada del ARA. En cambio, la ingesta elevada de pescado origina un importante aumento de la serie 3, derivada del EPA. De manera general se puede decir que los eicosanoides de la serie 2 son muy activos, mientras que los de la serie 3 suelen tener menos actividad biológica. Además, se denominan docosanoides ciertos potentes mediadores lipídicos derivados del DHA que desempeñan un papel importante en la resolución de los procesos inflamatorios y en la protección neuronal, entre los que destacan las D-resolvinas, las protectinas y las maresinas (10,22), que van a jugar un papel crucial en la prevención y el tratamiento de determinadas enfermedades crónicas comunes que conducen a una morbimortalidad significativa.

A pesar del acuerdo generalizado sobre la importancia del ARA para el crecimiento y el desarrollo humano, al ser este un ácido graso que se obtiene a partir del LA (ampliamente consumido por la población), se tiende a subvalorar la importancia de la ingesta dietética de ARA preformado o de su correcta síntesis. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la población tiene una baja ingesta de ARA (particularmente durante el embarazo y la primera infancia) y que la síntesis endógena de ARA a partir del LA no permite cubrir los requerimientos de ARA en el lactante y el niño pequeño (24). Por otra parte, se ha observado que la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) (vinculada directamente a la obesidad) genera una importante disminución de la síntesis de AGPI-CL (25), hecho que refuerza aun más la

relevancia del aporte de los AGPI-CL n-3 y n-6 preformados, especialmente en los recién nacidos y los lactantes, que presentan un metabolismo hepático parcialmente inmaduro. Diversos estudios han comprobado que una disponibilidad reducida de ARA puede generar problemas como alteraciones dermatológicas (dermatitis y piel escamosa) (26,27), úlceras y hemorragias, infertilidad y alteraciones del desarrollo cerebral (menor proliferación neuronal, atrofia de la corteza cerebral y del hipocampo). Por tanto, una menor disponibilidad de ARA, además de generar una reducción de los niveles de este ácido graso en las membranas celulares de diferentes tejidos, determina una reducción en la síntesis de eicosanoides (28).

VARIACIONES EN LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE FADS Y SU ROL EN EL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Las variaciones en las regiones genéticas *FADS* 1, 2 y 3, que codifican las desaturasas Δ -5 y Δ -6, responsables del metabolismo de los AGPI, pueden influir en las necesidades dietéticas de diversas poblaciones (29,30) y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta en el diseño de las políticas e intervenciones de salud pública.

Como se discutió anteriormente, las formas más abundantes de los AGPI en la dieta son el LA y el LNA. Ambos requieren pasar por una serie de elongaciones e insaturaciones para convertirse en sus formas activas: los ácidos grasos de cadena larga (31). Dado que la función metabólica de las desaturasas depende del genotipo *FADS*, y considerando las importantes funciones biológicas de los AGPI-CL que están relacionadas con la función reproductiva y la sobrevivencia temprana, la disponibilidad de AGPI en las diferentes regiones geográficas puede haber determinado la distribución genética actual a nivel global (7,32-34); en particular, las marcadas diferencias que se han observado entre las poblaciones del continente europeo y el americano (7).

Datos recientes muestran que existe coincidencia entre la disponibilidad histórica de fuentes dietéticas de AGPI n-6 o n-3 y la prevalencia de ciertas variaciones genéticas del genotipo *FADS* (32,34). Fumagalli y cols. encontraron evidencia de una selección positiva en varios sitios de los genes *FADS*, al parecer en relación con el clima frío y con la dieta alta en ácidos grasos n-3 de las poblaciones esquimales de Groenlandia (34). En cambio, Amorim y cols. argumentaron que la distribución de los polimorfismos de nucleótido simple del gen *FADS* en las poblaciones nativo-americanas (incluidas las de Latinoamérica), y sus marcadas diferencias con las poblaciones europeas, no son compatibles con un proceso de selección natural relacionado con la dieta y el clima, sino con un evento único que ocurrió en la época del cruce del estrecho de Bering (32).

Independientemente del origen de estas variaciones, lo que queda claro es que la distribución de polimorfismos de *FADS* varía significativamente en los diferentes continentes, y que estos genes tienen un rol importante que determina las necesidades dietéticas (35). En particular, alelos minoritarios (o con menor

prevalencia) del gen *FADS* en las poblaciones europeas que son mayoritarias (o con mayor prevalencia) en las poblaciones americanas se han relacionado con un metabolismo ineficiente de los ácidos grasos de la familia n-6 (35). En contraste, el estudio POSGRAD de México mostró que los hijos de las portadoras de alelos *FADS* mayoritarios en Europa (minoritarios en la población mexicana) se beneficiaron selectivamente de una intervención prenatal de suplementación con DHA (30), lo cual sugiere que este genotipo podría tener necesidades más grandes de AGPI n-3.

Los homocigotos para el haplotipo A (97 % de la población latinoamericana) muestran niveles de DHA del 24 % y de ARA del 43 %, inferiores a los presentes en los individuos con haplotipo D (más frecuente en Europa, África y Asia) (7). Por tanto, estos individuos tienen mayores requerimientos de AGPI-CL n-6 y n-3 en la dieta. Esta interacción gen-dieta, en combinación con un aporte descompensado de AGPI-CL n-6/n-3 a través de las fórmulas infantiles, puede tener efectos desconocidos a largo plazo sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y el desarrollo del sistema inmune, con un potencial impacto particularmente importante entre la población infantil latinoamericana.

TRANSFERENCIA MATERNO-FETAL DE ÁCIDOS GRASOS

El feto depende del aporte de nutrientes a través de la placenta. El feto puede sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados a partir de la glucosa por la vía *de novo*, pero los AGE han de transferirse desde la circulación materna. Los AGPI-CL se consideran ácidos grasos condicionalmente esenciales para el feto, ya que la placenta apenas tiene actividad *FADS* (36) y no los puede sintetizar; además, la síntesis de estos compuestos al nacer, aunque existe, es insuficiente para mantener concentraciones apropiadas durante la infancia (37). Además, durante la gestación se produce la "biomagnificación" de los AGPI-CL en la sangre fetal, de tal forma que los porcentajes de DHA y ARA en la sangre venosa del cordón son mayores que las de sus precursores, los ácidos grasos esenciales (LA y LNA), aun cuando en la sangre materna, la proporción de los precursores es mucho mayor que la de los AGPI-CL (38). Ello parece remarcar la gran importancia que deben tener los AGPI-CL para el feto y el hecho de que la placenta deba transferir selectivamente los AGPI-CL necesarios para mantener el rápido crecimiento del cerebro fetal durante el último trimestre de gestación (39). Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* señalan claramente que la placenta es capaz de transportar preferentemente AGPI-CL a la circulación fetal. Haggarty y cols. encontraron un transporte selectivo y preferencial de DHA (orden de preferencia: DHA > ARA > LNA > LA) en placentas perfundidas (40), y resultados similares se han descrito usando cultivos celulares de trofoblastos. Además, estudios *in vivo* realizados en embarazadas, administrando ácidos grasos marcados con isótopos estables antes de una cesárea, confirman que el DHA lo capta la placenta preferentemente y lo transfiere selectivamente al feto por encima del resto de ácidos grasos administrados, incluidos los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y esenciales (41,42).

