

La ingesta promedio de lípidos de leche materna en los lactantes alimentados por completo al seno materno es de 21.4 g/día o un total de 3.9 kg entre el nacimiento y los 6 meses de edad

Reimpreso con permiso de: *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 2):28 - 40

Lípidos en la leche materna

Por Berthold Koleztko

Información clave

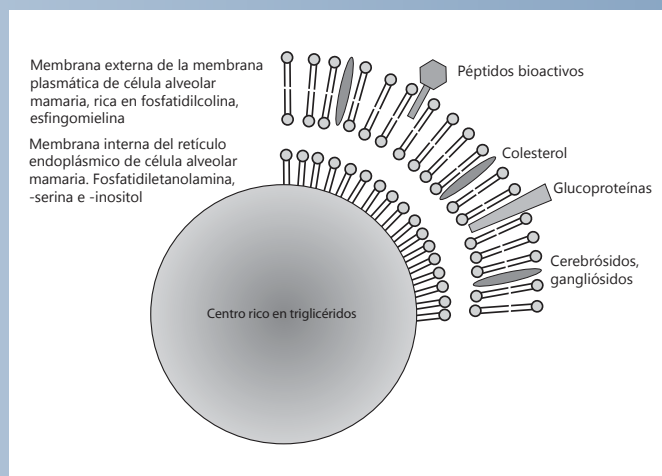
Los componentes lípidos de la leche materna proporcionan al lactante la energía y micronutrientes esenciales, "y desempeñan también papeles específicos para apoyar la función gastrointestinal, metabolismo de lípidos y lipoproteínas, neurodesarrollo e inmunidad. Se han realizado avances significativos tanto en la tecnología de alimentos, la cual permite el suministro de nuevas preparaciones de lípidos, como en los análisis lipidómicos, los cuales ofrecen conocimiento en los efectos biológicos de los lípidos complejos en la infancia. Esto prepara el camino para mejorar en la alimentación de los lactantes que no es posible alimentar al seno materno.

Conocimiento actual

Los lípidos de la leche materna proporcionan una porción importante de la ingesta energética total en los lactantes (cerca de la mitad del suministro energético). La concentración de lípidos de la leche varía de manera importante de una persona a otra, durante el día y durante el curso de la alimentación al seno materno. La leche final contiene una composición mayor de grasa y un mayor tamaño promedio correspondiente, del glóbulo de grasa de la leche. La capa externa de la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM, milk fat globule membrane) consiste de una bicapa de lípidos anfipáticos, principalmente fosfatidilcolina, esfingomielina y colesterol, así como cerebrósidos, gangliósidos y otros. Estos componentes son altamente bioactivos.

Implicaciones prácticas

La importancia biológica de la MFGM es obtener mayor atención después de varios estudios clínicos que informaron sobre beneficios por la adición de componentes de la MFGM a la fórmula infantil. La evidencia actual apoya la provisión de ácido omega-3 docosahexaenoico junto con ácido omega 6 araquidónico con la fórmula infantil. La revisión reciente de la legislación europea que se implementó en 2016



Estructura esquemática de un glóbulo de grasa de leche proveniente de leche materna

estipula que todas las fórmulas infantiles y de seguimiento deben contener entre 20 y 50 mg de ácido omega-3 docosahexaenoico por 100 kcal sin un requerimiento mínimo de ácido araquidónico. Éste es un concepto novedoso que nunca se ha probado en cuanto a su idoneidad y seguridad de los lactantes sanos desde el nacimiento, ni de indicaciones de la existencia de posibles efectos adversos. Por lo tanto, recomendamos no utilizar esta fórmula hasta que se disponga, en el futuro, de datos sobre su seguridad.

Lectura recomendada

Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al: Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:250–256.

Lípidos de la leche materna

Berthold Koletzko

Ludwig-Maximilians-Universität Munich, División de Metabolismo y Medicina Nutricional,
Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Center, Munich, Alemania

Mensajes clave

- Los lípidos de la leche materna proporcionan una porción importante del suministro de energía a los lactantes alimentados al seno materno, así como vitaminas esenciales, ácidos grasos poliinsaturados, lípidos complejos y componentes bioactivos.
- Los datos recientes que evalúan la adición de preparaciones de lípidos complejos, con o sin membranas de glóbulos de grasa de leche, a fórmulas infantiles con base en aceite vegetal, muestran indicaciones promisorias para posibles mejorías del desarrollo y reducción del riesgo de infección en los lactantes.
- Los análisis de la interacción gen-dieta, que siguen el concepto de distribución aleatoria Mendeliana, se agregan a la evidencia de que el suministro de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la infancia se relaciona de forma causal con la mejoría del desarrollo cognitivo y la reducción del riesgo de asma en la edad escolar. La evidencia actual apoya la provisión de ácido omega-3 docosahexaenoico junto con ácido omega 6 araquidónico con la fórmula infantil.
- El progreso metodológico significativo tanto en la tecnología de alimentos que permite la provisión de nuevas preparaciones de lípidos, como en el análisis lipídico ofrece oportunidades importantes para explorar los efectos biológicos del suministro de lípidos complejos de leche materna.

Palabras clave

Lactancia materna · Membranas de glóbulos de grasa de leche · Fosfolípidos · Esfingomielinas · Gangliósidos · Ácido araquidónico · Ácido docosahexaenoico

Resumen

Los lípidos de la leche materna proporcionan al lactante energía y vitaminas esenciales, ácidos grasos poliinsaturados y componentes bioactivos. La adición de lípidos complejos y membranas de glóbulos de grasa de leche a la fórmula infantil con base en aceite vegetal tiene la posibilidad de aumentar el desarrollo del lactante y reducir las infecciones. La provisión de colesterol con la alimentación al seno materno modula el metabolismo del esteroide del lactante e induce beneficios a largo plazo. Entre 98 y 99% de los lípidos de la leche está compuesto por triacilglicérols, cuyas propiedades dependen de los ácidos grasos incorporados. Se ha dedicado atención a los papeles de los ácidos grasos poliinsaturados docosahexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*) y araquidónico (ARA, *arachidonic acid*). En estudios recientes sobre la interacción gen-dieta (distribución aleatoria Mendeliana), se muestra que la alimentación al seno materno que proporciona DHA y ARA mejora el desarrollo cognitivo y reduce el riesgo de asma en la edad escolar, en particular en aquellos niños con menor actividad de síntesis de DHA y ARA genéticamente determinada. Parece prudente seguir el modelo biológico de la leche materna en el diseño de fórmula infantil, tanto como se pueda, a menos que se disponga de la evidencia concluyente de la

idoneidad y seguridad de otras opciones. La reciente estipulación legislativa de la Unión Europea sobre una fórmula con alto contenido de DHA, sin requerir ARA, se desvía de este concepto, y tal composición novedosa de la fórmula no se ha evaluado de forma adecuada. Surgen grandes oportunidades futuras con el progreso metodológico significativo, en el análisis lipidómico y su evaluación bioinformática, por ejemplo; lo cual debe mejorar la comprensión de la biología de los lípidos de la leche materna. Tal conocimiento llevaría a un mejor consejo a las madres en lactancia, además aumentaría las oportunidades de mejorar la composición de la fórmula infantil.

© 2017 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basilea

Introducción

Los lípidos son la principal fuente de energía que se proporciona al lactante, con la leche materna [1, 2], aunque proporciona también nutrientes esenciales como los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) y vitaminas liposolubles. Se han demostrado en muchos estudios los efectos biológicos importantes de los lípidos de la leche que se proporcionan al lactante, por ejemplo, en la fun-

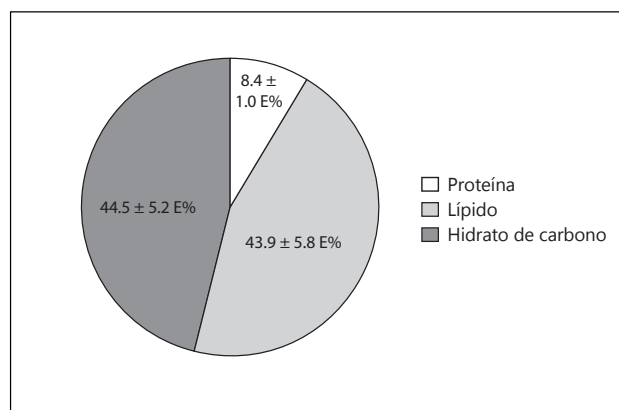


Figura 1. Contribución de macronutrientes a la ingesta total de energía en los lactantes alimentados al seno materno de 1 mes de edad. Tomado de datos de Grote y colaboradores.[4] E%, porcentaje de suministro de energía

ción gastrointestinal, el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, la composición y función de la membrana, el crecimiento, neurodesarrollo y función inmunitaria del lactante [3].

