



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
La Plata | Buenos Aires | Argentina

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE POSTGRADO**

INSTITUTO DE DESARROLLO E  
INVESTIGACIONES PEDIÁTRICAS (IDIP)  
“DR. FERNANDO E VITERI”

Hospital Sor María Ludovica / La Plata

Ministerio de Salud - Comisión de Investigaciones Científicas /  
Provincia de Buenos Aires

---

**MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA**

**1era Cohorte**

*Director Dr. Horacio F. González*

**Producción Científica: Tesis**

**Director de la Tesis:** Dr. Horacio F. González

**Tesista:** Bqca. Silvana B Visentin

***“Perfil de ácidos grasos en membrana de glóbulo rojo y leche de madres en período de lactancia. Relación con el perfil de ácidos grasos de membrana de glóbulo rojo del lactante”***

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>9</b>
<b>A) LÍPIDOS</b> .....	<b>9</b>
A-1) Digestión y Transporte.....	<b>10</b>
<b>B) ÁCIDOS GRASOS</b> .....	<b>12</b>
B-1) Ácidos Grasos Esenciales.....	<b>13</b>
B-2) Ácidos Grasos Poliinsaturados.....	<b>15</b>
B-2.1) DHA.....	<b>18</b>
B-2.2) ARA.....	<b>21</b>
B-3) Ácidos Grasos Saturados.....	<b>23</b>
B-3.1) Síntesis.....	<b>23</b>
B-3.2) Ácido Palmítico.....	<b>24</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>28</b>
<b>OBJETIVO ESPECÍFICO</b> .....	<b>28</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>28</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>29</b>
➤ Tipo de Estudio.....	<b>29</b>
➤ Criterios de Inclusión y Exclusión.....	<b>29</b>
➤ Tamaño Muestral.....	<b>29</b>
➤ Aspectos Éticos.....	<b>29</b>
➤ Técnicas e Instrumentos de Recolección.....	<b>30</b>
• Estado Nutricional Antropométrico.....	<b>30</b>
• Determinaciones Bioquímicas.....	<b>31</b>
• Consumo Alimentario de las Madres.....	<b>31</b>
• Necesidades Básicas Insatisfechas.....	<b>32</b>
• Análisis Estadístico.....	<b>32</b>

<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>51</b>

#### **LISTADO DE FIGURAS**

<b>Fig.1 = Digestión de las grasas.....</b>	<b>11</b>
<b>Fig.2 = Elongación y Desaturación de ácidos grasos esenciales.....</b>	<b>14</b>
<b>Fig.3 = Forma tridimensional de la molécula del DHA.....</b>	<b>19</b>
<b>Fig.4 = Modificación de una proteína por palmitoilación .....</b>	<b>24</b>

#### **LISTADO DE TABLAS**

<b>Tabla 1 = Características antropométricas y socioeconómicas de las madres estudiadas.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 2 = Características antropométricas de los lactantes a los 3 meses.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 3 = Composición porcentual de ácidos grasos en membrana de glóbulo rojo de madres y lactantes.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 4 = Composición porcentual de ácidos grasos en la leche materna.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 5 = Ingesta de grasas en la dieta.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabla 6 = Correlaciones entre AG de MGR del lactante y leche materna.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabla 7 = Correlaciones entre los AG de la MGR materna y los AG de la leche.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 8 = Correlaciones entre AG de MGR del lactante y los de MGR materno.....</b>	<b>41</b>

#### **LISTADO DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1=Correlación entre <math>\omega</math>-6/<math>\omega</math>-3 de las leches y <math>\omega</math>6/<math>\omega</math>3 de la MGR materna.....</b>	<b>42</b>
---	-----------

#### **LISTADO DE ANEXOS**

<b>Anexo 1 = Correlaciones.....</b>	<b>49</b>
<b>Anexo 2 = p-valores.....</b>	<b>50</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La leche materna es el alimento ideal para el lactante. La distribución porcentual de los lípidos en la leche humana depende de la dieta. Los ácidos grasos poliinsaturados son sustratos importantes en la neurogénesis del lactante. **Objetivo:** Relacionar el perfil de ácidos grasos (AG) en membrana del glóbulo rojo (MGR) y leche de madres en período de lactancia (MPL), con el perfil de AG de membrana del glóbulo rojo de lactantes con lactancia materna exclusiva. Evaluar el consumo de grasas de las madres.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, analítico de corte transversal. Se analizaron muestras de leche y sangre de madres adultas; y sangre de sus lactantes, obtenidas a los 90 días pos-parto, durante el período 2016-19. Se determinó el porcentaje de AG por Cromatografía Gaseosa. Se realizó una encuesta de frecuencia de consumo de alimentosb precursores y fuente de ácidos grasos. **Resultados:** Se estudiaron 45 MGR mamá-bebé y 45 leches donadas por las mismas madres, que ofrecían lactancia materna exclusiva. Se halló un bajo porcentaje de ácido docosahexaenoico (DHA) [0,14 (0,12;0,2)] en las leches de las madres estudiadas, en concordancia con el bajo consumo de alimentos fuente de DHA. Se encontró una tendencia estadística positiva en la correlación ( $r=0,28$ ;  $p=0,066$ ) entre el DHA de la leche y el DHA de la MGR de la madre. También se halló una correlación positiva significativa entre el DHA de la leche y el DHA de la MGR del lactante. Cuando las leches presentaron un porcentaje de DHA mayor o igual a 0,20%, los lactantes tuvieron un aumento significativo del DHA en su MGR. **Conclusión:** Confirmamos que el consumo de AG de la dieta se relaciona con la distribución porcentual de AG en la MGR de la madre y la composición lipídica de la leche materna. El bajo consumo de alimentos fuente de DHA y la no suplementación resultaron en un bajo porcentaje de  $\omega$ -3 en leche y MGR maternos. El aumento del porcentaje de DHA en la leche materna por sobre el 0,20% produjo un aumento significativo en el mismo AG correspondiente a la MGR del lactante.

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos treinta años el estudio de los lípidos ha tomado relevada importancia, por ser constituyentes de las estructuras de las membranas celulares, hormonas y sales biliares; por cumplir funciones metabólicas de reserva, energéticas y regulación de la expresión génica en los mamíferos (1).

Tradicionalmente los lípidos fueron considerados fuente de energía en el requerimiento dietario de los lactantes; hoy se sabe que además juegan un rol destacado durante el desarrollo cerebral. Aproximadamente el 50% a 60 % del peso seco cerebral es lípido, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) no disponibles para el metabolismo energético (2,3).

Los ácidos grasos, saturados e insaturados, son las estructuras con mayor relevancia dentro de los lípidos, forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. Desde la fecundación, los AGPI participan de la neurogénesis, migración neuronal, gliogénesis, sinaptogénesis y mielinización. Las membranas de los sinaptosomas y de las mitocondrias neuronales son las que presentan mayor proporción de ácido docosahexaenoico (DHA) (4).

Durante la gestación el DHA y el ácido araquidónico (ARA) son depositados en la retina, cerebro (5, 6, 7) y sistema nervioso central (8). Se sugiere, que aproximadamente 67 mg de ácidos grasos Omega 3 ( $\omega$ -3) se acumulan, por día, en el tejido del feto durante el tercer trimestre de gestación (8).

En los primeros meses después del nacimiento, el DHA se incrementa en forma sustancial y constituye entre el 25% y el 60% de los fosfolípidos de estos tejidos (9).

En el cerebro, el DHA se acumula preferentemente en conos de crecimiento, sinaptosomas, astrositos, mielina, membranas microsomales y mitocondriales. (10) Si bien es fundamental el equilibrio de todos los nutrientes, algunos de ellos están directamente involucrados y tienen mayor impacto en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (11), como es el caso de los AGPICL, DHA y ARA (4) y el ácido palmítico (ácido graso saturado de 16 carbonos) (12).

La leche materna es reconocida como el alimento de excelencia para los lactantes. La grasa es un componente crítico de la leche materna, que proporciona energía y, lo que es más importante, nutrientes claves para el desarrollo del sistema nervioso central, que el lactante no puede sintetizar de novo. La producción de leche materna es independiente del estado nutricional de las madres. Sin embargo, la concentración de algunos nutrientes, específicamente Vitaminas A, B1, B2, B3, B6, B12, D, iodo y ácidos grasos, en la leche humana, están influenciados por la ingesta y el estado nutricional materno en estos nutrientes. Los AGPICL son un claro ejemplo de las variaciones en la leche materna en diferentes culturas y hábitos alimentarios (13). Los niveles tisulares de ácidos grasos en una mujer durante el embarazo y la lactancia están directamente relacionados con su dieta, su capacidad de reserva y la utilización metabólica de los ácidos grasos (síntesis, oxidación, transporte, etc.). Por lo tanto, la dieta y el metabolismo de los ácidos grasos de las mujeres durante el embarazo y la lactancia tienen un papel relevante en la determinación de los niveles de AGPICL presentes en los eritrocitos y la leche materna. La disponibilidad de AGPICL para el lactante está directamente relacionada con la transferencia de estos ácidos grasos de la madre a su

descendencia, primero a través de la placenta (vida intrauterina) y luego a través de la lactancia. Con respecto al ARA y DHA, su disponibilidad dependerá de la ingesta de alimentos que proporcionen estos ácidos grasos y / o de la capacidad de la madre para formar estos ácidos grasos a partir de su precursor metabólico (14).

Si bien las concentraciones de DHA y ARA en la leche materna dependen de la incorporación de los mismos a partir de la dieta materna o de la biosíntesis a partir de sus precursores, el DHA es el más ligado al consumo. La respuesta a la ingesta de ARA en la dieta materna es menos predecible que la del DHA. La mayor concentración de ARA en la leche no proviene de la conversión de la dieta sino de las reservas maternas (15,16).

Estudios realizados con trazadores de isótopos estables han encontrado que solo entre el 1% - 4% de ácido alfa linolénico ( $\alpha$  LNL), proveniente de la dieta, se convierte en DHA. Aunque se informa que la conversión de  $\alpha$  LNL a DHA aumenta durante el embarazo, no se encontró que la suplementación materna con  $\alpha$  LNL durante el embarazo sea efectiva para aumentar la concentración de DHA en sangre en mujeres embarazadas o sus recién nacidos. Suponiendo que solo una pequeña cantidad de AGPICL  $\omega$ -3 puede sintetizarse a partir del precursor dietario, algunas mujeres, necesitan una fuente dietética de AGPICL  $\omega$ -3 durante el embarazo y la lactancia para satisfacer los requisitos maternos y del lactante (17).

La Asociación Dietética Americana (ADA) y los Dietistas de Canadá (18) recomiendan al menos 500 mg /día de AGPICL para todos los adultos sanos, incluyendo embarazadas y mujeres en período de lactancia. La Comisión Europea

y la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) recomiendan que las mujeres embarazadas y lactantes consuman un mínimo de 200 mg de DHA por día (4,19). Estas recomendaciones proporcionarían un contenido de al menos 0,3% de DHA en la leche materna, cantidad mínima necesaria para que un lactante, con lactancia materna exclusiva, obtenga su suplementación de 100 mg DHA/día, considerada como “deseable” para cubrir sus necesidades metabólicas (20).

Por lo tanto, una dieta saludable durante la lactancia asegura un adecuado estado nutricional materno y una óptima concentración de ácidos grasos en la leche humana, necesarios para el desarrollo del lactante (21).