No obstante, la transferencia de ARA, a diferencia de la de DHA, no se relaciona con el estado materno de este compuesto (43,44).

La transferencia placentaria de AGPI-CL se reduce en los embarazos con una función placentaria alterada, como ocurre en la diabetes gestacional (45) y en la obesidad materna (46). La placenta trata de contrarrestar la transferencia excesiva de grasa al feto en estos embarazos y, para ello, reduce la transferencia de compuestos esterificados entre los fosfolípidos, que es donde se encuentran los AGPI-CL (46). Niveles bajos de AGPI-CL en los hijos de madres con diabetes podrían ser en parte responsables de la peor puntuación de estos niños en los test de neurodesarrollo durante la infancia (47-49). En las madres diabéticas, la eficiencia de la suplementación con AGPI-CL durante el embarazo es baja, ya que la alteración placentaria dificulta la transferencia de estos compuestos al feto (50), y la alimentación de estos niños al nacer es crucial para proveer los AGPI-CL necesarios para su desarrollo. Además, la menor duración de la lactancia materna en las madres obesas, en comparación con las madres sanas con normopeso (51), enfatiza la importancia de una adecuada provisión de AGPI-CL con fórmulas infantiles en estos niños, lo que es actualmente un reto para la industria alimentaria.

AGPI-CL EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL: IMPACTO SOBRE LA SALUD DEL NIÑO

Como se ha descrito previamente (52-56), los AGPI-CL, como el ARA y el DHA, tienen un papel importante en la salud a través de la regulación de innumerables procesos fisiológicos. De forma significativa, el ARA destaca por su participación en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central y periférico, el crecimiento somático, la regulación de la homeostasis vascular y la respuesta inmunitaria. El ARA se deposita particularmente en los fosfolípidos de las membranas celulares de diferentes tejidos y es el sustrato para la síntesis de eicosanoides (leucotrienos, tromboxanos y prostaciclina, etc.). El ARA también actúa en el crecimiento de las células inmunitarias del timo durante el periodo postnatal temprano, periodo más importante para el desarrollo de la tolerancia y de las células T (Th1 y Th2) (56).

Puesto que la tasa de síntesis *de novo* de los AGPI-CL es limitada en el feto y el recién nacido, tanto los AGE (LA y LNA) como los AGPI-CL preformados (ARA, EPA y DHA) deben incorporarse a la dieta materna. Es bien conocido que, durante la vida fetal, alrededor de la mitad del ARA presente en el cerebro fetal deriva de la ingesta materna de LA y la otra mitad se sintetiza en la placenta (52).

La mayoría de los estudios realizados durante el embarazo y la lactancia se han centrado en el papel estructural de los AGPI-CL. Los AGPI-CL son esenciales para la síntesis de los fosfolípidos de las membranas celulares; además, los derivados de los fosfolípidos actúan como moléculas de señalización, siendo indispensables para el correcto funcionamiento celular. El ARA, el EPA y el DHA son específicamente esenciales para el correcto desarrollo cerebral (52). El desarrollo del cerebro humano se acelera notablemente durante el último trimestre de la gestación

y en los primeros meses de vida, con un aumento significativo del contenido de ARA y DHA. Aunque no hay consenso sobre los requerimientos diarios de ARA y DHA en este periodo, sí parece claro que el desequilibrio entre la ingesta materna de AGPI n-6 y n-3, más que el consumo específico de n-6 o n-3 *per se* durante el embarazo, puede comprometer negativamente el desarrollo de las estructuras fetales (53-55).

Algunos estudios aleatorizados con suplementación prenatal de DHA han demostrado efectos positivos sutiles sobre el neurodesarrollo y la conducta de los hijos; sin embargo, si esta asociación se mantiene o no más allá de los primeros 2 años de vida sigue siendo motivo de discusión (53-56). Numerosos estudios diseñados específicamente para demostrar los efectos de la suplementación prenatal con AGPI-CL n-3 y/o durante la lactancia, han mostrado datos consistentes de dosis-respuesta entre la ingesta materna de DHA y las concentraciones en los fosfolípidos del plasma, en los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria (57) y en la leche materna, pero no han demostrado de forma robusta un efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo de los niños. Así, en los estudios realizados por Helland y cols. (58-60) se confirmó que los niños cuyas madres habían recibido suplementos de DHA durante la gestación muestran un mayor coeficiente intelectual en el test de Kaufman-ABC a los 4 años de edad, en comparación con los nacidos de madres del grupo de control, aunque este efecto no se pudo comprobar en los mismos niños a los 7 años. No obstante, muchos de ellos han concluido que un índice ARA/DHA más alto durante la gestación y la lactancia se asocia a un mejor neurodesarrollo en los niños nacidos a término (61-64).

Además, Escolano y cols., en su estudio NUHEAL, tras la suplementación prenatal con aceite de pescado y/o 5-metil-tetrahidrofolato no observaron diferencias significativas entre los grupos ni a los 4 ni a los 5,5 años; sin embargo, los niños que habían presentado niveles más altos de DHA en el cordón umbilical mostraron mejores puntuaciones cognitivas a los 5,5 años (65). Además, los niños cuyas madres habían presentado mayores concentraciones de DHA en la fosfatidil-etanolamina de la membrana de los eritrocitos mostraron más probabilidades de presentar en el test de Kaufman-ABC puntuaciones de procesamiento mental por encima de la mediana a los 6,5 años (66). No obstante, no ha sido hasta los 8 y los 9,5 años cuando se han comprobado efectos significativos derivados de la suplementación prenatal sobre el desarrollo de la atención, medido mediante la EEG/ERP (electroencefalografía/potencial relacionado con el evento) (67), y los cambios de la estructura cerebral. Recientemente, Ogundipe y cols. (68), en un estudio de suplementación prenatal aleatorizado, han demostrado que los hijos varones de las mujeres suplementadas con DHA y ARA durante la gestación presentan al nacimiento un aumento de los volúmenes cerebral total, de la materia gris, del cuerpo calloso y cortical, comparados con el grupo del placebo.