Los lípidos de la leche materna proporcionan una porción importante de la ingesta energética total en los lactantes peque-

Cuadro 1. Evolución longitudinal de los constituyentes de la leche materna en 30 mujeres en lactancia en seguimiento prospectivo

	Edad				Coeficiente de correlación intraclase ²	Cambio promedio con el tiempo, valor de p^2
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses		
Energía, kcal/100 mL	66.1 (11.1)	68.3 (13.4)	63.0 (10.5)	62.4 (13.3)	0.40	0.065*
Hidratos de carbono, g/L	7.28 (1.36)	8.05 (1.15)	7.84 (1.39)	7.96 (1.74)	0.04	0.135
Lactosa, g/L	72.4 (13.5)	80.3 (11.6)	78.0 (13.9)	79.2 (17.3)	0.04	0.129
Galactosa, g/L	0.13 (0.04)	0.11 (0.03)	0.11 (0.04)	0.09 (0.03)	0.26	<0.001
Proteína, g/100 mL	1.38 (0.16)	1.16 (0.15)	1.04 (0.13)	0.96 (0.16)	0.43	<0.001
Nitrógeno no proteínico, g/dL	0.23 (0.02)	0.20 (0.02)	0.18 (0.02)	0.17 (0.02)	0.35	<0.001
Grasa, g/100 mL	3.20 (1.27)	3.16 (1.18)	2.92 (1.23)	2.71 (1.25)	0.40	0.164
Ácidos grasos saturados ¹	39.0 (5.62)	37.7 (4.38)	37.2 (4.82)	36.8 (4.64)	0.21	0.202
Ácidos grasos monoinsaturados ¹	45.8 (4.62)	46.7 (4.48)	47.0 (4.25)	47.0 (4.26)	0.31	0.517
Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) ¹	15.2 (4.26)	15.6 (2.95)	15.7 (3.43)	16.3 (4.17)	0.38	0.530
18:2n-6 (ácido linoleico) ¹	12.8 (3.88)	13.2 (2.81)	13.5 (3.32)	14.0 (4.08)	0.41	0.435
20:4n-6 (ácido araquidónico) ¹	0.51 (0.16)	0.52 (0.13)	0.52 (0.10)	0.52 (0.15)	0.31	0.981
18:3n-3 (ácido α -linolénico) ¹	0.62 (0.16)	0.69 (0.18)	0.61 (0.14)	0.67 (0.13)	0.16	0.074
20:5n-3 (EPA) ¹	0.12 (0.03)	0.12 (0.03)	0.10 (0.03)	0.12 (0.05)	0.31	0.090
22:6n-3 (DHA) ¹	0.25 (0.11)	0.24 (0.11)	0.26 (0.09)	0.30 (0.15)	0.21	0.206
n-3 LC-PUFA ¹	0.48 (0.15)	0.48 (0.16)	0.49 (0.13)	0.56 (0.23)	0.17	0.148
n-6 LC-PUFA ¹	1.22 (0.34)	1.22 (0.30)	1.17 (0.20)	1.11 (0.31)	0.34	0.229

Los valores son promedio y SD. El coeficiente de correlación intraclase que refleja la estabilidad de los constituyentes de la leche materna a lo largo del tiempo en cada mujer, indica una variación intraindividual muy alta para los hidratos de carbono, mientras que la estabilidad a lo largo del tiempo fue más alta para el contenido de energía, proteína y grasa de la leche. Entre los ácidos grasos, los omega-3 tuvieron el coeficiente de correlación intraclase más bajo. ¹ % de ácido graso de los lípidos totales de la leche. ² Basado en el modelo de efectos aleatorios lineales con el sujeto como un efecto aleatorio y los meses como efecto fijo. * Tendencia lineal. Modificado de Grote y colaboradores. [4].

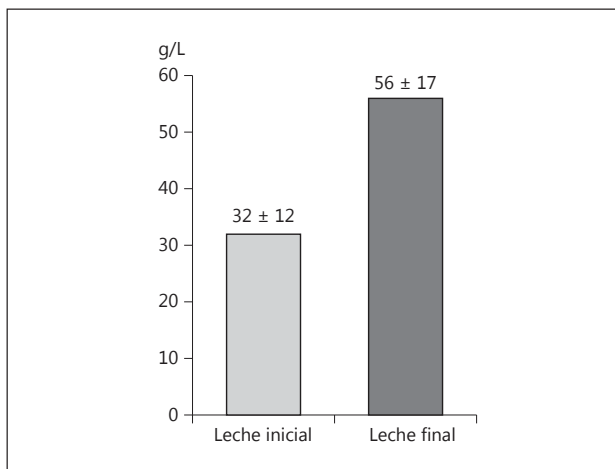


Figura 2. Concentración de grasa de leche, en la leche inicial y la leche final, recolectadas antes y después del amamantamiento de 15 lactantes de término. Dibujado a partir de los datos de Khan y colaboradores [79].

ños, con un suministro promedio de 44% de energía [4] (Figura 1). La ingesta promedio de lípidos en la leche materna en los lactantes alimentado por completo al seno materno suman 21.42 g/día entre el nacimiento y los 6 meses de edad [4]. Esto equivale a un impresionante 3.9 kg de lípido humano suministrado durante el primer medio año de vida a los lactantes alimentados por completo al seno materno, equivalente a 35 000 kcal proporcionadas por los lípidos de la leche materna sola, durante los primeros 6 meses de vida. Aunque el contenido promedio de lípidos en la leche materna es relativamente estable durante el curso de los primeros meses de lactancia, existe una amplia variación de una persona a otra e intraindividual, en cuanto a las concentraciones de grasa en la leche (Cuadro 1) [4-6]. En realidad, entre los macronutrientes en la leche, la grasa muestra la concentración más variable. Por ejemplo, en las muestras de leche madura recolectada a los 2 meses de edad del lactante, se encontró un coeficiente de variación de 37.3% para la grasa de la leche aunque sólo 14.4% para la lactosa y 12.9% para la proteína [4]. El contenido de grasa de la leche tiende a aumentar entre mayor sea la duración de la alimentación al seno materno y varía durante el curso del día [1,6]. La concentración de grasa de la leche materna aumenta cuando se aumenta el intervalo entre expresiones de leche de la misma mama y aumenta con el depósito de grasa de la madre durante el embarazo, indicado por el grado de aumento de peso gestacional [7]. La grasa de la leche aumenta durante el curso de cada amamantamiento, con contenido mucho más alto de grasa en la leche final (al final del amamantamiento) que en la leche inicial (al principio del amamantamiento) (Figura 2) [8]. Esto es un beneficio biológico en que los lactantes al principio obtendrán la leche rica en los sustratos esenciales hidrosolubles, mientras que los que tienen más hambre y beben más leche obtienen leche con creciente

contenido de grasa y energía para satisfacer sus necesidades calóricas. Es interesante que el aumento en el contenido de grasa de la leche durante la alimentación se acompaña de un aumento importante en el tamaño medio del glóbulo de grasa de la leche. Con lo que la leche final tiene una proporción más alta de triglicéridos en el centro del glóbulo de grasa de leche (que proporciona energía) y las membranas de la superficie (ricas en fosfolípidos, lípidos complejos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga esenciales, LC-PUFA, *long-chain-PUFA*).

Glóbulos de grasa de leche y lípidos complejos

La leche se cataloga como una emulsión de glóbulos de grasa de leche en un líquido acuoso. Los glóbulos de grasa de leche con tamaños muy variables, se forman en las células alveolares mamarias y contienen un centro de lípidos no polares compuestos principalmente por triglicéridos, con pequeñas cantidades adicionales de monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos no esterificados. Estos lípidos no polares se forman en el retículo endoplásmico a partir de ácidos grasos obtenidos de la circulación de la madre, así como de ácidos grasos de cadena intermedia, principalmente con 12 y 14 átomos de carbono, sintetizados a partir de la acetil CoA. Al momento de la secreción desde el retículo endoplásmico de las células epiteliales mamarias hacia el citosol, este centro rico en triglicéridos se cubre por una membrana interna derivada del retículo endoplásmico que consiste de una monocapa principalmente de fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y colesterol. Cuando estas gotas de lípido se excretan hacia afuera de las células epiteliales mamarias hacia el espacio alveolar, se cubren por un pedazo de membrana plasmática apical, lo cual da como resultado la adición de otra bicapa de fosfolípido y por lo tanto una tricapa de fosfolípidos, y los otros componentes de la membrana celular de las células epiteliales mamarias, como proteínas y glucoproteínas de membrana (Figura 3). Esta capa exterior del glóbulo de grasa de leche (MFGM, *milk fat globule membrane*) consiste en una bicapa de lípidos anfipáticos, principalmente fosfatidilcolina, esfingomielina y colesterol, así como cerebrosidos, gangliósidos, proteínas glucosiladas y polipéptidos, filamentos, mucinas, lactadherina, butirofilina y otros; por lo tanto, la MFGM contiene una alta densidad de componentes bioactivos [9].