Así entonces nos preguntamos, si podría relacionarse, en las madres que se atienden en el sistema público de salud, el perfil de ácidos grasos poliinsaturados de su membrana del glóbulo rojo con el de su leche; y el perfil de ácidos grasos poliinsaturados de su leche con el de la membrana del glóbulo rojo del lactante que la consume.



## MARCO TEÓRICO

### A) LÍPIDOS

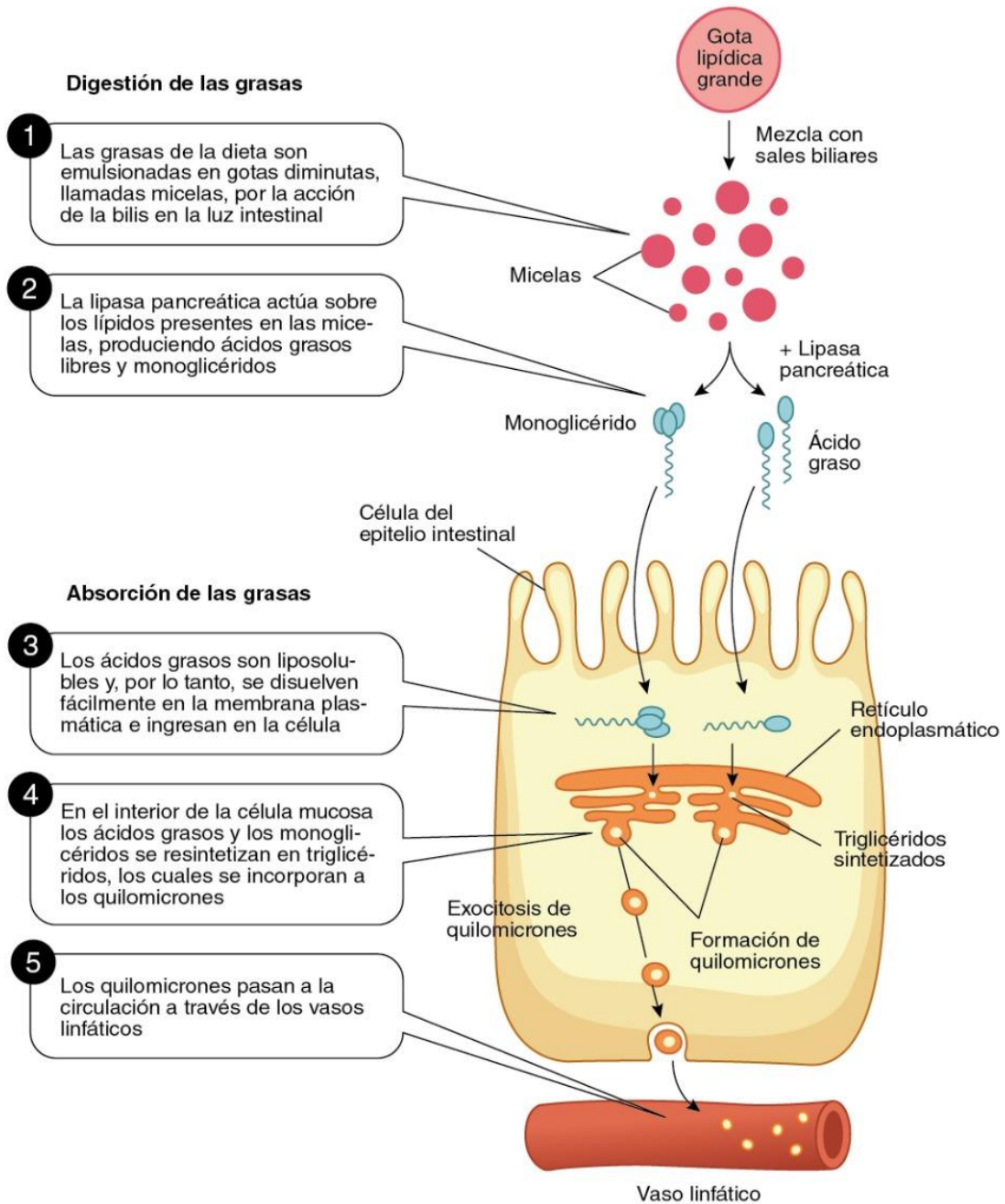
Los lípidos son un grupo heterogéneo de sustancias orgánicas que tienen en común el ser moléculas no polares, insolubles en el agua, solubles en los solventes orgánicos, estar formadas por carbono, hidrógeno, oxígeno y en ocasiones fósforo, nitrógeno y azufre. Son principalmente triglicéridos, es decir tres ácidos grasos esterificando un esqueleto de glicerol, aunque también pueden encontrarse dos ácidos grasos ligados a la cadena de glicerol con el tercer carbono unido a ácido fosfórico, etanol-amina, colina, inositol (22).

Mientras que, en el corazón y el músculo, los lípidos tienen un papel importante en el almacenamiento de energía en forma de triacilglicerol, en el cerebro las funciones principales de los lípidos son la formación de biomembranas y la transducción de señales mediada por lípidos. Algunos lípidos de membrana, como los polifosfoinosítidos y la fosfatidilcolina, que anteriormente se creía que tenían sólo un papel estructural, también tienen funciones importantes en la transducción de señales a través de las membranas biológicas. El colesterol y los esfingolípidos desempeñan un papel central en la formación de balsas lipídicas, que actúan en el tráfico de proteínas y en la señalización en la superficie celular. La modificación covalente de las proteínas por los ácidos grasos y por los isoprenoides tiene un papel integral en el anclaje y la organización de las proteínas dentro de las biomembranas. Estos descubrimientos establecieron que los lípidos participan tanto en la función como en la estructura de las membranas neuronales (23).

## **A-1) Digestión, absorción y transporte**

La mayor parte de las grasas alimentarias se suministran en forma de triacilglicéridos, que deben ser hidrolizados para dar ácidos grasos y monoacilglicéridos antes de ser absorbidos, ver figura 1. En niños y adultos, la digestión de las grasas se produce de forma eficaz y casi completa en el intestino delgado. En los recién nacidos, la secreción pancreática de lipasas es baja. En los lactantes, la digestión de las grasas mejora gracias, a las lipasas segregadas por las glándulas de la lengua y una lipasa presente en la leche materna. El estómago interviene en el proceso de digestión de las grasas debido a su acción agitadora, que ayuda a crear emulsiones. Las grasas que entran en el intestino se mezclan con la bilis y posteriormente se emulsionan. La emulsión es entonces tratada por las lipasas segregadas por el páncreas. La lipasa pancreática cataliza la hidrólisis de los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3, generando 2-monoacilglicéridos. Los fosfolípidos son hidrolizados por la fosfolipasa A2, y los principales productos son liso-fosfolípidos y ácidos grasos libres. Los ésteres del colesterol son hidrolizados por la hidrolasa de ésteres de colesterol pancreática. Los ácidos grasos libres y los mono-glicéridos son absorbidos por los enterocitos de la pared intestinal. En general, los ácidos grasos con longitudes de cadena inferiores a 14 átomos de carbono entran directamente en el sistema de la vena porta y son transportados hacia el hígado. Los ácidos grasos con 14 o más átomos de carbono se vuelven a esterificar dentro del enterocito y entran en circulación a través de la ruta linfática en forma de quilomicrones. Sin embargo, la ruta de la vena porta también ha sido descrita como una ruta de absorción de los ácidos grasos de cadena larga (24).

Figura 1: Digestión de las grasas



(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

## B) ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos formados por cadenas de hidrocarburos con un grupo carboxilo en un extremo. La síntesis de ácidos grasos de novo ocurre en el citoplasma y en el retículo endoplásmico. Todos los mamíferos pueden sintetizar ácidos grasos saturados (AGS) en los que los productos finales son generalmente ácido palmítico (16:0) o ácido esteárico (18:0). El malonil-CoA se convierte, por acción del ácido graso sintetasa (FAS), en ácidos grasos de cadena larga. El ácido graso primario sintetizado por FAS es el ácido palmítico, que se alarga para formar AGS de cadena más larga a través de elongasas. Estas enzimas actúan en conjunto con las desaturasas de ácidos grasos (FADS) para formar ácidos grasos mono- (MUFA) y poli-insaturados (PUFA). En los mamíferos, la desaturación de los ácidos grasos implica que la  $\Delta$  5-eicosatrienoil-CoA desaturasa ( $\Delta$ 5D o FADS1), la  $\Delta$ 6-oleoil (linolenil) -CoA desaturasa ( $\Delta$ 6D o FADS2) y la  $\Delta$ 9-estearoil-CoA desaturasa, introducen dobles enlaces en los carbonos C5, C6 y C9. Al grupo terminal  $-\text{CH}_3$  se lo denomina carbono  $\omega$  (omega). Dependiendo de la posición del primer doble enlace, hay series omega-9 ( $\omega$ -9 o n9) cuando el primer doble enlace se encuentra en la posición 9 del metilo terminal, omega-6 ( $\omega$ -6 o n6) cuando el primer doble enlace se encuentra en la posición 6 del metilo terminal y omega-3 ( $\omega$ -3 o n3) cuando el primer doble enlace se encuentra en la posición 3 del metilo terminal, de los ácidos grasos insaturados (25).

Los ácidos grasos son constituyentes de los lípidos que forman las membranas celulares, por lo cual son fundamentales durante la gestación, la lactancia y la infancia, en el crecimiento del tejido nervioso. La membrana celular está formada

por una bicapa de varias unidades de fosfolípido (PL). El PL se compone de dos cadenas de acilo graso unidas a una cabeza de glicerol marcada con un grupo fosfato. El grupo fosfato está unido a una molécula orgánica como colina, etanolamina, inositol o serina. La cabeza de glicerol es hidrofílica, mientras que la cola de ácidos grasos es hidrofóbica. La posición sn-1 del glicerol puede unirse a una cadena de acilo saturada o insaturada, mientras que la posición sn-2 siempre está unida a una cadena de acilo insaturada. La naturaleza de las cadenas de acilo graso en el PL determina sus propiedades dinámicas, tales como compresibilidad elástica, comportamiento de las fases y permeabilidad (25).

### **B-1) ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES**

Los ácidos grasos esenciales (AGE) son aquellos que el ser humano no puede sintetizar y debe incorporarlos en la dieta.