Respecto al efecto de la suplementación prenatal sobre el crecimiento, hay evidencia de que la suplementación con AGPI-CL n-3 durante el embarazo determina aumentos discretos del tamaño de los recién nacidos a término, especialmente en las primíparas (69-72) e independientemente de si se trata de poblaciones de bajo o alto nivel socioeconómico. Algunos metaanálisis

han concluido que la suplementación prenatal con DHA determina un aumento pequeño pero significativo de la duración de la gestación (\approx 2,5 días) y un incremento modesto del peso al nacimiento (+ 50 g), de la longitud del recién nacido (+ 0,48 cm) y del perímetro cefálico (+ 0,69 cm) (73). Otros estudios han llegado a la misma conclusión, sugiriendo que los leves aumentos del tamaño fetal observados se deben probablemente al aumento de la duración de la gestación. Por tanto, no se ha demostrado un efecto robusto del DHA sobre el crecimiento fetal (74). A pesar de la falta de resultados significativos en el primer año de vida sobre el crecimiento y la composición corporal en los hijos de madres lactantes suplementadas con AGPI-CL n-3, sí se ha observado un aumento del índice de masa corporal (IMC) a los 2,5 años que no se mantiene a los 7 y 13 años (75-78). Sin embargo, los niños de 13 años cuyas madres habían recibido aceite de pescado en la lactancia eran más bajos que los controles, aunque la diferencia de talla disminuyó tras ajustar los marcadores de pubertad (77). Esto indicaría que una ingesta precoz de AGPI-CL n-3 puede afectar el patrón de crecimiento, lo que concuerda con la asociación observada entre el DHA de la leche materna y el retraso del rebote adiposo y un menor rebote del IMC (78).

IMPORTANCIA DEL EQUILIBRIO ARA/DHA EN LA LECHE HUMANA Y FÓRMULAS INFANTILES

La leche humana es el alimento ideal que proporciona una nutrición óptima para los recién nacidos a término sanos. Su composición lipídica compleja es crítica para el crecimiento infantil y constituye el *gold standard* para el desarrollo de fórmulas infantiles. El DHA y el ARA, principales AGPI-CL en la leche humana, son componentes fundamentales de las membranas celulares y juegan un papel importante en el crecimiento de las neuronas y la transmisión de señales. La suplementación con DHA y ARA en las fórmulas infantiles muestra efectos deseables sobre el desarrollo visual y cognitivo en la vida temprana y, además, se asocia a beneficios potenciales para la salud posterior (20,79,80). Otros datos clínicos revelan que la suplementación de DHA y ARA, en lugar de solo DHA, durante la infancia es importante para alcanzar un desarrollo óptimo (81,82).

Tras el nacimiento, la mitad del ARA en el cerebro humano llega preformado al lactante preformado a través de la leche materna y la otra mitad en forma de LA, por lo que, de forma fisiológica, la leche materna provee ARA preformado para el lactante. Se ha comprobado que la alimentación del recién nacido con las cantidades más altas de ARA determina un mayor impacto sobre el neurodesarrollo. Estudios científicos recientes han demostrado que la variación en la ingesta dietética de ARA y DHA durante los primeros meses de vida puede tener efectos a largo plazo en algunas funciones cognitivas durante la infancia, como el desarrollo del lenguaje, la velocidad de procesamiento o la función cognitiva (test de inteligencia y vocabulario). Cheatman y cols. (83) informaron de que la suplementación de las madres lactantes con aceite de pescado pudo tener efectos negativos sobre las

habilidades cognitivas de los hijos a largo plazo, sugiriendo la necesidad de alcanzar unos niveles óptimos de DHA, por encima o por debajo de los cuales podrían producirse efectos no deseados sobre el desarrollo cerebral. Estos resultados apoyan la idea de un efecto positivo asociado a los niveles óptimos de DHA y vuelven a incidir en la necesidad de un equilibrio adecuado entre el aporte de DHA y de ARA.

Los ácidos grasos DHA y ARA son importantes en la nutrición materna y del lactante a término, al haberse asociado a un desarrollo visual y cognitivo saludable. Para los recién nacidos a término sanos, los expertos respaldan por completo la lactancia materna como el modo de alimentación ideal para suministrar un nivel suficiente de AGPI, incluidos el DHA y el ARA. Si la lactancia materna no es factible, recomiendan el uso de una fórmula infantil que proporcione DHA en niveles del 0,3 % al 0,5 %, en peso, sobre el contenido de grasa total y con un nivel mínimo de ARA equivalente al contenido de DHA. La proporción o índice entre el DHA y el ARA en la fórmula afecta a los AGPI-CL n-6 en el cerebro y parece tener consecuencias funcionales (52).

Además, estudios recientes apuntan hacia nuevos efectos beneficiosos de los suplementos de DHA y ARA sobre la alergia, la presión arterial y el peso corporal en la infancia posterior. Las autoridades sanitarias de todo el mundo han establecido varias recomendaciones dietéticas para el DHA y el ARA. De hecho, el alimento natural ideal, la leche humana, proporciona DHA y ARA a niveles apropiados, lo que indica la importancia del DHA y el ARA en la fórmula infantil (4,6,84,85). Son necesarias más investigaciones para comprender mejor los beneficios para la salud de estos ácidos grasos, y los hallazgos científicos deben traducirse y aplicarse al desarrollo del beneficio dietético infantil. Sin embargo, la información disponible hasta el momento destaca la importancia de que ambos sean incluidos en las fórmulas infantiles.

INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS FADS EN EL ESTADO DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LOS NIÑOS CON FÓRMULAS SUPLEMENTADAS CON ARA Y DHA

Los AGPI-CL en las fórmulas infantiles pretenden imitar el contenido y el impacto de su referente, la leche materna, la cual es naturalmente rica en estos compuestos (8). No obstante, todavía existe una brecha en cuanto a los niveles de ARA y DHA entre los lactantes alimentados con fórmulas infantiles y los que reciben lactancia materna, resaltando la necesidad de perfeccionar las fórmulas. Entre otros factores, los polimorfismos del gen *FADS* pueden afectar a los niveles de estos ácidos grasos en el plasma y los tejidos, particularmente mostrando un mayor efecto sobre el ARA (86). Tomando en cuenta que la leche materna es fuente de estos compuestos, y que la lactancia materna podría proteger de los efectos de los polimorfismos de *FADS* sobre los niveles de ARA y DHA (87), los lactantes alimentados con fórmulas infantiles se convierten en un grupo de interés por recibir un aporte externo de estos AGPI-CL, especialmente el ARA, que refleja una mayor variación producida por el genotipo *FADS* (88-90).