Los fosfolípidos, plasmalógenos y esfingolípidos, que incluyen ceramidas y gangliósidos proporcionan alrededor de 1% de los lípidos totales de la leche o cerca de 100 a 400 mg/L [2]. Se informó que la concentración de los diferentes fosfolípidos por 100 g de leche fue de 8.5 mg esfingomielina, 6.8 mg fosfatidiletanolamina, 6.0 mg fosfatidilcolina, 1.4 mg fosfatidilserina y 1.1 mg/100 g para fosfatidilinositol [10]. Los fosfolípidos desempeñan papeles estructurales como componentes indispensables de todas las membranas plasmáticas de las células corporales y organelos y tienen un impacto sobre las uniones de la membrana y el metabolismo. Los lípidos complejos tienen también papeles

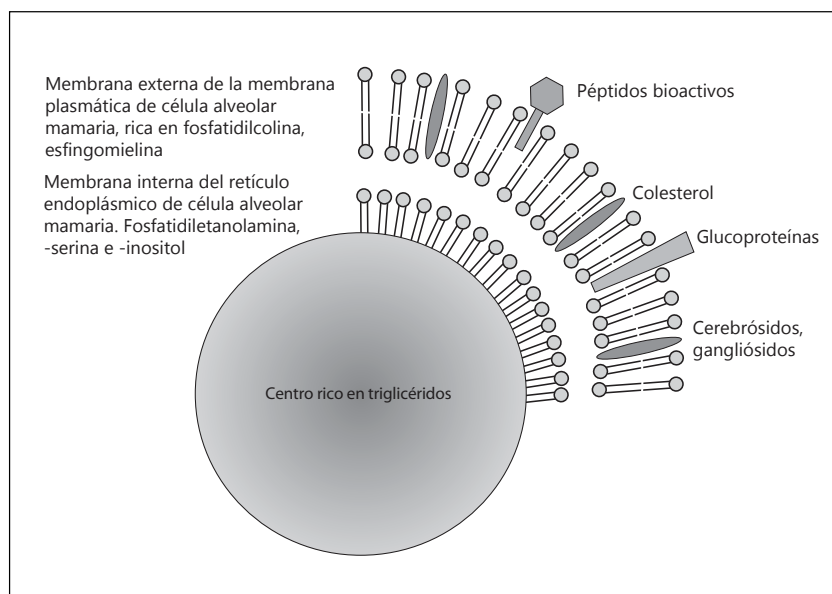


Figura 3. Representación esquemática de un glóbulo de grasa de leche materna.

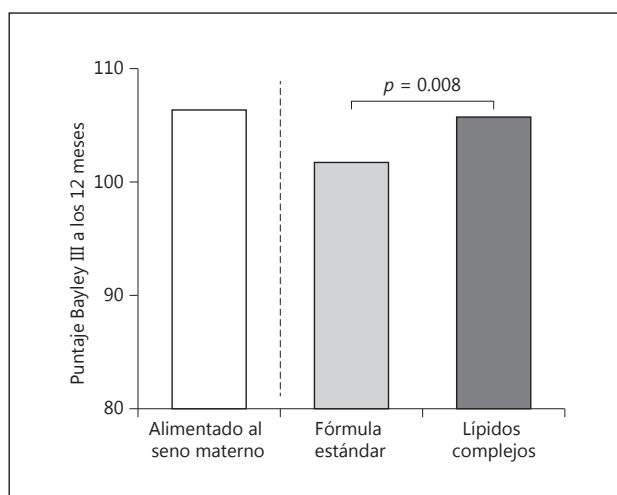


Figura 4. Los lactantes alimentados con una fórmula de aceite vegetal con una preparación de glóbulo de grasa de leche de bovino con lípidos complejos y proteínas bioactivas presentaron resultados cognitivos mejorados a la edad de 1 año, en comparación con los alimentados con la fórmula estándar, y fueron más similares a los resultados de pruebas en el grupo de referencia alimentados al seno materno. Tomado de datos de Timby y colaboradores [16].

en la transmisión de señales y reconocimiento celular [2, 3]. Los gangliósidos contribuyen con 10% de los lípidos cerebrales con altas concentraciones en la corteza cerebral.

Cada vez se le da más atención a la importancia biológica de la MFGM después de que varios estudios comparativos informaron de beneficios de adicionar la MFGM de bovino a las fracciones de lípidos complejos de la fórmula infantil con grasa derivada principalmente proveniente de aceite vegetal. En un estudio sobre la fórmula enriquecida con esfingomiolina en lac-

tantes prematuros se informó de beneficios neuroconductuales [11]. En un estudio pequeño en Indonesia, se observó que la adición de la fracción de lípidos de leche de bovino enriquecida con gangliósidos mejoró el IQ de la coordinación mano y ojo, el IQ de desempeño y el IQ total, evaluado con la *Griffiths Mental Developmental Scale* a la edad de 24 semanas [12].

En otro estudio en el que se proporcionó una fórmula de leche con adición de una preparación similar durante 12 semanas en el que participaron 450 lactantes de 8 a 24 meses de edad, en la India, se informó que no existió diferencia para el rotavirus ni para diarrea por toda causa. En un estudio grande en el que se incluyó a 500 lactantes peruanos, la fórmula complementada con MFGM no afectó la incidencia, pero redujo la prevalencia longitudinal de la diarrea [13]. En un estudio más grande que incluyó a más de 250 niños de 2.5 a 6 años en Bélgica, se informó que una preparación láctea enriquecida con una fracción de lípidos rica en fosfolípidos dio como resultado un menor número de días y menor puntaje de los padres en cuanto a problemas internos, externos y conductuales totales [14]. Otro estudio más, en Suecia, que incluyó a 160 lactantes alimentados con fórmula, así como un grupo de referencia alimentado al seno materno, evaluó los efectos de la adición de MFGM bovina, junto con una fórmula con reducción del contenido de energía y proteína. El grupo de MFGM logró puntajes de cognición más altos en la prueba de Bayley a la edad de 1 año (Figura 4) y mostró una incidencia mucho menor de otitis media aguda, así como menor uso de fármacos antipiréticos [15, 16]. Estas observaciones llevan a la conclusión de que la MFGM y/o los lípidos complejos proporcionados con la fracción MFGM desempeñan papeles biológicos importantes para el desarrollo de las funciones nerviosas e inmunitarias.

Colesterol

Los lípidos del glóbulo de grasa de leche proporcionan también cantidades considerables de colesterol libre y esterificado, lo que da como resultado un contenido de colesterol total de 90 a 150 mg/L en la leche materna, en contraste con la típica fórmula infantil con sólo 0 a 4 mg/L. el colesterol es un tabique indispensable para la construcción de todas las membranas celulares y se incorpora en cantidades considerables en la mielina en el sistema nervioso durante el periodo de crecimiento cerebral rápido, y sirve como el sustrato para la síntesis de los ácidos biliares, lipoproteínas, vitamina D, hormonas y oxisteroles que modulan la homeostasis del colesterol, lípidos y glucosa [3, 9, 17-19]. La provisión de colesterol con la alimentación al seno materno se relaciona con concentraciones plasmáticas más altas de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad en los lactantes alimentados al seno materno en comparación con los alimentados con fórmula [20]. Es muy probable que la provisión de colesterol preformado sea la causa de la velocidad de síntesis 3 veces menor de colesterol endógeno en los lactantes alimentados al seno materno en comparación con los alimentados con fórmula, ya que la velocidad de síntesis está relacionada inversamente con el suministro diario de colesterol en mg/kg de peso corporal [21]. En los lechones alimentados con fórmula, el suministro de colesterol dietético disminuyó la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, la enzima reguladora de la velocidad de síntesis para el colesterol endógeno [22]. En los lactantes de 4 meses de edad, la velocidad de síntesis de colesterol endógeno también parece estar regulada por el suministro del colesterol dietético. Los lactantes alimentados al seno materno con una ingesta alta de colesterol y baja de fitoestrógenos tuvieron la velocidad de síntesis fraccionada más baja, mientras que los lactantes que recibieron fórmula con base en leche de vaca con colesterol bajo y bajo contenido de fitoestrógenos tuvieron una velocidad intermedia, y los lactantes alimentados con fórmula con base en soya sin colesterol y alto en fitoestrógenos tuvieron la velocidad de síntesis más alta [23]. Cuando se agrega colesterol a la fórmula infantil con base en soya, la velocidad de síntesis cambia a resultados similares a los de los lactantes alimentados con fórmula con base en leche de vaca, lo cual nos lleva a la conclusión de que la cantidad de suministro de colesterol dietético regula la síntesis de colesterol en los lactantes. En varios estudios se informó de los efectos duraderos, de la alimentación temprana sobre las concentraciones de colesterol posteriores a los que se revisaron en metanálisis. Se encontró una disminución más bien ligera del colesterol total y del de lipoproteína de baja densidad en adultos que habían sido alimentados al seno materno en la infancia, en comparación con las personas alimentadas previamente con fórmula, el efecto fue mayor en los de alimentación al seno materno exclusiva en comparación con alimentación parcial con leche materna [24, 25]. Se propuso que si 30% de los lactantes se alimentan exclu-