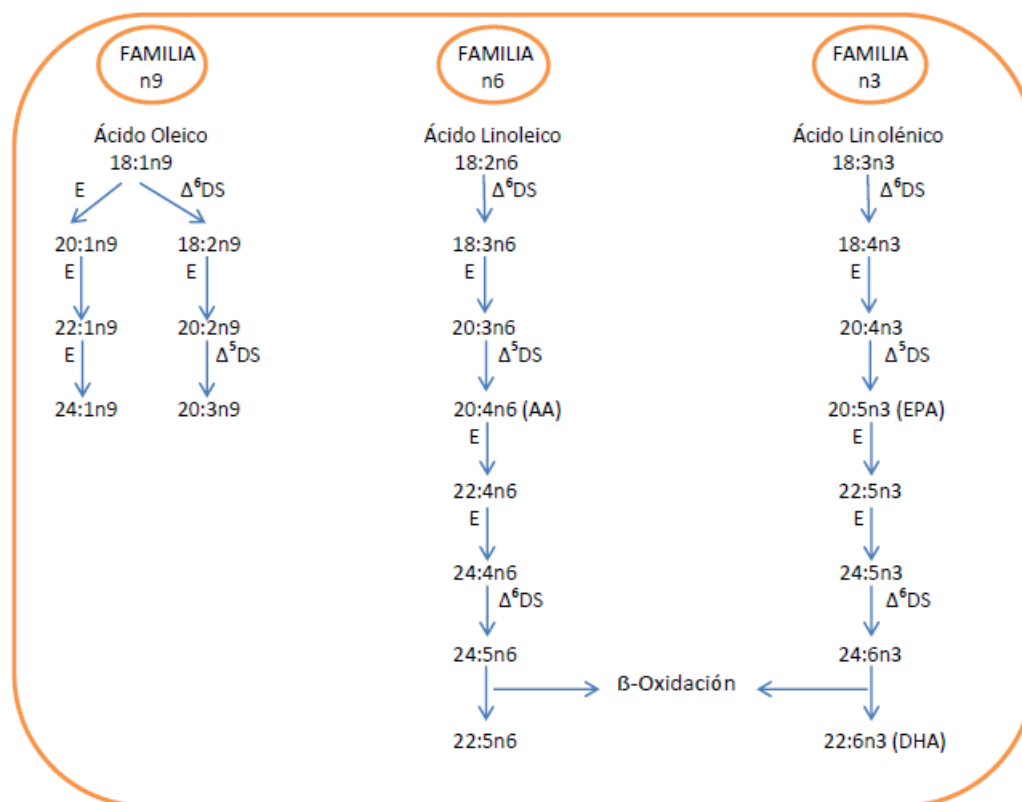
Los ácidos grasos Omega-9 ( $\omega$ -9) no son esenciales ya que el cuerpo humano puede introducir una insaturación a un ácido graso saturado en la posición del carbono 9 y sintetizarlos a partir de una grasa saturada. Sin embargo, no pasa lo mismo con los  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3. Nuestro organismo no puede introducir insaturaciones en dichas posiciones, por lo tanto, existen dos precursores, los ácidos, linoleico (LN: C18:2n6) y alfa linolénico ( $\alpha$  LNL: C18:3n3), a los que llamamos esenciales, provistos por la dieta (Figura 2). Esta última debe contenerlos en proporciones bien determinadas, ya que su carencia o desbalance en la ingesta produce serias alteraciones metabólicas (26).

Los niveles de ácido  $\alpha$  LNL y DHA han demostrado ser el reflejo de la ingesta alimentaria. Son biomarcadores de ingesta. Se ha demostrado que la cantidad

relativa de DHA en las membranas de los glóbulos rojos se correlaciona razonablemente bien con el contenido de DHA en el cerebro de los lactantes alimentados con una ingesta constante de AGE/AGPICL (27).

Los AGE se encuentran en los ésteres de colesterol, fosfolípidos del plasma y lipoproteínas mitocondriales. Todos los AGE tienen importantes acciones en el transporte, metabolismo de las grasas, en las funciones inmunológicas y en la conservación de la función e integridad de las membranas celulares.

Figura 2: Elongación y Desaturación de ácidos grasos esenciales



## **B-2) ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS**

Los principales AGPICL, el ARA (C20:4n6) y el DHA (C22:6n3), pueden incorporarse con la dieta o ser el producto de la elongación y desaturación de cadenas de ácidos grasos esenciales como el ácido LN y el ácido  $\alpha$  LNL (Figura 2).

Los seres humanos pueden sintetizar ARA y DHA, principalmente en el hígado, a través de un complejo proceso metabólico que involucra a los ácidos grasos esenciales y a las,  $\Delta$ 5D o FADS1 y  $\Delta$ 6D o FADS2 desaturasas, enzimas relevantes que participan de dicho proceso (14).

La tasa de conversión de los precursores LN y  $\alpha$  LNL a AGPICL, en los humanos, es muy baja y se ve afectada por polimorfismos genéticos en los genes que afectan la síntesis de AGPICL. Los grupos de genes más importantes que afectan la producción de AGPICL codifican enzimas para la desaturación de ácidos grasos (FADS1, FADS2, FADS3) y el alargamiento (ELOVL2). Se han identificado y estudiado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en estos genes, especialmente el grupo de genes FADS (28).

Los SNP en los genes FADS reducen las síntesis del DHA y ARA disminuyendo la actividad de las enzimas  $\Delta$ 5D y  $\Delta$ 6D. Los alelos menores de polimorfismo FADS muestran una actividad de desaturasa menor que los alelos mayores de FADS. El ARA es el más afectado, con hasta un 28 % de variación en los niveles de ARA en sangre, atribuida a los polimorfismos de FADS. Se ha documentado una reducción de la síntesis de DHA y ARA asociada a estas variantes genéticas en aproximadamente el 30 % de la población de la Unión Europea, pudiendo ser incluso mayor en Asia y México (29).

La síntesis de ARA y DHA en las mujeres es más eficiente que en los hombres debido al control positivo activo que realizan los estrógenos sobre la actividad de las desaturasas. Además, las mujeres pueden almacenar AGPICL durante el embarazo y la lactancia, para asegurar un flujo adecuado de ARA y DHA al feto y al recién nacido. Durante el embarazo, el transporte de ARA y DHA de la madre al embrión y al feto se ve facilitado por proteínas transportadoras específicas que mejoran la transferencia de estos ácidos grasos a través de la placenta (27).

Es importante proporcionar cantidades adecuadas de ARA y DHA en los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. El contenido de AGPICL en sus tejidos depende de la leche materna. Los niveles de DHA en particular son sensibles a la dieta materna. Como el DHA es esencial para el desarrollo normal de la función visual y / o cognitiva y el ARA para el crecimiento óptimo, las madres lactantes deben consumir cantidades apropiadas de ARA y DHA (30-31).

Actualmente los investigadores tienen acceso a técnicas para medir la interconectividad eléctrica cerebral y la estructura y función del cerebro; técnicas que no se utilizaron en los primeros estudios de la suplementación con DHA y ARA. En la cohorte del estudio DIAMOND se observaron efectos positivos de la exposición perinatal a DHA y ARA, lo cual sugirió que la exposición temprana a DHA y ARA en la infancia dio lugar a una función cerebral más coherente y comprometida, mucho después que los niños fueran destetados (32).

Los resultados más recientes de un subconjunto de esta cohorte, que se sometieron a estudios de estructura, función y metabolismo del cerebro, muestran efectos positivos persistentes de la suplementación a los 9 años de edad. Tanto en estudios



de potenciales evocados como en estudios posteriores de imágenes cerebrales a los 9 años, el grupo con suplementación con DHA y ARA, tiene un rendimiento cerebral consistentemente más maduro y difiere más del grupo de control (33).

Las fuentes de AGPICL pueden ser de origen animal, vegetal o microbiano. Los pescados grasos como salmón, caballa, atún y sardina son excelentes fuentes de  $\omega$ -3, especialmente de ácido eicosapentaenoico (EPA: C20:5n3) y DHA. Las carnes rojas son una fuente importante de ácido docosapentaenoico (DPA: C22:5n3) debido a su alto contenido de músculo. Los frutos secos y las semillas contienen predominantemente lípidos en forma de almacenamiento. Las semillas de lino por lo general contienen 45% -55% de LNL. El aceite de colza, el aceite de soja y las nueces contienen un 10% de LNL. Las verduras de hoja verde contienen menos lípidos, pero alrededor del 50% de su contenido lipídico es LNL. El LN es abundante en la naturaleza y está presente en el aceite de maíz y aceite de girasol. Los ácidos grasos  $\omega$ -6 son abundantes en aceites, carnes, aves, cereales, nueces, semillas y vegetales. El 85% - 90% del ácido graso  $\omega$ -6 de la dieta está representado por el LN; proviene principalmente de aceites vegetales como girasol, maíz y soja (34,35).

El cerebro está constituido en un 60% por lípidos estructurales. El DHA y el ARA representan aproximadamente 20% del contenido de los ácidos grasos del cerebro y están comprometidos en el neurodesarrollo temprano, promoviendo el desarrollo neuronal, la reparación y la mielinización. Éstos ácidos grasos no están disponibles para el metabolismo energético (36).

El ARA y el DHA se acumulan rápidamente en el cerebro humano durante el tercer trimestre del embarazo y en el período postnatal temprano, cuando la velocidad de crecimiento del cerebro es máxima (37).

La composición en AGE de los fosfolípidos de los eritrocitos refleja la composición de los demás tejidos y cualquier déficit nutricional que altere su contenido en el organismo, afecta en forma más precoz y pronunciada a las membranas de los eritrocitos (38)

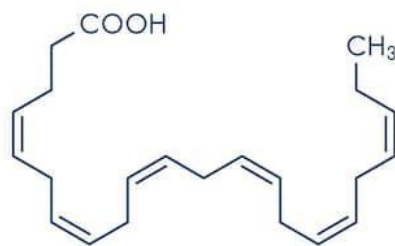
En la leche materna, el nivel de DHA y ARA disminuye durante los primeros meses de lactancia, mientras que el nivel de LN y  $\alpha$  LNL aumenta durante el mismo período de tiempo. Estos cambios en la composición de AGPI en la leche pueden reflejar una adaptación metabólica en la madre para asegurar que los AGPICL sean suministrados al feto y al recién nacido. Los AGPI  $\omega$ -3 parecen transferirse selectivamente de la madre al feto y al neonato a través de la placenta durante el embarazo, y a la leche materna durante la lactancia. Durante la lactancia, la madre debe mantener sus propios requerimientos de AGPI y la acreción continua de AGPICL en el lactante. Se ha sugerido que el embarazo y la lactancia agotan las reservas maternas de DHA (39).

### **B-2.1) DHA**

Se origina como producto de la elongación y desaturación de ácido  $\alpha$ -LNL. Los seres humanos tienen una capacidad limitada para sintetizar DHA a partir de ácidos grasos esenciales; la principal fuente de DHA es la dieta. Transportado por la sangre como un componente de las lipoproteínas, el DHA se puede almacenar en los

tejidos adiposos. En comparación con otros tejidos corporales, la retina y el cerebro contienen una alta proporción de DHA. El DHA se encuentra principalmente formando parte de los fosfolípidos de membrana en la sustancia gris cerebral, esterificando a la fosfatidil-etanolamina, fosfatidilcolina y fosfatidilserina de las membranas mielínicas y constituye el 35% de los ácidos grasos totales en las membranas sinápticas (40). Debido a su composición altamente insaturada, el DHA adopta una forma tridimensional que es diferente de la de otros ácidos grasos en las membranas celulares (figura 3).

Figura 3: Forma tridimensional de la molécula del DHA



(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

En las células de los foto-receptores de la retina, por ejemplo, el DHA facilita, dentro de la membrana, el cambio conformacional provocado por una señal luminosa. Además de sus efectos en la retina y el cerebro, el DHA también reduce la inflamación, mejora la función inmunológica y optimiza el metabolismo celular (41,42).

La conversión de  $\alpha$ -LNL a DHA es más efectiva en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes; en el caso de los lactantes la tasa de conversión es variable (43,44). Se han identificado muchos factores que afectan la tasa de conversión, por lo tanto, una conversión pobre, implica que el DHA necesita ser consumido preformado.