Dado el efecto de estos polimorfismos, recientemente se observó que los lactantes portadores del genotipo con alelos minoritarios siguen presentando una desventaja en los niveles de DHA y, sobre todo, de ARA tras recibir una misma fórmula infantil suplementada, en comparación con los lactantes que poseen el genotipo de alelos mayoritarios de *FADS* (87). Por tanto, en presencia de los polimorfismos de *FADS*, los lactantes pueden requerir una distinta o mayor suplementación de ARA y DHA preformados para compensar esta influencia genética y mantener unas concentraciones adecuadas de AGPI-CL (82). Esta evidencia sugiere que el genotipo de *FADS* con alelos minoritarios es un factor de vulnerabilidad para los lactantes alimentados con fórmulas infantiles, ya que estos presentan niveles de ARA y DHA siempre más bajos que los lactantes alimentados con leche materna. Por tanto, considerar el genotipo de *FADS*, la dosis y el balance de la suplementación entre ARA y DHA, entre otros, podría contribuir a refinar las fórmulas infantiles, optimizar los niveles de AGPI-CL en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles ($\approx 60\%$ de los niños < 6 meses) (91) y, con ello, promover una salud óptima de las futuras generaciones.

AGPI-CL, INFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA INFANCIA

El periodo postnatal representa una etapa crítica donde el individuo adquiere muchas de sus funciones inmunitarias, siendo los AGPI-CL, y especialmente el ARA, como ya se ha mencionado, elementos clave que participan activamente en la regulación de dichas funciones (24,55,87). Las enfermedades alérgicas son trastornos inflamatorios donde el sistema inmunitario, en presencia de alérgenos, responde activando las células Th_2 y promoviendo que los linfocitos B liberen anticuerpos IgE, que a su vez inician y regulan la liberación de mediadores bioactivos de los mastocitos y basófilos, dando como resultado los síntomas físicos característicos de cada enfermedad (92,93). Los AGPI-CL son los precursores de la formación de estos mediadores (eicosanoides) implicados en la modulación de la intensidad y duración de la respuesta inmunitaria. La naturaleza compleja del papel de los eicosanoides en la enfermedad alérgica se muestra por la posible acción bilateral de estos mediadores; así, la prostaglandina E2 (PGE2), derivada del ARA, inhibe la producción de leucotrienos proinflamatorios (LT4) y activa la producción de la lipoxina A4, que es antiinflamatoria. Asimismo, derivados de EPA y DHA actúan en la reducción de la actividad inflamatoria, tal como se ha demostrado en casos de dermatitis atópica y alergias alimentarias en niños pequeños (94-100). Para mantener el equilibrio en la producción de los mediadores, el lactante suple los requerimientos de AGPI-CL con la leche materna (% ARA > % DHA); sin embargo, en los lactantes no amamantados, la ingesta de una fórmula suplementada con ARA y DHA, en comparación con una fórmula estándar, confiere un beneficio inmunológico al infante (52,101), tomando en cuenta que, al nacer, las células T tienen una capacidad más baja que las de los adultos para responder a los desafíos del sistema inmunitario, como ocurre en la enfermedad alérgica.

Además, tal y como se ha indicado anteriormente, la síntesis endógena de AGPI-CL es limitada en el recién nacido ya que la actividad enzimática necesaria para esta síntesis *de novo* no está desarrollada (78, 102); esta va a ser especialmente deficitaria en el caso las alteraciones genéticas de las desaturasas Δ -5 y Δ -6 y de las elongasas E2 y E5. Se ha demostrado que los niños con eczema atópico a los 4 años de edad tienen una baja expresión de los genes *FADS2* y *ELOVL5*, lo que podría limitar la síntesis de ARA (103), ratificando la importancia del aporte de estos ácidos grasos preformados a los lactantes.

EFFECTOS DE LOS SUPLEMENTOS BALANCEADOS DE ARA Y DHA EN LOS PREMATUROS

Ya se ha discutido la importancia de los AGPI-CL (ARA y DHA) en la salud infantil y el desarrollo neurológico (104), así como la transferencia placentaria selectiva de estos AGPI-CL durante el tercer trimestre de embarazo, lo que aumenta sustancialmente sus niveles en la circulación fetal (105). Los recién nacidos prematuros tienen riesgo de insuficiencia de DHA y niveles más bajos de DHA en sangre al nacer, en comparación con los recién nacidos a término. El balance de AGPI-CL n-3 y n-6 es importante.

El DHA y el ARA disminuyen en los recién nacidos prematuros dentro de las primeras semanas postnatales y están asociados a morbilidades neonatales, incluida la displasia broncopulmonar (106). El DHA se ha asociado a una regulación negativa de las respuestas inflamatorias, mientras que el ARA se ha visto implicado en el crecimiento y el desarrollo (107). Los mediadores intercelulares como las resolvinas se generan a partir de los ácidos grasos n-3 e inducen la resolución de la inflamación. Los cambios histológicos y bioquímicos observados en la lesión pulmonar inducida por la hiperoxia en un modelo murino neonatal se pueden revertir mediante la adición de los metabolitos de DHA y ARA resolvina D1 (RvD1) y lipoxina A4 (LXA4), respectivamente (108). Estos hallazgos respaldan el papel mecanicista de los metabolitos terminales derivados de los AGPI-CL, mejorando las vías específicas implicadas en el desarrollo de la enfermedad pulmonar grave en los recién nacidos prematuros. Además, estos resultados pueden explicar la asociación de los bajos niveles sistémicos de DHA con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, observado en estudios clínicos (107). La deficiencia de DHA y ARA observada en el período postnatal temprano en el recién nacido prematuro también conduciría potencialmente a una menor disponibilidad de RvD1 y LXA4. Por lo tanto, la mejora del estado del DHA y el ARA durante el período postnatal temprano en los prematuros puede representar una potencial estrategia terapéutica para prevenir el desarrollo de una displasia broncopulmonar.