sivamente al seno materno, y esto resultara en reducción en el colesterol sanguíneo en la edad adulta de 0.15 mmol/L, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población se reduciría hasta en 5% [25]. Sin embargo, Ip y colaboradores [26], observaron que el análisis que refirió reducción de las concentraciones de los lípidos séricos en adultos previamente alimentados al seno materno no segregó los datos según el género y no analizó explícitamente los posibles factores de confusión; ellos concluyeron que en vista de la limitada calidad metodológica del metanálisis, no es posible determinar de manera correcta la relación entre la alimentación con leche materna y las concentraciones de colesterol en el adulto. Los metanálisis de datos disponibles no permiten conclusiones definitivas con respecto a la relación entre la alimentación al seno materno y la mortalidad por toda causa con enfermedades cardiovasculares en la vida adulta, aunque los límites de confianza alrededor de los cálculos puntuales y los observados de la heterogeneidad entre estudios no descartan el potencial benéfico ni los efectos cardiovasculares adversos de la alimentación al seno materno [26, 27]. Por lo tanto, parece particularmente promisorio evaluar, en estudios comparativos con asignación aleatoria, los efectos a corto y largo plazos de la adición de preparaciones de colesterol con una buena biodisponibilidad, a la fórmula infantil, lo cual tal vez daría más luz sobre la posible importancia biológica de un suministro dietético de colesterol en la infancia.

Ácidos grasos proporcionados con los lípidos de la leche

Los triacilglicerolos contribuyen entre 98 y 99% de la grasa de la leche materna. Las propiedades de los triglicéridos de la leche están mucho más influenciadas por su composición de ácidos grasos. Los lípidos de la leche de las mujeres europeas hoy en día contienen típicamente 35 a 40% de ácidos grasos saturados, 45 a 50% de ácidos grasos monoinsaturados y aproximadamente 15% de PUFA (Cuadro 2). El ácido palmítico saturado (C16:0) proporciona aproximadamente 25% de todos los ácidos grasos de la leche y, por tanto, la mayor parte del contenido de ácido graso saturado total. Alrededor de 70% del ácido palmítico de la leche materna está esterificado en la posición media (posición sn-2) de los triacilglicerolos lo cual facilita su absorción. Durante la digestión intestinal, las lipasas pancreáticas liberan los ácidos grasos en las posiciones sn-1 y sn-2 como ácidos grasos no esterificados. Estos ácidos grasos no esterificados se absorben bien si son insaturados y por ello más hidrosolubles. En contraste, los ácidos grasos saturados de cadena larga que se liberan, como el ácido palmítico son poco solubles en agua y se absorben poco, más bien se fijan al calcio y forman jabones de calcio que se excretan en las heces, con lo que se reduce la absorción tanto de grasa como de calcio. Sin embargo, si el ácido palmítico se esterifica en la posición sn-2, como es el caso predominante en los lípidos de la leche materna,

Cuadro 2. Suministro absoluto de ácidos grasos con la leche materna en mujeres en lactancia a quienes se les hizo seguimiento prospectivo

	Edad			
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Ácidos grasos saturados	7 420.3 (2 425.5)	7 911.4 (2 398.4)	7 344.1 (2 390.0)	4 205.1 (3 107.4)
Ácidos grasos monoinsaturados	8 712.8 (2 998.6)	9 821.8 (3 115.3)	9 238.6 (2 974.8)	5 344.3 (3 953.1)
PUFA	2 851.5 (913.8)	3 278.8 (1 063.0)	3 082.1 (999.4)	1 884.8 (1 454.4)
18:2n-6 (ácido linoleico)	2 407.0 (767.2)	2 764.9 (915.0)	2 635.1 (859.7)	1 619.5 (1 275.4)
20:4n-6 (ácido araquidónico)	95.6 (32.9)	109.6 (38.6)	101.1 (33.1)	58.7 (43.5)
18:3n-3 (ácido α -linolénico)	118.8 (47.7)	144.7 (49.0)	118.8 (39.1)	76.8 (58.2)
20:5n-3 (EPA)	22.7 (9.23)	24.2 (7.90)	20.4 (6.45)	14.1 (10.77)
22:6n-3 (DHA)	48.5 (25.5)	51.3 (20.2)	50.3 (17.1)	32.7 (23.4)
n-3 LC-PUFA	92.3 (42.9)	101.2 (36.8)	95.0 (30.8)	62.2 (44.1)
n-6 LC-PUFA	228.7 (75.4)	256.9 (86.5)	229.7 (72.7)	126.3 (92.2)
n-3 PUFA	215.9 (85.2)	244.1 (81.6)	209.6 (66.1)	138.9 (99.5)
n-6 PUFA	2 635.7 (836.0)	3 021.8 (990.9)	2 865.0 (927.9)	1 745.8 (1 362.9)

Los valores son promedio de mg/día (SD). PUFA, ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*). Modificado de Grote y colaboradores [4].

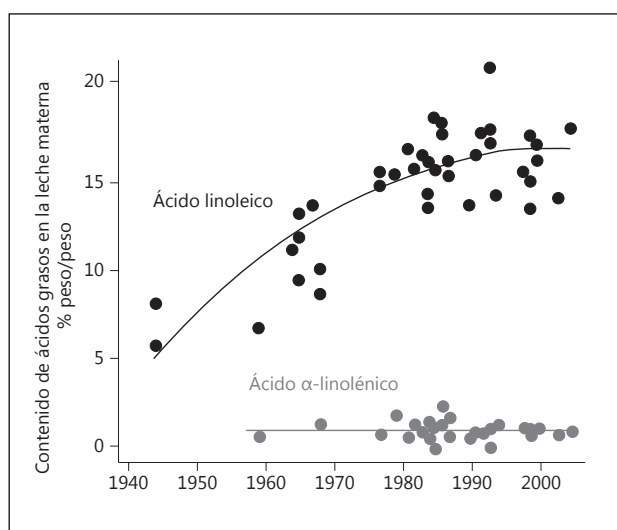


Figura 5. Evolución del contenido de ácido linoleico y α -linolénico en la leche materna madura en EUA, a lo largo del tiempo. Dibujado a partir de los datos de Ailhaud y colaboradores [29].

la lipólisis pancreática da un palmitoil-monoglicerol el cual es hidrosoluble y se absorbe bien, con lo que se reduce la malabsorción de grasa y calcio [28].

El contenido de leche materna del ácido graso monoinsaturado, ácido oleico C18:1n-9) y los PUFA esenciales, ácido linoleico (C18:2n-6) y ácido α -linolénico C18:3n-3), varía con la ingesta dietética materna de estos ácidos grasos. Esto se ilustra por el aumento, de casi al triple, del contenido de ácido linoleico en la leche materna madura en EUA desde mediados de la década de los 1940, junto con el aumento del consumo del aceite vegetal dietético y del ácido linoleico en la población, mientras que

el contenido del ácido α -linolénico ha permanecido más bien constante (Fig.5) [29]. De este modo la proporción promedio de ácido omega-6 linoleico al ácido omega-3 α -linolénico en la leche materna ha aumentado también cerca de tres veces.

Se estudió la transferencia de ácido linoleico a la leche de mujeres en lactancia, utilizando ácidos grasos marcados con isótopo estable. Se proporcionó de manera repetida una dosis oral de 1 mg/kg de peso corporal de ácido linoleico marcado de manera uniforme con C¹³ estable, durante la segunda, sexta y 12ª semanas de lactancia [30]. Antes y varias veces durante un periodo de 5 días después de la ingesta del marcador, se recolectaron las muestras de aliento y leche, se evaluó la producción diaria de leche y se calculó la ingesta de nutrientes mediante protocolos dietéticos prospectivos. Cerca de 3.5 a 4.5% del ácido linoleico ingerido se oxidó a CO₂ y se exhaló en el aliento, sin diferencias significativas entre los puntos temporales estudiados. El ácido linoleico dietético se transfirió con rapidez a la leche, con un enriquecimiento máximo que se alcanzó cerca de 12 horas después de la ingesta (Figura 6). La transferencia del linoleico original o sus metabolitos no cambió durante el curso de la lactancia. Los datos indican que cerca de 30% del ácido linoleico de la leche se deriva en forma directa de la ingesta dietética, mientras que cerca de 70% se origina a partir de las reservas de grasa corporal de la madre. Es tentador especular que esta transferencia, en gran medida indirecta, de linoleico dietético a través de las reservas corporales intermedias, representan un beneficio biológico para el lactante alimentado al seno materno, ya que este mecanismo amortigua la variación de corto plazo del suministro dietético de la madre del ácido graso esencial original y proporciona al lactante con un suministro relativamente estable del ácido graso original. Sin embargo, los cambios a largo plazo en el suministro dietético también