En los seres humanos, el peso del cerebro aumenta de 100 g a las 30 semanas de gestación a unos 1.100 g a los 18 meses de edad. El DHA se acumula en el cerebro y la retina en el último trimestre de embarazo y en el primer trimestre postnatal. Durante este período, el contenido de DHA en el cerebro aumenta de 900  $\mu\text{g} / \text{g}$  (90 mg en total) a 3,000  $\mu\text{g} / \text{g}$  (3,300 mg en total). Esto representa un aumento de 35 veces en el DHA total del cerebro. La tasa estimada de acumulación de DHA en el cerebro humano en el último trimestre del embarazo es de 15 a 22 mg / semana. Esto se relaciona con el período más activo de la división de las células del cerebro. Por lo tanto, se cree que un suministro adecuado de DHA durante este período es esencial para el crecimiento normal, el desarrollo y la función neurológica y visual; y el aprendizaje. Un menor contenido de DHA se asocia a un desarrollo cognitivo y una función visual disminuidos. El DHA afecta la función y la fisiología celular y tisular a través de numerosos mecanismos, que incluyen alteraciones en la estructura y función de la membrana, en la función de la proteína de la membrana y en la señalización celular y en la producción de mediadores lipídicos (45).

Los pescados grasos son la fuente dietética más rica de DHA, por lo tanto, la ingesta de DHA está muy influenciada por el consumo de pescado. En la mayoría de las poblaciones occidentales, el consumo de pescados grasos es relativamente pequeño, sólo 15 a 25% son consumidores regulares. La leche materna contiene DHA y el porcentaje en la misma dependerá del estado nutricional de la madre. Un análisis de los datos de 65 estudios de más de 2,400 mujeres de todo el mundo arrojó una concentración media de DHA en la leche materna de  $0,32 \pm 0,22 \%$ , respecto del total de ácidos grasos, con un rango de 0,06 a 1,4% (15).

Hay estudios que indican que las mujeres en edad reproductiva pueden convertir hasta el 9% del ácido  $\alpha$ -LNL en DHA; sin embargo, con una ingesta de ácido  $\alpha$ -LNL de 1 g / d, que es lo usual en las mujeres de Estados Unidos, no pudieron sintetizar más de ~ 90 mg / día de DHA. Tomando en cuenta que la necesidad de DHA durante el embarazo se aproxima a 300 mg / día, ésta ingesta habitual de  $\alpha$ -LNL en mujeres de Estados Unidos, logra menos de la mitad de síntesis necesaria de DHA, comprometiendo así la acreción del mismo en el feto (46).

Al MD. y colaboradores (47) informaron que el contenido de DHA en el fosfolípido plasmático materno era menor en las mujeres que habían tenido embarazos múltiples que en las primerizas. Esto podría indicar que las reservas corporales maternas son importantes para mantener el estado de DHA en plasma, y que éstas pueden ser erosionadas por embarazos múltiples.

Tomando en cuenta que desde hace años se enfatiza la importancia del amamantamiento para lograr mejores resultados en el neurodesarrollo y cociente intelectual; Jensen y colaboradores encontraron que un suplemento de 200 mg de DHA por día en mujeres estadounidenses podría aumentar el DHA de la leche hasta ~ 0.3% del total de ácidos grasos, que es la cantidad recomendada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para conseguir un óptimo desarrollo visual (48).

### **B-2.2) ARA**

El ARA es uno de los ácidos grasos más abundantes en el cerebro y es esencial para el crecimiento cerebral. Durante los primeros meses de vida este AGPICKL  $\omega$ -6

debe ser aportado preformado en la dieta debido a la baja actividad de las enzimas  $\Delta 5D$  y  $\Delta 6D$  desaturasas, lo que genera una baja conversión de ARA a partir de su precursor el ácido LN. El ARA ejerce un rol modulador de la señalización y la división celular, es precursor directo del ácido adrenico (C22:4 n-6), el cual se encuentra en grandes cantidades en los lípidos mielínicos, especialmente en fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilcolina (PC), necesario para el desarrollo neuronal. El ARA tiene un rol fundamental en el desarrollo del tejido neural (49,50). Se ha descrito un potencial rol protector del ARA en el envejecimiento neuronal a través de la preservación de la fluidez de las membranas de células del hipocampo (51).

El ARA a nivel cerebral, tiene directa relación con los niveles de PC. Algunas bicapas lipídicas intracelulares incluyen PC y ARA (ARA-PC) formándose una estructura que desempeña el rol de segundo mensajero y participa en la potenciación a largo plazo de las sinapsis en la región CA1 del hipocampo. Se ha descrito, además, que el ARA libre puede activar proteín-quinatas y canales iónicos e inhibir el reciclaje de neurotransmisores, contribuyendo así a una mejor función de la transmisión sináptica (52).

El ARA también es esencial para el desarrollo neuronal, ya que es el responsable directo de la activación de la sintaxina-3, una proteína de la membrana plasmática involucrada en el crecimiento y la reparación de las neuritas, proceso esencial en la neurogénesis y en la transmisión sináptica (52).

En los lactantes de 0-6 meses el ARA debe ser suministrado en la dieta dentro de un intervalo de 0,2 y 0,3% del valor calórico total, utilizando como criterio de ingesta adecuada la concentración de ARA preformado presente en la leche materna. El

ARA, como el DHA, está siempre presente en la leche humana, aunque en una cantidad variable que es determinada, principalmente, por la alimentación de la madre y el período de lactancia. En el estudio realizado por Brenna et al (15) se reportó una concentración media de ARA, respecto del total de ácidos grasos, de  $0,47 \pm 0,13\%$ , informando también, una menor variabilidad en los niveles de ARA de la leche materna en comparación con los niveles de DHA.

### **B-3) ÁCIDOS GRASOS SATURADOS**

#### **B-3.1) SÍNTESIS**

La síntesis y la degradación de los ácidos grasos comienzan y terminan con el Acetil- CoA, un compuesto proveniente de los carbohidratos, de la oxidación de ácidos grasos o de la degradación de aminoácidos. Es un proceso endergónico, en el cual se gasta energía en forma de ATP y se utiliza NADPH como agente reductor. El Malonil-CoA, que aporta carbonos a la biosíntesis, se sintetiza a partir de Acetil-CoA en una reacción que requiere energía proveniente de la hidrólisis del ATP.

Originalmente se pensó que la biosíntesis de ácidos grasos saturados se efectuaba en la mitocondria por simple reversión de las etapas de beta oxidación. Sin embargo, hoy se conoce que la síntesis completa de ácidos grasos saturados a partir de acetato activo ocurre en el citosol, en órganos tales como hígado, glándulas mamarias, tejido adiposo, riñón y pulmón, siendo más activa en tejido adiposo.

La biosíntesis de ácidos grasos es un proceso que ocurre en etapas. Comienza con la unión de una molécula de Acetil CoA a un resto de cisteína de la enzima condensante y luego la adición repetida de Malonil CoA y la pérdida de CO<sub>2</sub>.

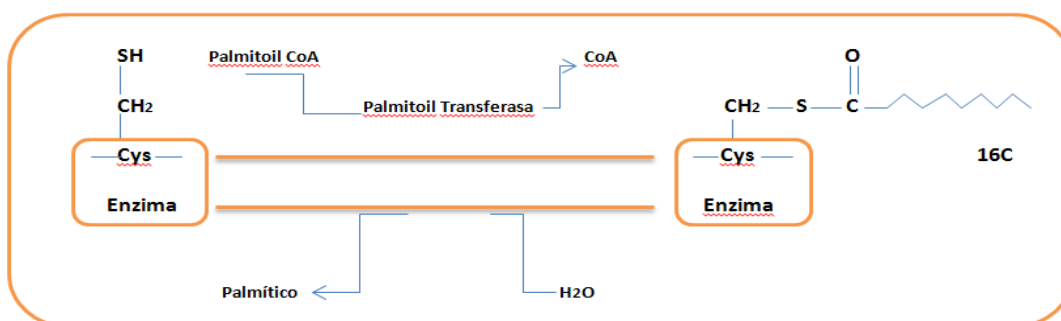
El ácido palmítico es el principal producto de este sistema. Los C16 y C15 son provistos por el Acetil-CoA y los restantes 14 carbonos por el Malonil-CoA.

El cuerpo humano puede sintetizar casi todos los ácidos grasos que requiere a partir del ácido palmítico, mediante la combinación de mecanismos de elongación, desaturación e hidroxilación que tienen lugar en el retículo endoplásmico y en la mitocondria, a excepción de los ácidos grasos esenciales (26).

### B-3.2) ÁCIDO PALMÍTICO

El ácido palmítico, presente en las estructuras del tejido nervioso, cumple una función específica: para moverse en un medio graso como el SNC, las proteínas necesitan de un proceso llamado palmitoilación. La palmitoilación (ver Figura 4) es la adición covalente de un ácido graso de cadena larga, preferentemente palmitato, a un residuo de cisteína mediante una unión tioéster, denominándose S-palmitoilación. La adición de un residuo hidrofóbico sirve para dirigir proteínas a secciones, de organelas intracelulares o membrana plasmática, ricas en colesterol (balsas lipídicas). La unión de los residuos de palmitoilato es catalizada por palmito acil-transferasas (PAT) especializadas y la despalmitoilación por palmitoil-protein-tioesterasas (PPT) específicas (53).

Figura 4: Modificación de una proteína por palmitoilación





Un estudio reciente que combina datos de 15 análisis proteómicos sugiere que al menos el 10% de los productos genéticos conocidos se modifican por palmitoilación. Es de destacar que no existe un tipo específico de proteína, ni ninguna función celular, que predestine una proteína para la palmitoilación. Los objetivos neuronales para la palmitoilación incluyen proteínas pre sinápticas, proteínas citosólicas, como las proteínas quinasas y proteínas de estructura, así como proteínas integrales de membrana como los receptores de neurotransmisores o canales iónicos (54).

Hay evidencias que las sinapsis recién formadas pueden regular el dinámico proceso de palmitoilación de proteínas en periodos críticos del desarrollo temprano, incluyendo la disminución de la palmitoilación de GAP-43, proteína específica del crecimiento axonal presente en los conos de crecimiento. Es decir, que el proceso es regulador de funciones muy importantes. El ácido palmítico participa de los procesos de palmitoilación, gliogénesis, sinaptogénesis y mielinización (55).

El ácido palmítico es también un componente importante de la leche materna; representa alrededor del 25% de los lípidos en su composición, de los que 60-85% se encuentra en la posición sn-2 del triacilglicerol (56).

Los triacilgliceroles de la leche materna, con su ácido palmítico en la posición sn-2, son digeridos por la lipasa pancreática; ésta –por su acción sobre los carbonos 1 y 3– produce la hidrólisis de los ácidos grasos y libera ácidos grasos saturados, tanto palmítico y esteárico como sn-2-monoacilgliceroles, los cuales luego formarán micelas mezcladas con las sales biliares que serán adecuadamente absorbidas. Contrariamente a este camino, en las leches de fórmula fabricadas con aceite de

palma, el ácido palmítico de los triacilgliceroles en la posición sn-1 y sn-3, al ser hidrolizado, forma ácido palmítico libre. Estos ácidos grasos libres se unen al calcio en un proceso de saponificación y forman un complejo no absorbible que contribuye a la baja absorción de calcio y grasas, a la menor ganancia de peso y al endurecimiento de la materia fecal. La consecuencia fisiológica es la disminución de la biodisponibilidad de calcio, que tiene un efecto negativo demostrable también en el esqueleto (57).