Se estima que la administración de ARA para favorecer una acumulación fetal óptima es de 212 mg/kg/d. El ARA aumenta rápidamente en el cerebro al final de la gestación y en el primer año de vida. El ARA es el ácido graso predominante en el cerebro y la retina en desarrollo hasta aproximadamente las 37 y 32 semanas de gestación, respectivamente. Por lo tanto, el ARA es

probablemente crítico para el desarrollo biológico y la función de estos órganos. Similar al DHA, el ARA desempeña papeles importantes en la división celular, la diferenciación y la señalización celular. Además, una concentración de ARA adecuada es importante para el crecimiento infantil. El equilibrio entre ARA y DHA podría contribuir al depósito de AGPI-CL en el cerebro en crecimiento (109).

Las recomendaciones actuales incluyen un aporte de alrededor del 0,3 % de la grasa dietética total como AGPI-CL, recomendación que refleja la composición de la leche materna. Sin embargo, este enfoque podría ser inadecuado cuando se aplica a bebés prematuros. El contenido absoluto y el suministro de estos ácidos grasos siguen siendo inferiores a lo que sería necesario para mantener las tasas de crecimiento fetal en estas edades gestacionales.

CONTENIDO DE AGPI-CL EN LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS

La EFSA ha señalado recientemente que las necesidades de DHA en los 2 primeros años de vida son de 100 mg/día, y las de ARA de 140 mg/día en los primeros 6 meses de vida (85). Esas estimaciones derivan, entre otros, de los estudios clásicos de la Dra. Manuela Martínez sobre la incorporación de ambos AGPI-CL al cerebro durante el período fetal y los primeros años de vida (19).

Como se ha discutido anteriormente, en el período postnatal inmediato esos requerimientos se ven cubiertos por el contenido en estos ácidos grasos de la leche humana o, en su defecto, de las fórmulas infantiles. Hay que recordar que los AGPI-CL proceden tanto de la dieta como de su transformación a partir de sus precursores. Sin embargo, en la medida en que el lactante no reciba leche materna o lo haga en menor cantidad según aumenta la cantidad de la alimentación complementaria, el cumplimiento de esos objetivos puede verse comprometido, en especial si se retrasa su inicio o se eliminan las fuentes alimentarias de ácidos grasos esenciales.

Existen pocos datos sobre el consumo de AGPI-CL en los lactantes menores de 6 meses que no reciben leche materna y aun son más escasos los datos sobre la ingesta en los lactantes mayores de 6 meses. En la revisión de Forsyth y cols. se recogen datos de 134 países de rentas medias y bajas, y se comprobó que las ingestas en ARA y DHA están por debajo de las ingestas adecuadas (AI); las ingestas medias publicadas se encuentran entre 17 y 90 mg/día para el ARA y entre 10 y 110 mg/día para el caso del DHA (110). El problema es todavía más acuciante en los países de rentas más bajas (24) y se desconoce la repercusión de las ingestas inferiores a las recomendaciones. Por tanto, resulta de interés recomendar el mantenimiento de la lactancia materna por encima de los 6 meses, o el uso de fórmulas de continuación con cantidades similares de DHA y ARA a las de la leche humana, con independencia del tipo de alimentación complementaria (98, 111).

AVANCES EN LA ADICIÓN DE AGPI-CL A LAS FÓRMULAS INFANTILES: RECOMENDACIONES ACTUALES, NORMATIVA Y ESTÁNDARES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la alimentación exclusiva con leche materna hasta los primeros seis meses de vida manteniendo la alimentación parcial con leche materna hasta los 24 meses de vida mientras se va introduciendo la alimentación complementaria (112). Con un contenido medio del 0,32 % de DHA y 0,47 % de ARA, la leche materna supone la fuente de alimento ideal para los bebés (113). En aquellos casos en los que la lactancia materna no se establece con éxito, las fórmulas infantiles representan un sustituto adecuado ya que cubren los requerimientos nutricionales esenciales para un adecuado crecimiento y desarrollo. Entre estos nutrientes se incluyen los ácidos grasos esenciales LA y LNA, cuya adición es exigida por las principales agencias reguladoras (114,115). Aunque hasta 2016 las agencias reguladoras recomendaban, pero no exigían, la adición de otros AGPI-CL, como el DHA y el ARA, numerosos paneles de expertos han recomendado durante años la inclusión de DHA y ARA en la formulación infantil con el objetivo de mimetizar todo lo posible la composición de la leche humana. Tanto el *Codex Alimentarius* como la Unión Europea recomiendan que, en caso de que el DHA se añada a la fórmula infantil, deberá añadirse la cantidad equivalente de ARA, mientras que la cantidad de EPA añadida no debe sobrepasar la cantidad de DHA adicionada y el contenido de DHA no debe exceder del 0,5 % del contenido total de ácidos grasos (115,116).

La Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos ha determinado que la ingesta diaria adecuada de AGPI-CL entre el nacimiento y los seis meses de vida debería ser de 100 mg de DHA y 140 mg de ARA (85). Sin embargo, la opinión más reciente de esta misma autoridad recomienda que las todas las fórmulas infantiles contengan 20-50 mg de DHA/100 kcal, sin la necesidad de aportar nada de ARA (4). Esta recomendación supondría que una fórmula cuyo contenido medio de grasa sea de 5,2 g por 100 kcal, tendría un contenido del 0,38-0,96 % de DHA, cantidad muy superior al 0,2-0,3 % de DHA presente en la leche humana y en la mayoría de las fórmulas enriquecidas comercializadas actualmente en Europa (117).

La composición de la leche materna se ha usado a menudo como referencia para establecer los requerimientos esenciales de determinados nutrientes. Yuhas y cols. establecieron la composición de ácidos grasos de la leche madura. El contenido medio de DHA es del 0,3 % y varía del 0,17 % al 0,99 %, estando esta variabilidad asociada al consumo de pescado, mientras que el contenido de ARA se situó entre el 0,36 % y el 0,49 %, no observándose asociación con la ingesta dietética (118). Además, el contenido de ARA resultó ser mayor que el de DHA en la mayoría de los países estudiados. Teniendo en cuenta esto, aquellas fórmulas que intenten imitar la composición de la leche materna deberían incorporar ARA en cantidades iguales o incluso superiores a las de DHA (101).

Mientras que el efecto de las fórmulas enriquecidas con DHA y ARA se ha estudiado ampliamente, no ocurre lo mismo con las

fórmulas con un alto contenido en DHA sin aporte adicional de ARA, por lo que su lanzamiento al mercado debería esperar a disponer de suficientes datos preclínicos y clínicos que avalen su idoneidad y seguridad.