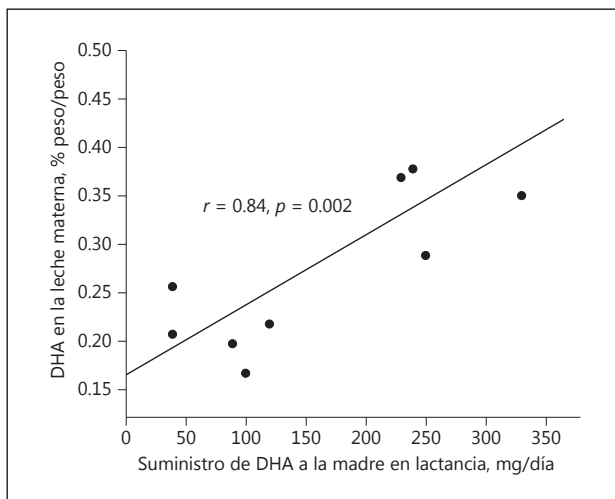


Figura 6. El suministro de DHA a las mujeres en lactancia determina el contenido de DHA en su leche. Dibujado a partir de datos de Fidler y colaboradores [33].

modificarán las reservas de grasa corporal materna y de este modo se explican los cambios importantes observados a lo largo del tiempo (Fig. 5). Sólo cerca de 11% del contenido de metabolito de ácido linoleico, ácido dihomo- γ -linolénico (C20:3n-6), en la leche se origina de la conversión directa endógena del ácido linoleico dietético materno, mientras que sólo 1.2% del ácido araquidónico de la leche (ARA, C20:4n-6) se deriva en forma directa de la ingesta materna de ácido linoleico [30].

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

La provisión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA, *long-chain polyunsaturated fatty acids*) con leche, en particular de ácido omega-6 ARA y ácido omega-3 docosahexaenoico (DHA), ha recibido atención considerable, debido a que muchos de los efectos biológicos de los ácidos grasos esenciales al principio de la vida parecen estar mediados por LC-PUFAs en vez de los ácidos grasos precursores. Brenna y colaboradores [31] realizaron una revisión sistemática de 106 estudios de leche materna en el mundo entero y seleccionaron para incluir sólo estudios que utilizaron métodos modernos de análisis capaces de hacer cálculos precisos del contenido de ácidos grasos, así como criterios relacionados con un informe exhaustivo. El análisis final incluyó 65 estudios con leche de 2 474 mujeres. Los autores encontraron un contenido de ARA en la leche de $0.47 \pm 0.13\%$ (promedio \pm SD, % peso/peso), mientras que el contenido de DHA fue menor con $0.32 \pm 0.22\%$ [31]. Se encontraron contenidos de DHA más altos en la leche de poblaciones costeras y aquellas con consumo regular de alimento marino. La mayor estabilidad en las concentraciones de ARA en la leche con un coeficiente de variación de sólo 29%, en comparación

con el DHA con un coeficiente de variación de 69% parece reflejar un mayor grado de regulación metabólica del contenido de ARA en la leche. Los estudios con isótopo estable nos han llevado a la conclusión de que 90% del ARA de la leche materna no se deriva en forma directa de los lípidos dietéticos absorbidos, sino más bien a partir de las reservas corporales de ARA [32]. En contraste, el suministro de DHA dietético es un determinante clave del contenido de DHA de la leche. Se mostró que la ingesta dietética de DHA se correlaciona en forma lineal con el DHA de la leche (Figura 6) [33]. Las mujeres en lactancia necesitan lograr una ingesta diaria de DHA de por lo menos 200 mg, para proporcionar leche con un contenido de DHA de por lo menos 0.3%, que es lo que se requiere para que un lactante alimentado por completo al seno materno, obtenga el suministro diario de cerca de 100 mg de DHA/día, cantidad que se considera deseable para satisfacer las necesidades metabólicas [34]. Dado que la regulación del contenido de ARA y DHA en la leche materna difiere, el DHA y ARA de la leche no se correlacionan de forma cercana ($r = 0.25$, $p = 0.02$) [31], y la proporción ARA/DHA no es constante. Sigue siendo controvertido si tiene una mayor relevancia, la proporción ARA a DHA en la leche o más bien las cantidades de DHA y de ARA suministradas, para los efectos biológicos en el lactante. Un suministro balanceado tanto de ARA como de DHA parece ser relevante para la incorporación adecuada de ARA y DHA en el cerebro en crecimiento [35].

En vista de la acumulación importante de ARA y DHA en el cerebro en crecimiento y la amplia evidencia experimental del impacto de los LC-PUFA sobre la función de la membrana, se tiene un gran interés en la formación de eicosanoide y docosanoide y la regulación resultante de los procesos fisiológicos, así como el desarrollo y función de los tejidos nervioso e inmunitario, además del impacto de la provisión de LC-PUFA con la leche materna y la fórmula infantil.

Se ha mostrado que la provisión de DHA aumenta el desarrollo temprano de la agudeza visual. La *European Food Safety Authority* (EFSA) concluyó que se ha establecido una relación causa-efecto entre la ingesta de fórmula infantil y de seguimiento, complementada con DHA, en niveles cercanos a 0.3% de ácidos grasos totales y la función visual a los 12 meses, en lactantes alimentados con fórmula, nacidos de término, desde el nacimiento hasta los 12 meses, así como en los lactantes alimentados al seno materno después del destete hasta los 12 meses [36]. Sin embargo, sigue existiendo cierta controversia con respecto a los efectos del suministro de LC-PUFA preformado en el neurodesarrollo de lactantes de término sanos. Por ejemplo, los autores de un metanálisis sobre estudios con asignación aleatoria que evaluaron la fórmula infantil con LC-PUFA, en comparación con la fórmula sin LC-PUFA, concluyeron que, aunque algunos estudios mostraron un beneficio significativo, en general

no se detectó un efecto importante.[37,38] Los autores observaron la limitación de sus conclusiones debido a un alto grado de heterogeneidad de los estudios incluidos, lo cual dio como resultado intervenciones muy diferentes con una variedad importante de criterios de valoración y estrategias de evaluación de resultados muy diferentes. Es importante que, los estudios incluidos no se ajustaron para la variación genética de mayor impacto en la modulación de la variación de la velocidad de síntesis endógena de los LC-PUFA y criterios de valoración clínicos relacionados, en particular las variaciones en el conjunto de genes de *Fatty Acid Desaturase (FADS)* [39, 40]. La falta de ajuste, para este importante factor de confusión en la modulación, en los estudios incluidos, reduce de manera considerable la sensibilidad para detectar los efectos de los LC-PUFA dietéticos. También es difícil de interpretar la comparación, de los lactantes alimentados al seno materno con LC-PUFA preformado, con los lactantes alimentados con fórmula sin LC-PUFA, en los estudios de observación, porque el suministro de LC-PUFA en la leche materna y en particular el suministro de DHA están relacionados estrechamente con diferentes elecciones dietéticas y de estilo de vida, que incluyen el tabaquismo materno y el estado socioeconómico de los padres, todo lo cual influye también en los resultados del desarrollo neural.

Se ofrecen más conocimientos sobre los efectos de PUFA al considerar la interacción de la alimentación al seno materno, la cual siempre suministra LC-PUFA preformado y la variación genética en el conjunto de genes *FADS* que pronostica las actividades enzimáticas de las desaturasas 1 y 2 de ácido graso. Las variantes genéticas del conjunto de genes *FADS* tienen un impacto importante sobre la composición de ácidos grasos en la sangre, tejidos y leche materna [39-41]. Se evaluaron los polimorfismos de nucleótido único en los genes *FADS*, junto con la composición de ácidos grasos de la leche materna, en 722 madres en lactancia que participaron en el estudio prospectivo Ulm Birth Cohort tanto a los 1.5 meses después del nacimiento del lactante, como a los 6 meses posparto en un subgrupo de 463 madres que seguían amamantando en ese momento [42]. Se encontró que, en ambos puntos temporales existían relaciones significativas del genotipo *FADS* con el contenido de ARA y la proporción de ARA a ácido dihomo- γ -linoléico, lo que indica que los genotipos *FADS* de las madres tienen un impacto en la formación de LC-PUFA proporcionado con la leche materna [42]. Se mostró también que la variación de los genotipos *FADS* modula la interacción de la alimentación al seno materno y el desarrollo cognitivo. Se realizó genotipado para la variante rs174575 en el gen *FADS2* de 5 934 niños que participaron en el estudio ALSPAC en quienes se realizaron pruebas de IQ a la edad de 8 años [43]. En línea con otros estudios de observación, los niños alimentados al seno materno tuvieron puntajes más altos que los alimentados con fórmula,

pero el impacto relativo del suministro de nutrientes de la leche materna, y los factores de confusión relacionados con estos datos de observación, no son fáciles de descifrar a partir de datos de observación solos. Las inferencias causales, sobre el papel del suministro de LC-PUFA en la leche materna, se obtienen a partir del hecho de que el efecto benéfico de la alimentación al seno materno fue mucho más pronunciado, con una ventaja agregada de alrededor de 4.5 puntos de IQ, en el grupo de niños con un genotipo que pronosticaba una capacidad baja de síntesis de LC-PUFA [43]. La replicación de estos hallazgos se publicó con el análisis de datos provenientes de dos estudios españoles de cohorte de nacimiento [44]. En vista de que se considera que el genotipo se distribuye en la población al azar (“distribución aleatoria Mendeliana”) y sin relación con la decisión de los padres de alimentar al seno materno y a otros factores pronóstico del IQ en la edad escolar relacionados con el estilo de vida, estos datos proporcionan evidencia poderosa para la causalidad entre el suministro temprano de LC-PUFA y el estado durante el periodo de amamantamiento y los logros de IQ posteriores.