Desde hace años se enfatiza la importancia del amamantamiento para lograr mejores resultados en neurodesarrollo y cociente intelectual. También se consideran factores como peso de nacimiento, duración de la gestación, educación materna y situación socioeconómica (58). Estos hallazgos se complementaron con imágenes morfo-métricas del cerebro de adolescentes que habían sido amamantados durante su infancia, observándose un incremento volumétrico de la sustancia blanca, de la sustancia gris subcortical, y del espesor cortical del lóbulo parietal (59, 60).

Existe evidencia científica de que la nutrición temprana y el estilo de vida, cuando actúan durante períodos de la vida sensibles de mayor plasticidad como es la primera infancia, tienen un efecto de programación duradera sobre etapas posteriores y capacidad de influir en la salud y el riesgo de enfermedad futura. Hoy se considera que los primeros 1000 días de vida constituyen una ventana de oportunidad para la prevención de enfermedades en la edad adulta. Por tanto, mejorar la nutrición ofrece importantes oportunidades preventivas (61)

La mayoría de los ensayos clínicos han establecido la evaluación del desarrollo cognitivo a los 18 meses, a pesar que una significativa parte de las capacidades cognitivas se manifiestan más tarde. Recientes publicaciones, que evalúan el desarrollo cognitivo entre los 18 meses y 6 años, demostraron beneficios en aquellos niños que habían sido suplementados con AGPI cuando lactantes, al compararlos con los que no habían sido suplementados (62,63).

Sabiendo que el perfil lipídico depende de la ingesta, evaluar el nivel porcentual de ácidos grasos de la madre a través de su membrana de glóbulo rojo y leche materna, y del lactante en la membrana de sus eritrocitos; implica poder tomar medidas para realizar una intervención precoz en la población estudiada y así mejorar el estado nutricional tanto de la madre como del lactante.

Estimar la ingesta alimentaria es un desafío complejo, sobre todo a nivel poblacional. La selección apropiada del método para evaluarla depende del tipo de información requerida (64). Debe considerar particularidades de la población objetivo, modalidad de implementación, recursos humanos y financieros disponibles y capacidad de procesamiento de datos (65).

Diferentes versiones de instrumentos de evaluación de la ingesta como cuestionarios de frecuencia de consumo (CFC), recordatorios de 24-h, registro de consumo diario, historia dietética, encuestas breves y combinaciones de los mismos, son métodos frecuentemente usados. Todos tienen fortalezas y debilidades que afectan su aplicación específica (65,66).

### **OBJETIVO GENERAL:**

Relacionar el perfil de ácidos grasos en membrana del glóbulo rojo (MGR) y leche de madres en período de lactancia (MPL), con el perfil de ácidos grasos de membrana del glóbulo rojo de lactantes de 3 meses de edad, con lactancia materna exclusiva.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO:**

Evaluar el consumo de grasas de las madres que se asisten en el sistema público de salud de la provincia de Bs As y su relación con el perfil bioquímico de ácidos grasos en membrana del glóbulo rojo y leche materna.

### **HIPÓTESIS:**

La distribución porcentual de ácidos grasos poliinsaturados, hallados en la leche materna, se relaciona con el perfil de los mismos en MGR de la madre y con la distribución porcentual de los ácidos grasos del glóbulo rojo del lactante; y el consumo de ácidos grasos de la dieta se relaciona con la distribución porcentual de ácidos grasos en la MGR de la madre y la composición lipídica de la leche materna.

## **METODOLOGÍA**

**Tipo de estudio:** observacional, analítico de corte transversal.

**Población:** MPL y sus hijos de 3 meses de edad que concurren a sus controles en el Observatorio de Salud de la Madre y el Niño del IDIP, Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, Ministerio de Salud/CIC- PBA.

**Criterios de inclusión:** Madres sanas, mayores de 18 años, que aceptaron participar del estudio y lactantes sanos, con peso de nacimiento  $\geq 2500$  gr., de término ( $>37$  semanas de gestación), con antecedentes feto-neonatales normales, lactancia materna exclusiva durante los tres primeros meses de edad.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron aquellas madres que presentaban enfermedades crónicas y lactantes con infecciones agudas (dentro de los 15 días previos a la incorporación al estudio), tratamiento antibiótico, antecedentes feto-neonatales patológicos, anemias no nutricionales, diagnóstico o estudios en curso de alteraciones o entidades genéticas, sin lactancia materna exclusiva y aquellos cuyos padres no aceptaron participar del estudio.

**Tamaño muestral:** El estudio estuvo diseñado para tener una potencia de 90% con una confianza del 95% para detectar una correlación de 0.5 entre el nivel de ácidos grasos de la madre y el nivel de ácidos grasos del niño. El tamaño mínimo de la muestra fue de 38 madres y 38 niños.

**Aspectos Éticos:** El proyecto contó con el aval del Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación del IDIP y se desarrolló conforme a los principios

proclamados en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO 2005), la declaración de Helsinki de 2005 y su revisión de Fortaleza (2013), las Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Protocolos (OMS 2000), normas CIOMS y la Ley 11044 de la Provincia de Buenos Aires (Aspectos éticos de la investigación en seres humanos), entre otras, y sus sucesivas enmiendas y clarificaciones. Se prestó especial atención a lo normado por la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales, su decreto reglamentario y restantes normas que la complementan. La recolección de datos personales se realizó de acuerdo al artículo 3°.

Las mujeres en período de lactancia firmaron un consentimiento informado, por ellas y sus hijos, aceptando participar del estudio.

### **Técnicas e instrumentos de recolección:**

#### **Estado nutricional antropométrico**

**Lactantes:** Se evaluó en todos los niños el peso y talla. Se construyó los indicadores Talla/Edad (T/E), Peso/Edad (P/E), Peso/Talla (P/T) y se analizaron utilizando los puntos de corte de las referencias internacionales (67)

**Madres en período de lactancia (MPL):** Las madres fueron evaluadas según el indicador IMC (68) Para estimar el Índice de Masa Corporal (IMC) se hizo la división entre el peso en Kg por el cuadrado de la talla en metros (Kg/m<sup>2</sup>).

El peso (kg) se tomó con vestimenta liviana (que fue sustraída del peso total) empleando balanza digital de alta precisión (Tanita BF350). La talla (cm) se midió de pie, descalza, con los pies juntos y los brazos relajados a los lados del cuerpo,

manteniendo la cabeza en el plano de Franfort con estadiómetro portátil (SECA S-213).

### **Determinaciones bioquímicas:**

A las madres participantes del estudio se les realizó una extracción de 5 ml de sangre que se recogió en un tubo con EDTA (ácido etilen-diamino-tetra-acético) como anticoagulante y se tomó una muestra de leche, entre la 9-12hs am, utilizando la técnica de vaciado completo de una mama.

A los lactantes participantes se les hizo una extracción sanguínea, 2 ml recogidos en EDTA.

Los ácidos grasos de MGR y leche materna se extrajeron mediante la Técnica de Folch (69), a través de sucesivas extracciones con solventes orgánicos y evaporaciones a sequedad, para luego ser derivatizados con trifluoruro de boro y transformados en metilésteres. Luego de ser extraídos en éter de petróleo se analizaron en un cromatógrafo de gases con detector de llama (FID), Agilent 7890. Se utilizaron estándares de metilésteres de 99% de pureza (C4-C24, Sigma-Aldrich) como control. La cuantificación se realizó utilizando las áreas de los picos recuperadas automáticamente de un integrador acoplado al cromatógrafo. Los resultados se expresaron como porcentajes de cada ácido graso respecto de los totales detectados.

### **Consumo alimentario en las madres:**

Se evaluó la ingesta de alimentos precursores o fuente de omega 3 [precursores: tipo de aceite, consumo específico de aceite de canola, semillas de lino y calabaza;

fueron una fuente de DHA: pescados tipo azul (salmón, atún, arenque, trucha) y frutos secos] con un cuestionario de frecuencia de consumo cualitativa mensual (selección simple) (70). También se las interrogó para saber si estaban suplementadas con ácidos grasos.

### **Necesidades básicas insatisfechas:**

Hogares con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI): son aquéllos que presentaron al menos una de las siguientes condiciones de privación: 1) Hacinamiento: se refiere a los hogares habitados por más de tres personas por habitación 2) Vivienda: son los hogares que habitan una vivienda de tipo inconveniente pieza de inquilinato, vivienda precaria u otro tipo, lo que excluye casa, departamento y rancho 3) Condiciones sanitarias: hogares que no tienen ningún tipo de retrete. 4) Asistencia escolar: son los hogares que tienen al menos un niño o niña en edad escolar (6 a 12 años) que no asiste a la escuela. 5) Capacidad de subsistencia: hogares que tienen cuatro o más personas por miembro ocupado, cuyo jefe no hubiese completado el tercer grado de escolaridad primaria (71).

### **Análisis estadístico:**

Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico R versión 3.5.1. Los ácidos grasos presentes en los eritrocitos se agruparon en: ácidos grasos saturados: C14:0, C15:0, C16:0, C17:0, C18:0, C20:0, C22:0, C24:0; ácidos grasos mono-insaturados: C16:1n7, C18:1n9 cis y trans, C20:1n9, C22:1n9, C22:1n9, C24:1n9 y poliinsaturados divididos en dos grupos, Omega 6: C18:2n6 cis y trans, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:2n6 y Omega 3: C18:3n3, C:20:3n3;



C20:5n3, C22:6n3. Los niveles de ácidos grasos se informaron como porcentajes del total de ácidos grasos.

Considerando que el valor promedio de DHA de las muestras que manejamos en nuestra población (16) están muy por debajo del valor promedio mundial dado por Brenna y col. ( $0,32 \pm 0,22$ ) (15), decidimos utilizar, de forma arbitraria, como punto de corte el tercer cuartil (0,20%) de la distribución de DHA de nuestras leches. Luego utilizamos este punto de corte para comparar el porcentaje de DHA en la membrana del glóbulo rojo entre los lactantes que consumían leches con DHA por encima o debajo de ese punto de corte.

Las variables cualitativas se informaron como frecuencias y porcentajes. La normalidad de cada variable se analizó por el test de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se informaron como media  $\pm$  desvío, mientras que aquellos datos no paramétricos se informaron como mediana (IQR: intervalo intercuartílico). Para la comparación entre grupos se usaron los tests de Student o Mann-Whitney, según correspondiera. Para analizar las correlaciones entre los porcentajes de ácidos grasos se utilizaron las correlaciones de Pearson o Spearman según la distribución de las variables. En todos los casos se consideró significativo un p-valor  $< 0.05$ .