EVALUACIÓN Y RIESGOS DE LAS FÓRMULAS INFANTILES Y ALIMENTOS PARA NIÑOS: COMPOSICIÓN, SEGURIDAD E IDONEIDAD

Entre las obligaciones de los pediatras con respecto a la alimentación infantil está velar por “mantener y mejorar la alta calidad de las fórmulas infantiles” para aquellos niños que no reciben leche materna. Esa obligación se concreta en conocer la legislación aplicable a las fórmulas para lactantes y los preparados de continuación, en el análisis crítico de los avances de la formulación y, en la medida de lo posible, en la participación en el diseño y la validación de las mejoras en las mismas (119).

Las fórmulas para lactantes son los únicos alimentos procesados que durante un periodo de tiempo —los primeros meses de la vida— pueden constituir la única forma de cubrir todos los requerimientos nutricionales hasta la introducción de la alimentación complementaria. Es por este motivo que su composición debe avalarse con datos científicos rigurosos y aceptados por la comunidad científica. Las regulaciones y las normas para las fórmulas infantiles y para otros alimentos para lactantes tienen como objetivo garantizar altos estándares de seguridad, mucho más rigurosos que los de la regulación de cualquier otro tipo de alimento. La EFSA vela porque en la composición de estos preparados estén incluidos todos los nutrientes esenciales para esa edad. Para garantizar la innovación y el desarrollo con la incorporación de nuevos nutrientes que no estén contemplados específicamente en la regulación específica, la EFSA requiere que se trate de ingredientes adecuados para lactantes y que este hecho esté avalado por los estudios pertinentes. También vela por la seguridad de las fuentes a partir de las que se elaboran estos productos, con regulaciones muy estrictas, por ejemplo, sobre el contenido en residuos de pesticidas. Tanto el Instituto de Medicina norteamericano como algunas sociedades científicas han señalado los pasos necesarios para la evaluación de los nuevos ingredientes (120,121).

Por su importancia en la alimentación de los lactantes, no está permitido el uso de declaraciones nutricionales o de beneficios para la salud. En esta misma línea, y para evitar la comparación con la lactancia materna, se establecen claras líneas sobre el etiquetado, la publicidad y las prácticas comerciales de estos preparados

La introducción de nuevos ingredientes debe ir precedida por una revisión sistemática del conocimiento disponible. Los consumidores y el personal sanitario esperan que cada nuevo componente haya sido escrupulosamente testado antes de su aplicación en la clínica. De la industria alimentaria se espera el uso de los ingredientes más seguros y adecuados que cumplan los más altos estándares de pureza, siempre dentro del marco regulatorio (122).

RECOMENDACIONES

El grupo de expertos liderado desde España recomienda la adición de ARA a las fórmulas para lactantes en concentraciones iguales o mayores a las de DHA, alcanzando al menos el contenido presente en la leche humana (0,3 % del total de AG), aunque preferiblemente un 0,5 % y hasta un máximo de alrededor del 0,64 % del total de AG, hasta que nuevos estudios confirmen la ingesta óptima de DHA y ARA durante las distintas etapas del desarrollo.

La interacción gen-dieta de la nueva recomendación de la EFSA para las fórmulas infantiles, que conlleva un aporte descompensado de AGPI-CL de las series n-6 y n-3, puede tener efectos desconocidos a largo plazo sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y el desarrollo del sistema inmunitario de los niños sanos, especialmente en aquellos portadores del haplotipo A del gen *FADS*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr* 201;2(5):443-63. DOI: 10.1002/fsn3.121
- Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(1):10-5.
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr* 2012;3(1):1-7. DOI: 10.3945/an.111.000893
- European Food Safety Authority: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J* 2014;12:3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760
- Koletzko B, Boey CC, 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. DOI: 10.1159/000365767
- European Commission: Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union* 2016:L25:1-29.
- Ameur A, Enroth S, Johansson A, Zaboli G, Igl W, Johansson AC, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am J Hum Genet* 2012;90(5):809-20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.014
- Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr* 2020;111(1):10-6.
- Sánchez-Pozo A, Gil Hernández A. Metabolismo lipídico tisular. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo I. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 131-54.
- Gil Hernández A, Sánchez de Medina F. Comunicación intercelular: hormonas, eicosanoides, docosanooides y citoquinas. *Metabolismo lipídico*. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo II. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 51-100.
- Aguilera CM, Rupérez Cano A, Ruíz Ojeda FJ. Regulación de la expresión génica mediada por lípidos. Tomo II. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 261-80.
- Rincón-Cervera MA, Valenzuela R, Hernández-Rodas MC, Barrera C, Espinosa A, Marambio M, et al. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n-3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;111:25-35. DOI: 10.1016/j.plefa.2016.02.002
- Guillou H, Zdravec D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog Lipid Res* 2010;49(2):186-99. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.12.002
- Lee JM, Lee H, Kang S, Park WJ. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. *Nutrients* 2016;8(1):23. DOI: 10.3390/nu8010023
- Marquardt A, Stohr H, White K, Weber BH. cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. *Genomics* 2000;66(2):175-83. DOI: 10.1006/geno.2000.6196
- Park HG, Park WJ, Kothapalli KS, Brenna JT. The fatty acid desaturase 2 (*FADS2*) gene product catalyzes Delta-4 desaturation to yield n-3 docosahexaenoic acid and n-6 docosapentaenoic acid in human cells. *FASEB J* 2015;29(9):3911-9. DOI: 10.1096/fj.15-271783
- Zhang JY, Kothapalli KS, Brenna JT. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(2):103-10. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000254
- Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771-85. DOI: 10.1038/nrn3820
- Martínez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120(4 Pt 2):S129-38. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)81247-8
- Qawasmí A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics* 2012;129(6):1141-9. DOI: 10.1542/peds.2011-2127
- Georgiadi A, Kersten S. Mechanisms of gene regulation by fatty acids. *Adv Nutr* 2012;3(2):127-34. DOI: 10.3945/an.111.001602
- Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):18S-32S. DOI: 10.1177/0148607115595980
- Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 2014;40(3):315-27. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.009
- Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N, Jr. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients* 2016;8(4):216. DOI: 10.3390/nu8040216
- Araya J, Rodrigo R, Pettinelli P, Araya AV, Poniachik J, Videla LA. Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(7):1460-3. DOI: 10.1038/oby.2009.379
- Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, Castaneda YS, Couch JM, Bean J, et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr* 2010;156(6):902-6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.002
- Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, Shimazaki Y, Ohyanagi C, Kawaguchi N, et al. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Exp Dermatol* 2013;22(4):272-7. DOI: 10.1111/exd.12120
- Ling QL, Akasaka H, Chen C, Haile CN, Winoske K, Ruan KH. The Protective Effects of Up-Regulating Prostacyclin Biosynthesis on Neuron Survival in Hippocampus. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020;15(2):292-308. DOI: 10.1007/s11481-019-09896-5
- Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer C, Koletzko B. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):27-40. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00319.x
- González-Casanova I, Rzehak P, Stein AD, García FR, Rivera Dommarco JA, Barraza-Villarreal A, et al. Maternal single nucleotide polymorphisms in the fatty acid desaturase 1 and 2 coding regions modify the impact of prenatal supplementation with DHA on birth weight. *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1171-8. DOI: 10.3945/ajcn.115.121244
- Gibson RA, Muhlhauser B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):17-26. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00299.x
- Amorim CE, Nunes K, Meyer D, Comas D, Bortolini MC, Salzano FM, et al. Genetic signature of natural selection in first Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(9):2195-9. DOI: 10.1073/pnas.1620541114
- Demmelmair H, Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:31-47. DOI: 10.1159/000365427
- Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, Racimo F, Bjerrgaard P, Jorgensen ME, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349(6254):1343-7. DOI: 10.1126/science.aab2319
- Koletzko B, Demmelmair H, Schaeffer L, Illig T, Heinrich J. Genetically determined variation in polyunsaturated fatty acid metabolism may result