La relevancia del suministro de LC-PUFA para el neurodesarrollo del niño se demostró también en un estudio clínico con asignación aleatoria en el que se incluyó a 119 mujeres de Texas en lactancia [45]. Se asignó a las mujeres a recibir cápsulas idénticas que contenían aceite de algas con alto contenido de DHA que proporcionaba aproximadamente 200 mg diarios de DHA o un aceite vegetal sin DHA desde el parto hasta 4 meses después del nacimiento. La provisión de DHA a la madre aumentó el DHA en la leche 70% y en los fosfolípidos del suero del lactante cerca de 20% [45]. A la edad de 30 meses, el desarrollo psicomotor del niño fue significativamente mejor si las madres habían recibido DHA adicional durante los primeros 4 meses de alimentación al seno materno. A la edad de 5 años, no existieron diferencias en la función visual, pero los niños cuyas madres habían recibido el DHA adicional tuvieron un mucho mejor desempeño en la *Sustained Attention Subscale* de la *Leiter International Performance Scale* (46.5 ± 8.9 vs. 41.9 ± 9.3 , $p < 0.008$). Estos resultados apoyan la conclusión de que el suministro de DHA durante la infancia temprana es importante para aspectos específicos de neurodesarrollo.

La distribución aleatoria Mendeliana proporcionó también apoyo fuerte para la conclusión de que el suministro de LC-PUFA con la alimentación al seno materno se vincula causalmente con la protección contra la manifestación posterior de asma bronquial. Muchos estudios han informado sobre un efecto protector de la alimentación al seno materno sobre el desarrollo de asma, aunque los resultados no son consistentes [26]. Se evaluó la influencia de los polimorfismos del conjunto de genes *FADS1 FADS2* acerca de la relación entre la alimentación al seno materno y el asma en 2 245 niños que participaron en dos estudios alemanes de cohorte prospectiva

de nacimiento, los estudios GINI y LISA [46]. Se utilizó el modelo de regresión logística para analizar la relación entre la alimentación exclusiva al seno materno y la ocurrencia del asma diagnosticada por un médico a la edad de 10 años, estratificados por genotipo. En el análisis estratificado, los portadores homocigóticos y heterocigóticos del alelo menor que muestra actividad baja de la síntesis de LC-PUFA tuvieron un menor riesgo de asma posterior si se alimentaban al seno materno durante 3 o 4 meses y por ello recibieron LC-PUFA preformada, que compensa la síntesis baja endógena (cociente de probabilidad ajustado entre 0.37 [IC 95%: 0.18 – 0.80] y 0.42 [IC 95%: 0.20 – 0.88]. Los términos de interacción de la alimentación al seno materno con el genotipo fueron significativos y variaron desde -1.17 ($p = 0.015$) hasta -1.33 ($p = 0.0066$). De manera similar, los portadores homocigóticos y heterocigóticos del alelo menor que se alimentaron exclusivamente al seno materno durante 5 o 6 meses después del nacimiento tuvieron un menor riesgo de asma en el análisis estratificado (0.32 [0.18–0.57] a 0.47 [0.27–

0.81]). En contraste, en los portadores homocigóticos del alelo mayor, que pronostica un mayor grado de formación de LC-PUFA endógeno, la leche materna con provisión de LC-PUFA no mostró un efecto significativo en cuanto al desarrollo del asma. Estos resultados del estudio de distribución aleatoria mendeliana demuestran una protección causal duradera de la alimentación al seno materno durante por lo menos 3 meses en contra del asma diagnosticada por un médico hasta la edad escolar en niños con una baja velocidad de síntesis de LC-PUFA y un efecto modulador del estado posnatal del PUFA.

En fechas recientes se realizó una revisión sistemática sobre estudios en humanos sobre los papeles de LC-PUFA y un taller de expertos que revisó la información y desarrolló recomendaciones, con apoyo de la *Early Nutrition Academy* [34]. Se concluyó que las mujeres que amamantan deben recibir ≥ 200 mg de DHA/día para lograr un contenido de DHA en la leche materna de por lo menos $\sim 0.3\%$ de ácidos grasos. La fórmula infantil para lactantes de término debe contener DHA y ARA para proporcionar 100 mg DHA/día y 140 mg ARA/día y debe continuarse con un suministro de 100 mg de DHA/día durante la segunda mitad de la infancia. No se proporcionó un consejo cuantitativo sobre las concentraciones de ARA en la fórmula de seguimiento que se da después de la introducción de alimentación complementaria debido a la falta de datos suficientes y una variación considerable en las cantidades de ARA proporcionadas con los alimentos complementarios.

¿La composición de la leche materna debe guiar la composición de LC-PUFA de la fórmula infantil?

Con respecto a la fórmula infantil y la de seguimiento, la revisión reciente de la legislación europea que entró en vigencia en 2016 estipula que todas las fórmulas infantiles y de seguimiento deben contener entre 20 y 50 mg de DHA/100 kcal (aproximadamente 0.5 a 1% de ácidos grasos), mientras que la fórmula sin contenido de DHA no se permitirá en el mercado de la Unión Europea una vez que se implemente la legislación [47]. Para sorpresa de muchos pediatras y expertos en el campo, no se definió ningún requerimiento para un contenido mínimo de ARA en la fórmula infantil. Este reglamento legal se basa en el consejo proporcionado por la *European Food Safety Authority* que revisó una variedad de aspectos y nutrientes, que incluyen LC-PUFA, DHA y ARA. En el primer informe de requerimiento de nutrientes e ingestas dietéticas

de lactantes y niños pequeños publicado en 2013, se definieron como ingestas adecuadas de LC-PUFA como 100 mg DHA/día y 140 mg ARA/día, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, mientras que se consideró que 100 mg

Se ha criticado mucho el consejo de proporcionar desde el nacimiento fórmula infantil que suministra DHA, pero sin ARA

DHA/día era adecuado desde los 6 hasta los 24 meses.[48] Estas conclusiones están en línea con muchos informes científicos, que incluyen las recomendaciones recientes del grupo de expertos apoyado por la *Early Nutrition Academy* que están basadas en una revisión sistemática de la evidencia científica disponible [34]. En contraste, el informe posterior publicado por EFSA sobre los requerimientos de composición de la fórmula infantil y de seguimiento aconsejó que todas las fórmulas infantiles y de seguimiento debían contener cantidades relativamente altas de DHA con 20 a 50 mg/100 kcal, pero sin la necesidad de proporcionar ARA preformada [49]. Esta concentración de DHA estipulada por EFSA y la nueva legislación europea es mucho mayor que la de 0.2 a 0.3% de DHA que se encuentra en la mayoría de las fórmulas enriquecidas con LC-PUFA para lactantes de término que se encuentran en el mercado alrededor del mundo, la cual por lo general contiene también ARA preformada en concentraciones iguales a, o a menudo 2 veces mayores que el contenido de DHA. La inclusión obligatoria propuesta de DHA en todas las fórmulas infantiles y de seguimiento es bienvenida por muchos científicos y pediatras en vista de las indicaciones para efectos benéficos [34], aunque el consejo de proporcionar la fórmula infantil que suministra DHA pero no ARA desde el nacimiento, se ha criticado mucho [50]. Durante el embarazo y la infancia, se depositan en relativamente grandes cantidades en los tejidos humanos, que incluyen el cerebro, tanto DHA como ARA [51, 52]. La acumulación fetal tanto de DHA como de ARA durante el embarazo se facilita por su transferencia activa y preferencial materno-fetal placentaria [53]. Las

concentraciones de DHA y ARA en los eritrocitos de las mujeres embarazadas se relacionaron de manera positiva con el IQ de sus hijos en edad escolar [54]. Al nacer, el contenido más alto de DHA y ARA en la sangre del cordón pronosticaba menos problemas conductuales, dificultades emocionales, hiperactividad y déficit de atención a los 10 años de edad [55]. Después del nacimiento, los lactantes alimentados al seno materno siempre reciben tanto DHA como ARA preformadas, por lo general con una provisión mayor de ARA que de DHA [31, 56]. Se han agregado DHA junto con ARA a las fórmulas infantiles desde la década de 1980 en un intento de acercarse al suministro de nutrientes y efecto funcionales logrados con la alimentación con leche materna [57-59]. El *Codex Alimentarius* global estándar sobre los requerimientos de composición para la fórmula infantil estipula la adición opcional de DHA a la fórmula infantil, siempre y cuando el contenido de ARA sea igual o mayor que el contenido de DHA, con lo que se sigue el modelo típico de la composición de la leche materna [60].