## **RESULTADOS:**

Se estudiaron 45 binomios mamá-bebé y 45 leches donadas por las mismas madres, con una mediana (RIQ) para la edad de 25 años (21-31), que ofrecían lactancia materna exclusiva. El 51% de los lactantes eran de sexo femenino con una mediana para la edad de 3,19 (3,06; 3,45) meses. Las características de la población se detallan en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1:** Características antropométricas y socioeconómicas de las madres estudiadas

<b>VARIABLE</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
Peso (Kg)	61,3 (57,05; 75,95)
Talla (cm)	155,58 ± 5,89
IMC	26,14 (23,90; 31,87)
Educación: Primaria Completa	34 (76%)
N° de Convivientes	4,00 (3,00; 5,00)
N° de Habitaciones	2,00 (2,00; 3,00)
NBI	30 (68%)

**Tabla 2:** Características antropométricas de los lactantes a los 3 meses

<b>VARIABLE</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
Peso (Kg)	6,55 (5,95; 7,30)
Talla (cm)	62,21 ± 2,35
Z peso	0,37 (-0,61; 1,41)
Z talla	0,48 ± 1,10

Se determinó la composición porcentual de ácidos grasos en la MGR de la madre y el lactante; y en las leches donadas. Los resultados muestran el porcentaje de los ácidos grasos de forma individual y agrupados según su tipo de insaturación en: saturados, mono-insaturados, poli-insaturados totales, como también la sumatoria

de Omega 6 y de Omega 3. Se estableció el índice Omega 6/Omega 3 para las muestras de MGR y para las de leche. Los resultados se muestran en las Tabla 3.

**Tabla 3:** Composición porcentual de ácidos grasos en membrana de glóbulo rojo de madres y lactantes.

	<b>MADRES</b>	<b>LACTANTES</b>
<b>ÁCIDO GRASOS</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
C14:0	0,77 ± 0,28	0,68 ± 0,23
C16:0	24,98 (22,85; 28,22)	25,08 (23,68; 26,78)
C18:0	21,02 (19,00; 23,42)	20,42 (19,20; 22,13)
C18:1n9 cis	14,60 (13,69; 15,88)	13,09 (12,18; 13,80)
C18:2n6 trans	0,91 ± 0,13	1,06 ± 0,25
C18:2n6 cis	13,03 ± 1,66	11,22 ± 1,85
C20:3n6	2,01 ± 0,55	2,16 ± 0,41
C20:4n6 (ARA)	15,69 (11,61; 16,80)	18,71 (16,74; 20,45)
C24:1n9	1,69 ± 0,56	1,74 ± 0,36
C22:6n3 (DHA)	2,54 ± 1,04	3,84 ± 1,04
AG Saturados	45,80 (42,98;53,34)	47,03 (44,89; 50,34)
AG Monoinsat.	18,61 (16,79;20,19)	14,79 (13,94; 15,51)
AG Poliinsat. Totales	34,74 (27,86; 37,98)	37,45 (35,19; 39,59)
∑Omega 6	31,95 (25,85; 34,50)	33,33 (31,75; 35,80)
∑Omega 3	2,54 ± 1,04	3,79 ± 1,04
Omega 6/ Omega 3	11,94 (10,16; 17,44)	9,38 (7,30; 10,36)

Las muestras de leche fueron tomadas en el mismo rango horario (de 9 a 12 am) y por vaciado completo de una mama; con un tiempo medio de lactancia de 93 (84-95) días, y una mediana de 28,8 (16,35; 40,5) g/L de contenido graso. El contenido graso se calculó utilizando el valor de crematocrito (72) y la fórmula: *Contenido de grasa (g/l) = ((crematocrito (%)) - 0,59) / 0,146*

La composición porcentual de ácidos grasos en las leches donadas se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4:** Composición porcentual de ácidos grasos en la leche materna

<b>ÁCIDO GRASO EN LECHE MATERNA</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
C10:0	0,72 ± 0,23
C12:0	4,61 ± 1,74
C13:0	0,03 (0,02; 0,03)
C14:0	5,88 ± 2,08
C14:1n9	0,25 ± 0,11
C15:0	0,32 ± 0,09
C15:1n10	0,09 ± 0,03
C16:0	20,78 ± 2,55
C16:1n9	2,17 ± 0,63
C17:0	0,53 ± 0,14
C17:1n10	0,36 ± 0,11
C18:0	8,58 (7,66; 9,31)
C18:1n9 trans	0,91 (0,35; 1,04)

<b>ÁCIDO GRASO EN LECHE MATERNA</b>	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
C18:1n9 cis	31,58 (29,36; 33,11)
C18:2n6 trans	0,06 (0,05; 0,12)
C18:2n6 cis	20,31 ± 5,17
C18:3n6	0,13 (0,09; 0,17)
C18:3n3	0,62 (0,41; 0,96)
C20:0	0,21 ± 0,04
C20:1n11	0,29 (0,27; 0,32)
C20:2n6	0,4 ± 0,09
C20:3n6	0,47 ± 0,11
C20:4n6 (ARA)	0,46 ± 0,09
C20:3n3	0,04 ± 0,01
C22:0	0,06 ± 0,02
C20:5n3	0,05 ± 0,02
C22:1n9	0,06 (0,06; 0,07)
C22:2n6	0,05 (0,04; 0,05)
C24:1n9	0,1 (0,06; 0,11)
C22:6n3 (DHA)	0,14 (0,12; 0,2)
AG. Saturados	36,32 ± 3,87
AG. Monoinsat.	34,87 (31,63; 36,57)
AG. Poliinsat. Totales	22,83 ± 5,55
∑Omega 6	21,89 ± 5,29
∑Omega 3	0,79 (0,56; 1,11)
Omega 6/ Omega3	26,96 ± 9,92

La mediana de DHA, en las leches, fue de 0,14 (0,12; 0,2) %, sólo 3 de las muestras superaban el 0,30% recomendado. Los lactantes que consumieron leches con contenido de DHA menor a 0,20% tuvieron una mediana de 3,30 (2,80; 4,41) % de DHA en MGR y los que consumían leches con un porcentaje mayor a 0,20%, tuvieron una mediana de 4,56 (4,20; 5,21), con un p-valor de 0,0043.

Sin embargo, cuando se evaluó el porcentaje de DHA en la MGR de las madres y se los agrupó, a dichos valores, según las leches producidas por ellas, con un contenido mayor o menor al 0,20% de DHA, no se encontró diferencias significativas, p-valor 0,1286.

Se determinó la ingesta alimentaria de las madres a través de un cuestionario de frecuencia de consumo mensual (selección simple). El resultado de la ingesta de lípidos totales y ácidos grasos se detallada en la tabla 5.

**Tabla 5:** Ingesta de lípidos totales y ácidos grasos en la dieta materna

	<b>Mediana (RIQ) Media ± DS</b>
Lípidos totales (%)	54,08 ± 30,88
Ácidos Grasos Saturados (%)	10,54 (6,83; 17,89)
Ácidos Grasos Mono insaturados (%)	14,46 (8,92; 20,08)
Ácidos Grasos Poli-insaturados (%)	5,65 (2,27; 8,62)
Ácido Linoleico (%)	4,82 (1,73; 8,34)
Ácido Linolénico (%)	0,32 (0,20; 0,51)
Ácido Araquidónico (%)	0,07 (0,03; 0,14)
Ácido Docosahexaenoico (%)	0,01 (0,00; 0,04)

El consumo de alimentos precursores y fuente de DHA en las madres fue

desestimable. Sólo el 12% consumió pescado en el último mes (sólo merluza), ningún pescado del tipo azul (salmón, atún, arenque, trucha) y ninguna recibió suplementación específica ni consumió aceite de canola, semillas de lino o calabaza y frutos secos (alimentos proveedores de ácido linolénico). El único aceite consumido era aceite de girasol, fuente de omega 6.

### Correlaciones

Se realizaron correlaciones entre todos los porcentajes de ácidos grasos presentes en las MGR de la madre y los lactantes, como así también de las leches. Todos ellas se encuentran, de forma completa, en el ANEXO 1 y sus respectivos p-valor en el ANEXO 2. Las tablas 6, 7 y 8 muestran las correlaciones significativas entre los mismos ácidos grasos de las diferentes muestras.

**Tabla 6:** Correlaciones entre AG de MGR del lactante y leche materna

AG membrana de glóbulo rojo del lactante	AG leche materna	Correlación	p-valor
C14:0	C14:0	-0,14	0,739
C16:0	C16:0	-0,31	<b>0,036</b>
C18:0	C18:0	0,01	0,946
C18:1n9 cis	C18:1n9 cis	-0,33	<b>0,028</b>
C18:2n6 trans	C18:2n6 trans	-0,10	0,526
C18:2n6 cis	C18:2n6 cis	-0,04	0,782
C20:3n6	C20:3n6	0,21	0,186
C20:4n6 (ARA)	C20:4n6 (ARA)	0,13	0,383
C24:1n9	C24:1n9	0,14	0,415
C22:6n3 (DHA)	C22:6n3 (DHA)	0,39	<b>0,008</b>

AG membrana de glóbulo rojo del lactante	AG leche materna	Correlación	p-valor
AG Saturados	AG Saturados	-0,11	0,463
AG Monoinsat.	AG Monoinsat.	-0,18	0,246
AG Poliinsat Totales	AG Poliinsat Totales	-0,18	0,226
$\Sigma$ Omega 6	$\Sigma$ Omega 6	-0,15	0,331
$\Sigma$ Omega 3	$\Sigma$ Omega 3	-0,06	0,709
Omega 6/ Omega 3	Omega 6/ Omega 3	0,05	0,732

**Tabla 7:** Correlaciones entre los AG de la MGR materna y los AG de la leche

AG membrana de glóbulo rojo de la madre	AG de la leche	Correlación	p-valor
C14:0	C14:0	0,71	0,073
C16:0	C16:0	0,02	0,912
C18:0	C18:0	0,16	0,226
C18:1n9 cis	C18:1n9 cis	0,06	0,677
C18:2n6 trans	C18:2n6 trans	-0,21	0,251
C18:2n6 cis	C18:2n6 cis	0,19	0,213
C20:3n6	C20:3n6	0,03	0,857
C20:4n6 (ARA)	C20:4n6 (ARA)	0,16	0,299
C24:1n9	C24:1n9	-0,32	0,136
C22:6n3 (DHA)	C22:6n3 (DHA)	0,28	<b>0,066</b>
AG Saturados	AG Saturados	0,05	0,751
AG Monoinsat.	AG Monoinsat.	-0,06	0,709
AG Poliinsat Totales	AG Poliinsat Totales	0,01	0,962



AG membrana de glóbulo rojo de la madre	AG de la leche	Correlación	p-valor
$\Sigma$ Omega 6	$\Sigma$ Omega 6	0,01	0,935
$\Sigma$ Omega 3	$\Sigma$ Omega 3	-0,28	<b>0,066</b>
Omega 6/ Omega 3	Omega 6/ Omega 3	-0,31	<b>0,040</b>