- in different dietary requirements. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008;62:35-44. DOI: 10.1159/000146246
36. Chambaz J, Ravel D, Manier MC, Pepin D, Mulliez N, Bereziat G. Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate* 1985;47(3):136-40. DOI: 10.1159/000242104
 37. Szitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmair H. Metabolism of 13C-labeled linoleic acid in newborn infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1999;45(5 Pt 1):669-73. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00010
 38. Berghaus TM, Demmelmair H, Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur J Pediatr* 1998;157(9):763-8. DOI: 10.1007/s004310050931
 39. Crawford MA, Hassam AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* 1976;1(7957):452-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)91476-8
 40. Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 1997;18(8):635-42. DOI: 10.1016/S0143-4004(97)90004-7
 41. Gil-Sánchez A, Larqué E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, et al. Maternal-fetal in vivo transfer of [13C]docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr* 2010;92(1):115-22. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29589
 42. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):265-72. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283523b6e
 43. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):285S-91S. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.285S
 44. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(4):232-42. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600390
 45. Pagán A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Gil-Sánchez A, Parrilla JJ, Demmelmair H, et al. Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes *mellitus*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(7):E826-E833. DOI: 10.1152/ajpendo.00291.2013
 46. Gázquez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Ruiz-Palacios M, Nieto A, van HD, et al. Altered materno-fetal transfer of 13C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clin Nutr* 2020;39(4):1101-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.014
 47. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 1):681-9. DOI: 10.1515/JPEM.2001.14.S1.681
 48. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325(13):911-6. DOI: 10.1056/NEJM199109263251303
 49. Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Carrion V, Alcántara-López MV, Madrid JA, López-Soler C, et al. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? *Eur J Clin Nutr* 2014;68(8):931-7. DOI: 10.1038/ejcn.2014.104
 50. Min Y, Djahanbakhch O, Hutchinson J, Eram S, Bhullar AS, Namugere I, et al. Efficacy of docosahexaenoic acid-enriched formula to enhance maternal and fetal blood docosahexaenoic acid levels: Randomized double-blinded placebo-controlled trial of pregnant women with gestational diabetes *mellitus*. *Clin Nutr* 2016;35(3):608-14. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.020
 51. García AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, Muka T, Jaspers L, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016;74(8):490-516. DOI: 10.1093/nutrit/nuw016
 52. Brenna JT. Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present. *Nutr Rev* 2016;74(5):329-36. DOI: 10.1093/nutrit/nuw007
 53. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F45-F50. DOI: 10.1136/adc.2006.099085
 54. Makrides M. Outcomes for mothers and their babies: do n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and seafoods make a difference? *J Am Diet Assoc* 2008;108(10):1622-6. DOI: 10.1016/j.jada.2008.07.003
 55. Malcolm CA, 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* 2003;88(5):F383-90. DOI: 10.1136/fn.88.5.F383
 56. Smithers LG, Gibson RA, Makrides M. Maternal supplementation with docosahexaenoic acid during pregnancy does not affect early visual development in the infant: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1293-9. DOI: 10.3945/ajcn.110.009647
 57. Escolano-Margarit MV, Campoy C, Ramírez-Tortosa MC, Demmelmair H, Miranda MT, Gil A, et al. Effects of fish oil supplementation on the fatty acid profile in erythrocyte membrane and plasma phospholipids of pregnant women and their offspring: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2013;109(9):1647-56. DOI: 10.1017/S0007114512003716
 58. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108(5):E82. DOI: 10.1542/peds.108.5.e82
 59. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. 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-e44. DOI: 10.1542/peds.111.1.e39
 60. Helland IB, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008;122(2):e472-9. DOI: 10.1542/peds.2007-2762
 61. Bouwstra H, Dijk-Brouwer DJ, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, et al. Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatr Res* 2006;59(5):717-22.
 62. Bouwstra H, Dijk-Brouwer J, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, et al. Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res* 2006;60(3):334-9.
 63. Dijk-Brouwer DA, Hadders-Algra M, Bouwstra H, Decsi T, Boehm G, Martini IA, et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72(1):21-8.
 64. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):578-85.
 65. Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, Csabi G, Parrilla-Roure M, Cruz F, et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr* 2011;141(6):1216-23.
 66. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csabi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):1880S-8S.
 67. Catena A, Muñoz-Machicao JA, Torres-Espínola FJ, Martínez-Zaldívar C, Díaz-Piedra C, Gil A, et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103(1):115-27.
 68. Ogunidipe E, Tumor N, Wang Y, Johnson MR, Edwards AD, Crawford MA. Randomized controlled trial of brain specific fatty acid supplementation in pregnant women increases brain volumes on MRI scans of their newborn infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;138:6-13.
 69. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007;98(2):253-9.
 70. Lucia BR, Bergmann KE, Haschke-Becher E, Richter R, Dudenhausen JW, Barclay D, et al. Does maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and lactation lower BMI in late infancy? *J Perinat Med* 2007;35(4):295-300.
 71. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Marquez S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010;31(2 Suppl):S108-16.
 72. Stein AD, Wang M, Martorell R, Neufeld LM, Flores-Ayala R, Rivera JA, et al. Growth to age 18 months following prenatal supplementation with docosahexaenoic acid differs by maternal gravidity in Mexico. *J Nutr* 2011;141(2):316-20.
 73. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill C. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007901.

74. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000376.
75. Asserhoj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long-term blood pressure, energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *J Nutr* 2009;139(2):298-304.
76. Lauritzen L, Hoppe C, Straarup EM, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation and growth during the first 2.5 years of life. *Pediatr Res* 2005;58(2):235-42.
77. Lauritzen L, Eriksen SE, Hjorth MF, Nielsen MS, Olsen SF, Stark KD, et al. Maternal fish oil supplementation during lactation is associated with reduced height at 13 years of age and higher blood pressure in boys only. *Br J Nutr* 2016;116(12):2082-90.
78. Pedersen L, Lauritzen L, Brasholt M, Buhl T, Bisgaard H. Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. *Pediatr Res* 2012;72(6):631-6.
79. Qawamsi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics* 2013;131(1):e262-72.
80. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, Fawzi W, Duggan C, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018;148(3):409-18.
81. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD000376.
82. Milkavcic JJ, Larsen BM, Mazurak VC, Scalabrin DM, MacDonald IM, Shoemaker GK, et al. Reduction of Arachidonate Is Associated With Increase in B-Cell Activation Marker in Infants: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):446-53.
83. Cheatham CL, Nerhammer AS, Asserhoj M, Michaelsen KF, Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. *Lipids* 2011;46(7):637-45.
84. European-Commission. COMMISSION DIRECTIVE 2006/141/EC of 2 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union 2006 (L 401/1).
85. EFSA-Panel-on-Dietetic-Products. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11(10):3408.
86. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, Gonzalez-Casanova I, Ramakrishnan U, Meldrum S, et al. FADS1 and FADS2 Polymorphisms Modulate Fatty Acid Metabolism and Dietary Impact on Health. *Annu Rev Nutr* 2019;39:21-44.
87. Salas LI, Chisaguano Tonato AM, de la Garza PA, Nieto A, Herrmann F, Dieguez E, et al. The Effect of an Infant Formula Supplemented with AA and DHA on Fatty Acid Levels of Infants with Different FADS Genotypes: The COGNIS Study. *Nutrients* 2019;11(3):602. DOI: 10.3390/nu11030602
88. Jensen HA, Harslof LB, Nielsen MS, Christensen LB, Ritz C, Michaelsen KF, et al. FADS single-nucleotide polymorphisms are associated with behavioral outcomes in children, and the effect varies between sexes and is dependent on PPAR genotype. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):826-32.
89. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harslof LB, Ciappolino V, Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients* 2016;8(1):6. DOI: 10.3390/nu8010006
90. Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, Heid IM, Palmer LJ, Kompauer I, et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum Mol Genet* 2006;15(11):1745-56.
91. www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/es/.
92. Montero Vega MT. New aspects on inflammation in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(4):156-70.
93. Noval RM, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(3):639-52.
94. Arita M. Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy. *Allergol Int* 2016;65(Suppl):S2-S5.
95. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009;91(6):791-5.
96. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851(4):469-84.
97. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001;6(5):437-49.
98. Forsyth S, Gautier S, Salem N. The importance of dietary DHA and ARA in early life: a public health perspective. *Proc Nutr Soc* 2017;76(4):568-73.
99. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients* 2017;9(7):784. DOI: 10.3390/nu9070784
100. Tallima H, El RR. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits - A review. *J Adv Res* 2018;11:33-41.
101. Lien EL, Richard C, Hoffman DR. DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;128:26-40.
102. Shek LP, Chong MF, Lim JY, Soh SE, Chong YS. Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in infant allergies and respiratory diseases. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:730568.
103. Chisaguano AM, Montes R, Pérez-Berezo T, Castellote AI, Guerendiain M, Bustamante M, et al. Gene expression of desaturase (FADS1 and FADS2) and Elongase (ELOVL5) enzymes in peripheral blood: association with polyunsaturated fatty acid levels and atopic eczema in 4-year-old children. *PLoS One* 2013;8(10):e78245.
104. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):403-12.
105. Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr* 2010;30:237-55.
106. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. High-dose postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr* 2011;159(5):743-9.
107. 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(1):e71-7.
108. Martin CR, Zaman MM, Gilkey C, Salguero MV, Hasturk H, Kantarci A, et al. Resolvin D1 and lipoxin A4 improve alveolarization and normalize septal wall thickness in a neonatal murine model of hyperoxia-induced lung injury. *PLoS One* 2014;9(6):e98773.
109. Alshweki A, Munuzuri AP, Bana AM, de Castro MJ, Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, et al. Effects of different arachidonic acid supplementation on psychomotor development in very preterm infants; a randomized controlled trial. *Nutr J* 2015;14:101.
110. Forsyth S, Gautier S, Salem N, Jr. Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Early Life - With a Special Focus on Complementary Feeding in Developing Countries. *Ann Nutr Metab* 2017;70(3):217-27.
111. 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(1-3):76-96.
112. World Health Organization. Implementing the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding: Geneva, 3-5 February 2003: meeting report. World Health Organization; 2003.
113. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1457-64.
114. Code of Federal Regulations (US, CFR), Title 21-Food and Drugs Chapter I- Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter B- Food for Human Consumption Part 107 Infant Formula, n.d.
115. EU Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on Infant Formulae and Follow-on Formulae and Amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union 2006;L401:1.
116. WHO/FAO, Standard for Infant Formula and Formulas for special medical purposes Intended for infants; 2006.
117. Koletzko B, Carlson SE, van Goudoever JB. Should Infant Formula Provide Both Omega-3 DHA and Omega-6 Arachidonic Acid? *Ann Nutr Metab* 2015;66(2-3):137-8.
118. Yugas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids* 2006;41(9):851-8.
119. Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Pediatrician's responsibility for infant nutrition. *Pediatrics* 1997;99(5):749-50.
120. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula. Infant Formula: Evaluating the Safety of the New Ingredients. National Academy Press; 2004.
121. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan 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(5):584-99.
122. Koletzko B, Shamir R, Ashwell M. Quality and safety aspects of infant nutrition. *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):179-84.