En muchos estudios comparativos en lactantes se han evaluado las fórmulas infantiles que proporcionan tanto DHA como ARA [34]. En contraste, la composición propuesta de fórmula para el lactante de término hasta con 1% de DHA y sin ARA es una estrategia nueva que no se ha probado de manera sistemática en cuanto a su idoneidad y seguridad en los lactantes sanos nacidos de término. ARA es un componente esencial de las membranas celulares. La cantidad de ARA incorporada en el desarrollo del cerebro durante la infancia supera el depósito de DHA. Aunque los humanos sintetizan ARA hasta cierto grado a partir del ácido linoleico, los lactantes alimentados con fórmula sin ARA preformado tienden a desarrollar menores concentraciones de ARA en el plasma sanguíneo y los eritrocitos que los lactantes que reciben tanto DHA como ARA [51, 57, 61]. En los lactantes prematuros, la provisión de grandes cantidades de omega-3 LC-PUFA sin un suministro concomitante de ARA se ha relacionado con efectos adversos en el crecimiento [62, 63]. Surgen otras preocupaciones con respecto a los efectos del suministro alto de DHA sin aumentar las ingestas de ARA en los lactantes, debido a los hallazgos de un estudio comparativo con asignación aleatoria que asignó a lactantes de término a una fórmula que proporcionaba LC-PUFA o diferentes concentraciones de 0.32, 0.64, y 0.96% de DHA con la misma concentración de ARA de 0.64% [64]. Los investigadores realizaron pruebas de desarrollo de los niños participantes hasta la edad de 6 años. Se observaron efectos positivos en las pruebas de producción de palabras, tareas de selección de cartas y una prueba de inteligencia con la dosis menor de DHA. Sin embargo, el desempeño de los niños asignados a la dosis alta de DHA de 0.96% pero con una reducción de la proporción de ARA dietético a DHA se atenuó en la *MBCDI Word Production Test* y la *Dimensional Change Card Sort Test* en la concentración más alta de DHA y se atenuó en las dos concentraciones más altas de DHA, en el *Peabody Picture Vocabulary Test* [64]. Así, en contraste con

lo que era de esperarse, un aumento, por arriba de 0.32%, del contenido de DHA en la fórmula, no mejoró, ni siquiera estabilizó los resultados de desarrollo, sino que en realidad tuvieron efectos adversos, los cuales tal vez se deban a la reducción en la proporción de ARA dietética a DHA, dada por las concentraciones más altas de DHA.

Se pusieron a prueba los efectos de las fórmulas equivalentes con contenidos similares de DHA y ARA, sobre el cerebro de mandriles lactantes. Se analizó la composición cerebral en diversas regiones. La fórmula con cerca de 1% de DHA indujo una tendencia a una menor concentración de ARA en la retina y las ocho regiones cerebrales analizadas, con una reducción significativa de los valores de ARA en el globo pálido y el colículo superior, aunque la fórmula contenía 0.64% de ARA. Estas observaciones hacen surgir graves inquietudes de que la fórmula con contenido alto de DHA pero falta de ARA tal vez induzca efectos adversos en la composición cerebral y funciones relacionadas.

Estos hallazgos en los lactantes humanos y primates no humanos ponen en duda la idoneidad y seguridad de los requerimientos de composición estipulados por la nueva legislación europea, es decir, proporcionar una fórmula infantil desde el nacimiento con hasta 1% de ácidos grasos como DHA sin un aumento proporcional en la ingesta de ARA. Por lo general se está de acuerdo en que cualquier cambio importante en la composición de la fórmula infantil debe someterse a una evaluación completa preclínica y clínica de la idoneidad nutricional y seguridad antes de su uso amplio y la introducción al mercado de esa fórmula modificada [65-70]. Por lo tanto, parece que es inadecuado y prematuro comercializar la fórmula para lactantes de término desde el nacimiento con 20 a 50 mg/100 kcal de DHA sin agregar ARA en ausencia de datos que den cuenta de la idoneidad y seguridad proveniente de una evaluación clínica minuciosa de esta estrategia novedosa [50].

***Parece inadecuado y prematuro
comercializar la fórmula para lactantes
de término, desde el nacimiento, con
20 a 50 mg/100 kcal de DHA sin la
adición de ARA***

Conclusión

Además de satisfacer las necesidades de energía y vitaminas esenciales y PUFA, los lípidos de la leche materna proporcionan una mezcla de MFGM, lípidos complejos y compuestos bioactivos que desempeñan papeles biológicos importantes en el lactante alimentado al seno materno, por

ejemplo, con respecto al desarrollo de las funciones nerviosa e inmunitaria. Otros estudios que definen los componentes específicos responsables de tales efectos y los mecanismos subyacentes ayudarían a diseñar las mejores opciones de intervenciones nutricionales. El progreso metodológico en el campo de la metabolómica y lipidómica mediante el uso de cromatografía de líquidos aunada con una espectrometría triple ahora permite determinar perfiles detallados de especies moleculares de lípidos complejos en la leche, así como en volúmenes de muestras en extremo pequeñas de suero o plasma de lactantes (p. ej., 10 mL) con una alta precisión cuantitativa [71-74]. Tales mediciones lipidómicas sirven para proporcionar marcadores de composición tisular [75] y se ha mostrado que están relacionadas con criterios de valoración clínicos importantes en niños y adultos [76-78]. Por lo tanto, es probable que el uso de estos métodos analíticos sofisticados y detallados, si se combinan con estrategias de bioinformática adecuadas, proporcionen la oportunidad de obtener mejor conocimiento de los papeles fisiológicos de los lípidos complejos, al principio de la vida, lo cual provocaría mejorías en las estrategias nutricionales. El progreso en la biotecnología y la tecnología de alimentos ofrece nuevos caminos para preparar los componentes lípidos que imiten más cercanamente el cuerpo de lípidos complejos que se proporciona con la alimentación al seno materno. La exploración cuidadosa y la evaluación del impacto en los lactantes,

a corto y mediano plazo, es posible que llevaría a la implementación de mejorías importantes para la alimentación de los lactantes a quienes no es posible alimentar con leche materna. Existe también la oportunidad de mejorar nuestra comprensión del suministro óptimo de LC-PUFA en la infancia temprana y tardía y en los mecanismos subyacentes y mediadores de sus efectos, p.ej., en el desarrollo neural y conductual, los resultados de salud mediados por inmunidad, como alergia y asma y la función pulmonar.

Agradecimientos

El trabajo del autor recibe apoyo financiero en parte por la *Commission of the European Community, the 7th Framework Programme Early Nutrition (FP7-289346), the Horizon 2020 Research and Innovation Programme DYNHEALTH (No 633595 y el European Research Council Advanced Grant METAGROWTH (ERC-2012-AdG, No. 322605)*. Este manuscrito no refleja necesariamente los puntos de vista de la *Commission* y en ninguna manera anticipa la política futura en esta área.

Declaración

El autor declara que no existe conflicto de interés financiero ni de otro tipo en relación con el contenido de este artículo. La producción de este trabajo recibió apoyo mediante una donación proporcionada por el Nestlé Nutrition Institute.

Referencias

- Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R: Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011;100:1405-1415.
- Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B: Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:8-17.
- Krohn K, Demmelmair H, Koletzko B: Macronutrient requirements for growth: fats and fatty acids; in Duggan C, Watkins JB, Koletzko B, Walker WA (eds): *Nutrition in Pediatrics*, ed 5. Raleigh, People's Medical Publishing House, 2016, in press.
- Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al: Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:250-256.
- Michaelsen KF, Skafté L, Badsberg JH, Jørgensen M: Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:229-239.
- Koletzko B, Rodríguez-Palmero M, Demmelmair H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T: Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 2001;65(suppl):S3-S18.
- Michaelsen KF, Larsen PS, Thomsen BL, Samuelson G: The Copenhagen Cohort Study on Infant Nutrition and Growth: breast-milk intake, human milk macronutrient content, and influencing factors. *Am J Clin Nutr* 1994;59:600-611.
- Keating EM, Curtis BA, Slusher TM: Maternal milk volume and breast milk expression: implications for diet and nutrition in infants; in Zibadi S, Watson RR, Preezy VR (eds): *Handbook of Dietary and Nutritional Aspects of Human Breast Milk*. Wageningen, Wageningen Academic Publishers, 2013, pp 193-213.
- Hernell O, Timby N, Domellof M, Lonnerdal B: Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr* 2016;173(suppl):S60-S65.
- Giuffrida F, Cruz-Hernandez C, Fluck B, Tavazzi I, Thakkar SK, Destailats F, et al: Quantification of phospholipids classes in human milk. *Lipids* 2013;48:1051-1058.
- Tanaka K, Hosozawa M, Kudo N, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, et al: The pilot study: sphingo-
- myelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev* 2013; 35:45-52.
- Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekarwana N: Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev* 2012;88:595-601.
- Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Gujja H, Valencia N, et al: Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:561-568.
- Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer RJ, et al: Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutrition* 2012;28:749-752.
- Timby N, Hernell O, Vaarala O, Melin M, Lonnerdal B, Domellof M: Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:384-389.