**Tabla 8:** Correlaciones entre AG de MGR del lactante y los de MGR materno

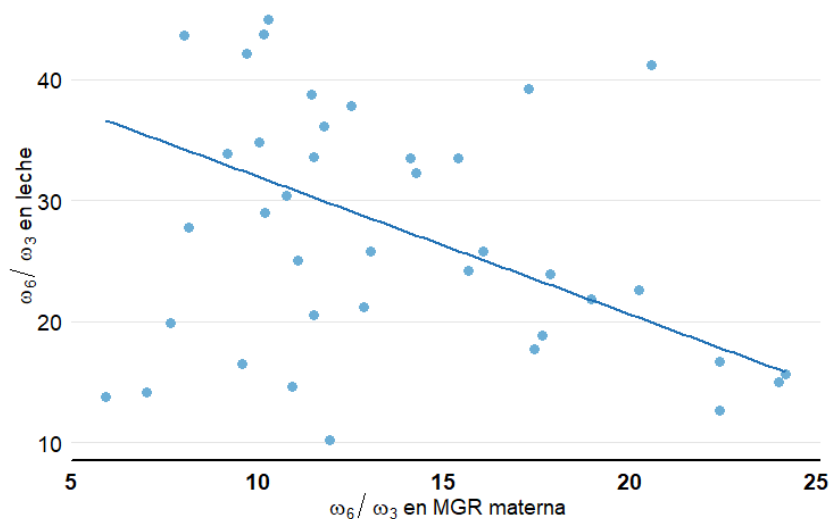
AG membrana de glóbulo rojo del lactante	AG membrana de glóbulo rojo materno	Correlación	p-valor
C16:0	C16:0	0,20	0,194
C18:0	C18:0	0,18	0,241
C18:1n9 cis	C18:1n9 cis	-0,08	0,603
C18:2n6 trans	C18:2n6 trans	-0,06	0,733
C18:2n6 cis	C18:2n6 cis	0,44	<b>0,003</b>
C20:3n6	C20:3n6	0,48	<b>0,001</b>
C20:4n6 (ARA)	C20:4n6 (ARA)	0,29	<b>0,056</b>
C24:1n9	C24:1n9	-0,44	<b>0,052</b>
C22:6n3 (DHA)	C22:6n3 (DHA)	0,24	0,109
AG Saturados	AG Saturados	0,23	0,128
AG Monoinsat.	AG Monoinsat.	-0,25	0,105
AG Poliinsat Totales	AG Poliinsat Totales	0,21	0,174
$\Sigma$ Omega 6	$\Sigma$ Omega 6	0,16	0,282
$\Sigma$ Omega 3	$\Sigma$ Omega 3	0,24	0,109
Omega 6/ Omega 3	Omega 6/ Omega 3	0,04	0,785

Se encontró una correlación positiva y significativa entre el porcentaje de DHA de la MGR del lactante y el porcentaje de DHA de la leche ( $r=0,39$ ;  $p$ -valor  $0,008$ ); como así también entre la sumatoria de los  $\omega$ -3 de la membrana del glóbulo rojo del lactante y el porcentaje de DHA que contenían las leches ( $r=0,39$ ;  $p$ -valor  $0,008$ ).

El DHA de la MGR de las madres y el porcentaje de DHA de sus leches guardan una correlación positiva con tendencia a ser significativa ( $r=0,28$   $p=0,066$ ).

No se encontró correlación significativa entre el cociente  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 de las membranas de los lactantes y el mismo cociente de las leches. Tampoco hubo correlación significativa entre el cociente  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 de las membranas de los lactantes con el mismo cociente de las membranas de glóbulo rojo de las madres ( $r=0,04$   $p$ -valor= $0,785$ ). En cambio, se encontró una correlación negativa, significativa, entre el cociente  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 de las de las leches y el mismo cociente de las membranas de glóbulo rojo de las madres ( $r=-0,31$   $p=0,0403$ ) (ver Gráfico 1).

Gráfico 1: Correlación entre  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de las leches y  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 de la MGR materna



No hubo correlaciones significativas entre el porcentaje de ácido linoleico (precursor del ácido araquidónico) y el porcentaje de ARA, ya sea entre la MGR del lactante y la leche, o entre la MGR de la madre y la leche.

Sí hubo una correlación positiva, significativa, entre el porcentaje de ácido linoleico de la MGR de la madre y el porcentaje del mismo en la MGR del lactante ( $r=0,44$   $p=0,003$ ).

## **DISCUSIÓN**

El hallazgo principal en esta tesis fue el bajo porcentaje de DHA [0,14 (0,12;0,2)] en las leches de las madres estudiadas, en concordancia con el bajo consumo de alimentos fuente de DHA; se encontró además una tendencia estadística positiva en la correlación ( $r=0,28$ ;  $p=0,066$ ) entre el DHA de la leche y el DHA de la MGR de la madre. La relación  $\omega-6/\omega-3$  de la leche materna y  $\omega-6/\omega-3$  de la MGR de la madre presentaron correlación negativa ( $r=-0,31$ ;  $p=0,040$ ).

También se halló una correlación positiva significativa entre el DHA de la leche y el DHA de la MGR del lactante. Cuando las leches presentaron un porcentaje de DHA mayor o igual a 0,20%, los lactantes tenían un aumento significativo del DHA en su MGR.

La disponibilidad de AGPICL para los lactantes está directamente relacionada con la transferencia de los mismos, desde la madre, a través de la leche materna (14,73). En los países con ingresos medios o bajos, el consumo de ácidos grasos esenciales en las mujeres embarazadas y en lactancia, en especial  $\omega-3$ , es inadecuado (74,75). Al analizar este trabajo, se observó una baja ingesta de alimentos fuente natural de DHA, como pescado o mariscos y ninguna madre

estudiada estaba suplementada. Se encontró una mayor ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos  $\omega$ -6, especialmente aceites como el de girasol, lo cual podría producir una reducción de la capacidad de la madre para transferir DHA a su descendencia durante la lactancia (76). Estudios realizados por Kim D. (77) y Judge MP (78) indican que, en caso de haber un alto consumo de AG  $\omega$ -6, habría una limitación de la biosíntesis de los  $\omega$ -3, ya que los  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 compiten por las mismas enzimas en sus respectivas vías de síntesis, resultando en impedimentos para el metabolismo de los AGPICL  $\omega$ -3.

Los niveles de AGPICL en MGR de las madres observado en el estudio, en especial DHA ( $2,54 \pm 1,04$ ), estaba por debajo de los valores hallados en trabajos realizados en la región por Barrera C y col en Chile ( $5,80 \pm 0,04$ ) (14), Krasevec JM y col. en Cuba ( $6.80 \pm 1.24$ ) (79) y Pontes P.V y col. en Brasil (80) ( $4.67 \pm 0.5$ ). La baja tasa de bioconversión de  $\alpha$  LNL en DHA observada a través de estudios realizados con trazadores de isótopos estables, muestran que solo el 1% - 4% de  $\alpha$  LNL dietético se convierte en DHA; sabiendo que la conversión de  $\alpha$  LNL a DHA aumenta durante el embarazo, no se encontró que la suplementación materna con  $\alpha$  LNL durante el embarazo sea efectiva para aumentar la concentración de DHA en sangre en mujeres embarazadas o sus recién nacidos (81). Por lo tanto, el DHA debería ser aportado a través de la dieta, ya que la concentración en la LM no es constante y varía con la ingesta materna (82).

La ingesta recomendada para el periodo de embarazo y de lactancia por la Organización Mundial de la Salud es de 300 mg/d de DHA y 200 mg/d de EPA (83). Basándonos en los datos de bajo consumo de productos marinos ricos en  $\omega$ -3 en la población materna estudiada, deberíamos considerar que la suplementación con

AGPICL  $\omega$ -3 es fundamental para cubrir los requerimientos durante el periodo de embarazo y lactancia, dados los múltiples beneficios que aporta al desarrollo cerebral y visual, y extendiéndose durante los primeros años de vida.

Las leches analizadas en nuestro estudio presentaron niveles de DHA similares a los hallados por Gaete G. M y col (84), que obtuvieron un porcentaje de DHA de  $0,16 \pm 0,05$  %, en leche de madres chilenas, con lactancia materna exclusiva durante la cuarta semana post parto; y Bosch V y col (85), que estudiaron a madres venezolanas con 8 semanas de lactancia y estratos socio-económicos bajos, encontrando un porcentaje de DHA en las leches de  $0,17 \pm 0,09$ . Estas poblaciones presentaron características similares a las nuestras: dietas ricas en carbohidratos y pobres en grasas.

Si bien nuestras leches estaban por debajo de la media mundial (0,32%) reportada por Brenna JT, et al (15), el sólo hecho que la cantidad de DHA fuera mayor o igual a 0,20%, aumentó la acreción del mismo en la membrana del glóbulo rojo del lactante [3,30 (2,80; 4,41) % a 4,56 (4,20; 5,21), con un p-valor de 0,0043]. La cantidad relativa de DHA en las membranas de los glóbulos rojos se correlaciona con el contenido de DHA en el cerebro (27); es decir que este hallazgo podría tener un impacto positivo en la neurogénesis, sinaptogénesis y mielinización de los lactantes con lactancia materna exclusiva, como lo demuestran otros autores (86,87).

Los niveles tisulares de ácidos grasos en una mujer durante la lactancia están directamente relacionados con su dieta, su capacidad de reserva y su utilización metabólica de los ácidos grasos. Por lo tanto, los ácidos grasos movilizados del tejido adiposo que circulan en la sangre, como ácidos grasos no esterificados, son

posiblemente fuentes directas importantes de ácidos grasos de cadena larga para la glándula mamaria (14). Quizás, esto explica la tendencia a correlacionar positivamente entre el DHA de la leche y el DHA de la MGR de la madre ( $r=0,28$ ;  $p=0,066$ ).

En cuanto al ácido araquidónico hemos observado que los valores encontrados en la leche materna ( $0,46 \pm 0,09$  %) son similares a los reportados en la por Brenna JT, et al (15), en el cual, según datos de 65 estudios en leche materna de 2474 mujeres, la concentración media de ARA fue  $0,47 \pm 0,13$ %. Según Del Prado M. y col, nivel de ARA en la leche materna es mucho más estable que el nivel de DHA. Esta estabilidad en la leche materna es biológicamente importante porque proporciona ARA preformado de manera constante en un momento en que el crecimiento y desarrollo del cerebro es crítico. La mayor parte del ARA en la leche materna no deriva del ácido LN de la dieta, sino de las reservas maternas de ARA (88).

Sin embargo, tuvimos algunas diferencias entre los valores de ARA hallados en la MGR de las madres [ $15,69(11,61; 16,80)$  %] y de los lactantes [ $18,71(16,74; 20,45)$  %] respecto a la bibliografía. El estudio de Torres AG (89) en mujeres brasileñas, presenta valores medios inferiores de ARA ( $11,52 \pm 1,79$  %) en las membranas, igual que el estudio de Barrera C (14), en mujeres chilenas ( $11,8 \pm 1,3$  %). Lo mismo ocurre con la media de ARA en la MGR de los lactantes; los valores reportados por Pontes P.V (79) en lactantes brasileños (ARA=  $13,77 \pm 3,7$ ) y Jakobik V. (90) en lactantes húngaros ( $10,38 \pm 3,59$ ) fueron inferiores.

La relación  $\omega-6/\omega-3$  de la leche materna manifestó una correlación negativa significativa con la relación  $\omega-6/\omega-3$  de la MGR de la madre ( $r=-0,31$ ;  $p=0,040$ ). La cual podría justificarse tomando en cuenta que la ingesta de ácido linoleico ha

aumentado considerablemente en las dietas occidentales, que el consumo de aceite de girasol es la elección primaria de las madres estudiadas y si, además, consideramos la naturaleza competitiva del ARA y DHA, cuando ambos están disponibles, la membrana incorporará preferiblemente DHA (91). Por lo tanto, cuanto mayor sea el resultado de la relación  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de la leche, menor será el resultado en la MGR debido al acreción del DHA en la misma.