16. Timby N, Domellof E, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M: Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:860–868.
17. Mutemberezi V, Guillemot-Legrès O, Muccioli GG: Oxysterols: From cholesterol metabolites to key mediators. *Prog Lipid Res* 2016;64:152–169.
18. Kinney HC, Karthigasan J, Borenshteyn NI, Flax JD, Kirschner DA: Myelination in the developing human brain: biochemical correlates. *Neurochem Res* 1994;19:983–996.
19. Cartocci V, Servadio M, Trezza V, Pallottini V: Can cholesterol metabolism modulation affect brain function and behavior? *J Cell Physiol* 2016;232:281–286.
20. Shamir R, Nganga A, Berkowitz D, Diamond E, Lischinsky S, Lombardo D, et al: Serum levels of bile salt-stimulated lipase and breast feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1289–1294.
21. Wong WW, Hachey DL, Insull W, Opekun AR, Klein PD: Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res* 1993;34:1403–1411.
22. Devlin AM, Innis SM, Shukin R, Rioux MF: Early diet influences hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase and 7 α -hydroxylase mRNA but not low-density lipoprotein receptor mRNA during development. *Metabolism* 1998;47:20–26.
23. Cruz ML, Wong WW, Mimouni F, Hachey DL, Setchell KD, Klein PD, et al: Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res* 1994;35:135–140.
24. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG: Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002;110:597–608.
25. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, et al: Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008;88:305–314.
26. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J: Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(153):1–186.
27. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al: Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112–125.
28. Carnielli VP, Luijendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, et al: Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:553–560.
29. Ailhaud G, Massiera F, Weill P, Legrand P, Alessandri JM, Guesnet P: Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res* 2006;45:203–236.
30. Demmelmair H, Baumheuer M, Koletzko B, Dokoupil K, Kratl G: Metabolism of U13C-labeled linoleic acid in lactating women. *J Lipid Res* 1998;39:1389–1396.
31. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM: Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1457–1464.
32. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A, Rodriguez 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;74:242–247.
33. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B: Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res* 2000;41:1376–1383.
34. 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;65:49–80.
35. Novak EM, Dyer RA, Innis SM: High dietary omega-6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res* 2008;1237:136–145.
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: DHA and ARA and visual development – scientific substantiation of a health claim related to docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) and visual development pursuant to Article14 of Regulation (EC) No 1924/2006[1]. *EFSA J* 2009;9:41:1–14.
37. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH: Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics* 2013;131:e262–e272.
38. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH: Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics* 2012;129:1141–1149.
39. Glaser C, Heinrich J, Koletzko B: Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism* 2010;59:993–999.
40. 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.
41. Lattka E, Illig T, Koletzko B, Heinrich J: Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:64–69.
42. Lattka E, Rzehak P, Szabo E, Jakobik V, Weck M, Weyermann M, et al: Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk docosanoic, tetracosanoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr* 2011;93:382–391.
43. Steer CD, Davey Smith G, Emmett PM, Hibbeln JR, Golding J: FADS2 polymorphisms modify the effect of breastfeeding on child IQ. *PLoS One* 2010;5:e11570.
44. Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR, Guxens M, Torrent M, Mendez M, et al: Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One* 2011;6:e17181.
45. Jensen CL, Maude M, Anderson RE, Heird WC: Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 suppl):292S–95S.
46. Standl M, Sausenthaler S, Lattka E, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE, et al: FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAPlus studies. *Allergy* 2012;67:83–90.
47. 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.
48. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J* 2013;11:3408.
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J* 2014;12:106.
50. Koletzko B, Carlson SE, van Goudoever JB: Should infant formula provide both omega-3 DHA and omega-6 arachidonic acid? *Ann Nutr Metab* 2015;66:137–138.
51. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA: Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189–194.
52. Martinez M: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:S129–S138.
53. Larque E, Ruiz-Palacios M, Koletzko B: Placental regulation of fetal nutrient supply. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:292–297.
54. Steer CD, Lattka E, Koletzko B, Golding J, Hibbeln JR: Maternal fatty acids in pregnancy, FADS polymorphisms, and child intelligence quotient at 8 y of age. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1575–1582.

55. Kohlboeck G, Glaser C, Tiesler C, Demmelmair H, Standl M, Romanos M, et al: Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: results from the LISApus Study. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1592–1599.
56. Demmelmair H, Koletzko B: Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:31–47.
57. Koletzko B, Schmidt E, Bremer HJ, Haug M, Harzer G: Effects of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on the essential fatty acid status of premature infants. *Eur J Pediatr* 1989;148:669–675.
58. Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, Peeples JM, Werkman SH: Effect of vegetable and marine oils in preterm infant formulas on blood arachidonic and docosahexaenoic acids. *J Pediatr* 1992;120:S159–S167.
59. Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA: Erythrocyte fatty acids of term infants fed either breast milk, standard formula, or formula supplemented with long-chain polyunsaturates. *Lipids* 1995;30:941–948.
60. Codex Alimentarius Commission: Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. *Codex Stan 72 – 1981*. Rome, Codex Alimentarius Commission 2007, pp 1–21.
61. Koletzko B, Sauerwald T, Demmelmair H, Herzog M, von Schenck U, Bohles H, et al: Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:326–332.
62. Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Tolley EA: Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1073–1077.
63. Carlson SE, Cooke RJ, Werkman SH, Tolley EA: First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids* 1992;27:901–907.
64. 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;98:403–412.
65. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Infant Formula. Evaluating the Safety of New Ingredients*. Washington, The National Academy Press, 2001.
66. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostini C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, et al: The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:256–258.
67. Koletzko B, Ashwell M, Beck B, Bronner A, Mathioudakis B: Characterisation of infant food modifications in the European Union. *Ann Nutr Metab* 2002;46:231–242.
68. Koletzko B, Szajewska H, Ashwell M, Shamir R, Aggett P, Baerlocher K, et al: Documentation of functional and clinical effects of infant nutrition: setting the scene for COMMENT. *Ann Nutr Metab* 2012;60:222–232.
69. Koletzko B, Shamir R, Ashwell M: Quality and safety aspects of infant nutrition. *Ann Nutr Metab* 2012;60:179–184.
70. European Commission, Scientific Committee on Food; Koletzko B, Saris WH, Flynn A, Palou A, Wal JM, et al: Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Brussels, European Commission, 2003.
71. Uhl O, Hellmuth C, Demmelmair H, Zhou SJ, Makrides M, Prosser C, et al: Dietary effects on plasma glycerophospholipids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:367–372.
72. Uhl O, Glaser C, Demmelmair H, Koletzko B: Reversed phase LC/MS/MS method for targeted quantification of glycerophospholipid molecular species in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 3556–3564.
73. Hellmuth C, Uhl O, Segura-Moreno M, Demmelmair H, Koletzko B: Determination of acylglycerols from biological samples with chromatography-based methods. *J Sep Sci* 2011; 34:3470–3483.
74. Hellmuth C, Weber M, Koletzko B, Peissner W: Nonesterified fatty acid determination for functional lipidomics: comprehensive ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantitation, qualification, and parameter prediction. *Anal Chem* 2012;84:1483–1490.
75. Hellmuth C, Demmelmair H, Schmitt I, Peissner W, Bluhner M, Koletzko B: Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLoS One* 2013;8:e74927.
76. Rauschert S, Uhl O, Koletzko B, Kirchberg F, Mori TA, Huang RC, et al: Lipidomics reveals associations of phospholipids with obesity and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:871–879.
77. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Hellmuth C, Harder U, et al: Changes in the serum metabolite profile in obese children with weight loss. *Eur J Nutr* 2015;54:173–181.
78. Rzehak P, Hellmuth C, Uhl O, Kirchberg FF, Peissner W, Harder U, et al: Rapid growth and childhood obesity are strongly associated with LysoPC(14:0). *Ann Nutr Metab* 2014;64: 294–303.
79. Khan S, Hepworth AR, Prime DK, Lai CT, Trengove NJ, Hartmann PE: Variation in fat, lactose, and protein composition in breast milk over 24 hours: associations with infant feeding patterns. *J Hum Lact* 2013;29:81–89.