El patrón general de la composición de ácidos grasos saturados de la leche materna y de la membrana de los eritrocitos de las madres del estudio, fue similar al informado por Torres AG y colaboradores (89) en su trabajo realizado en una población de mujeres lactantes brasileñas [Leche= C16:0 (19,7±1,7), C18:0 (6,28±1,07) / MGR= C16:0 (24,9±2,49), C18:0 (13,2±1,88)]. Sin embargo, vemos una diferencia con el estudio realizado por Barrera C y col. (14) en una población de madres chilenas, en donde los niveles ácido palmítico fueron superiores; podría ser atribuido a las diferencias en el tipo de alimentos consumidos [Leche= C16:0 (25.1±2.8), MGR= C16:0 (31.4±3.2)].

Los ácidos grasos saturados presentes en la MGR de los lactantes coinciden con los valores que obtuvimos en un estudio publicado en el año 2016 (C16:0= 22,5±3,00; C18:0= 19,94±3.04), tomando en cuenta que la población estudiada corresponde al mismo hospital en el que se realizó el estudio, y que las madres, que amamantaban a esos lactantes, tuvieron un patrón de alimentación similar (92). Los resultados también coinciden con los expresados por Jakobik V y col. (90) en su estudio de composición de membrana en lactantes húngaros (C16:0= 26,46±4,47; C18:0= 21,16±4,35) y en el de Pontes P.V (80) que llevó a cabo su estudio en lactantes brasileños nacidos a término (C16:0= 27.67±2.1; C18:0= 19.27±1.4).

## **CONCLUSIÓN**

La distribución porcentual del DHA hallado en la leche de la madre, se relaciona con la distribución porcentual de dicho ácido graso en la MGR de la madre y la MGR del lactante. El aumento del % de DHA en la leche materna por sobre el 0,20% produjo un aumento significativo en el mismo ácido graso correspondiente a la MGR del lactante.

Confirmamos que el consumo de ácidos grasos de la dieta se relaciona con la distribución porcentual de ácidos grasos en la MGR de la madre y la composición lipídica de la leche materna. El bajo consumo de alimentos fuente de DHA y la no suplementación resultaron en un bajo porcentaje de  $\omega$ -3 en leche y MGR maternos.







## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. FAO Food Nutr Pap. 2010; 91:1-166
- 2- Lagercrantz, H. Connecting the brain of the child from synapses to screen-based activity. *Acta Paediatr.* 2016; 105(4):352-7.
- 3- Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 months. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(4):871-9.
- 4- Koletzko B, Agostini C, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R: World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36 (1): 5-14
- 5- Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, Vles JS Relationship between long chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 499-504.
- 6- Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. Fatty acids and cognitive and visual acuity development methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 s1458-s1466
- 7- Mendez MA, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fitó N, Kogevinas M, Sunyer J Maternal fish and other seafoods intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1702-1710
- 8- Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n<sub>6</sub> and n<sub>3</sub> polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 473- 478.
- 9- Boris J, Jensen B, Salvig JD, Secher NJ, Olsen SF. Randomized Controlled Trial of the Effect of Fish Oil Supplementation in Late Pregnancy and Early Lactation on the n-3 Fatty Acids Content Human Breast Milk. *Lipids* 2004; 39: 1191-1196.
- 10-McNamara RK, Carlson SE. Role of omega 3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins, Leucotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; 75:329-349
- 11-Ramel SE, Belfort MB, Georgieff MK. Preterm nutrition and the brain. *World Rev Nutr Diet* 2014; 110:190-200
- 12-Foster JD, Vaughan RA. Palmitoylation controls dopamine transporter kinetics, degradation, and protein kinase C-dependent regulation. *J Biol Chem.* 2011; 18, 286 (7):5175-86.

- 13-Hoddinott P, Tappin D, Wright C. Breast feeding. *BMJ* 2008;336 (7649):881–7.
- 14-Barrera, C., Valenzuela, R., Chamorro, R., Bascuñán, K., Sandoval, J., Sabag, N., Valenzuela, A. The Impact of Maternal Diet during Pregnancy and Lactation on the Fatty Acid Composition of Erythrocytes and Breast Milk of Chilean Women. *Nutrients*,2018; 10(7), 839.
- 15-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):1457–1464
- 16-Visentin S, Malpeli A, Fasano V, Falivene M, Malizia BE, González HF. Docosahexaenoic Acid in Mature Breast Milk of Low-income Mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68 (5):738-741.
- 17-Jia X, Pakseresht M, Wattar N, Wildgrube J, Sontag S, Andrews M, Subhan FB, McCargar L, Field CJ; APrON study team. Women who take n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplements during pregnancy and lactation meet the recommended intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(5):474-81
- 18-Kris-Etherton, P.M., and Innis, S. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J. Am. Diet. Assoc.*2007; 107(9): 1599–1611
- 19-Koletzko, B., Cetin, I., and Brenna, J.T. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br. J. Nutr.* 2007; 98(5): 873–877.
- 20-Koletzko B, Boey C, C, M, Campoy C, Carlson S, E, Chang N, Guillermo-Tuazon M, A, Joshi S, Prell C, Quak S, H, Sjarif D, R, Su Y, Supapannachart S, Yamashiro Y, Osendarp S, J, M, 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
- 21-Valentine CJ, Wagner CL. Nutritional management of the breastfeeding dyad. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(1):261-74.
- 22-Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2014). Introduction to Fatty Acids and Lipids. *Intravenous Lipid Emulsions*, 1–16.
- 23-Joyce A. Benjamins, Eric J. Murphy, Thomas N. Seyfried, Chapter 5 - Lipids, Editor(s): Scott T. Brady, George J. Siegel, R. Wayne Albers, Donald L. Price, *Basic Neurochemistry (Eighth Edition)*, Academic Press, 2012, Pages 81-100, ISBN 9780123749475, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00005-5>
- 24-FAO. Aspecto sobre la digestión y el metabolismo de las grasas. Disponible en: <http://www.fao.org/3/v4700S/v4700s07.htm>
- 25-Chavan-Gautam P, Rani A, Freeman DJ. Distribution of Fatty Acids and Lipids During Pregnancy. *Adv Clin Chem.* 2018; 84: 209-239.

- 26-Voet D, Voet JG. *Metabolismo de los lípidos. Bioquímica. 2006. Cap.XXV: 945-1022. Editorial Panamericana: Buenos Aires, Argentina.*
- 27-Lauritzen L., Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. *Maternal and Child Nutrition* 2011; 7 (Suppl. 2):41–58.
- 28-Nettleton JA., Sale Jr N. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids 2018 Symposium: Arachidonic and Docosahexaenoic Acids in Infant Development. *Ann Nutr Metab* 2019; 74:83–91
- 29-Lattka E, Klopp N, Demmelmair H, Klingler M, Heinrich J, Koletzko B. Genetic variations in polyunsaturated fatty acid metabolism--implications for child health? *Ann Nutr Metab.* 2012;60 (Suppl 3):8-17
- 30-Olafsdottir AS, Thorsdottir I, Wagner KH, Elmadfa I. Polyunsaturated fatty acids in the diet and breast milk of lactating Icelandic women with traditional fish and cod liver oil consumption. *Ann Nutr Metab* 2006;50(3): 270–276.
- 31-Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA. Visual Acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993;58(1): 35–42.
- 32-Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VL, Drover JR, Castañeda YS, Minns L, Wheaton DK, Mundy D, Marunycz J, Diersen-Schade DA. The DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(4):848–59.
- 33-Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, Liao K, Choi IY, Lee P, Papa VB, Brooks WM, Shaddy DJ, Carlson SE, Colombo J, Gustafson KM. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. *Dev Psychobiol.* 2019;61(1):5-16.
- 34-D.I. Givens, K.E. Kliem, R.A. Gibbs, The role of meat as a source of n-3 polyunsaturated fatty acids in the human diet. *Meat Sci.* 2006; 74:209–218.
- 35-P.C. Calder, Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J. Nutr.*2012; 142(3)592S–599S
- 36-Crawford MA, The role of essential fatty acids in neural development; implications for perinatal nutrition. *Am J Nutr* 1993; 57 (suppl): 703S- 710S
- 37-Innis SM. The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. *Dev Neurosci* 2000;22(5-6):474-80.
- 38-Holman RT. Control of polyunsaturated fatty acids in tissue lipids. *J Am College Nutr* 1986; 5: 183-211.
- 39-Jørgensen M.H., Nielsen P.K., Michaelsen K.F., Lund P. & Lauritzen L. The relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids in breast-milk,

- maternal and infant erythrocytes during the first four months of lactation. *Maternal and Child Nutrition* 2006;(2): 29–39.
- 40-Gawrisch K, Eldho N, Holte L. The structure of DHA in phospholipid membranes. *Lipids* 2003; 38: 445-452.
- 41-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.
- 42-Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL: Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 1151– 1155.
- 43-Burdge GC, Jones AE, Wootton SA: Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002; 88: 355–363.
- 44-Burdge GC, Wootton SA: Conversion of alpha- linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002; 88: 411–420.
- 45-Calder PC. Docosahexaenoic Acid. *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):8–21.
- 46-Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30:237–55.
- 47-Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G: Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 548–553.
- 48-Scientific Opinion of the 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 Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2009; 941:1–14.
- 49-Brenna JT, Diau GY The influence of dietary docosahexaenoic acid and arachidonic acid on central nervous system polyunsaturated fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 2007; 77: 247-250.
- 50-Wijendran V, Lawrence P, Diau GY, Boehm G, Nathanielsz PW, Brenna JT. Significant utilization of dietary arachidonic acid is for brain adrenic acid in baboon neonates. *J. Lipid Res* 2002; 43: 762-76.
- 51-Latham CF, Osborne SL, Cryle MJ, Meunier FA. Arachidonic acid potentiates exocytosis and allows neuronal SNARE complex to interact with Munc18a. *J. Neurochem* 2007; 100(6): 1543-1554.
- 52-Orellana P, Valenzuela R, Valenzuela A, Morales G. Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora. *Rev Chil Nutr* 2018; 45(1): 80-88.

- 53-Blaskovic, S.; Blanc, M.; van der Goot, F.G What does S-palmitoylation do to membrane proteins? FEBS J. 2013; 280(12):2766-74.
- 54-Matt L, Kim K, Chowdhury D, Hell JW. Role of Palmitoylation of Postsynaptic Proteins in Promoting Synaptic Plasticity. Front Mol Neurosci. 2019;31: 12:8.
- 55-el-Husseini, Ael-D.; Bredt, D.S. Protein palmitoylation: a regulator of neuronal development and function. Nat Rev Neurosci. 2002; 3(10):791-802.
- 56-Straarup, E.M.; Lauritzen, L.; Faerk, J.; Hoy, C.E. et al. The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 293-9.
- 57-González HF, Vicentin D, Giumellib O, Vazzano M y Tavella M. Perfil de triacilgliceroles y porcentaje de ácido palmítico en la posición sn-2 en sustitutos de leche materna. Arch Argent Pediatr 2012;110(3):227-230.
- 58-Anderson JW, Johnstone, BM, Remley DT, Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 70, 525–535.
- 59-Isaacs, E.B., Fischl, B.R., Quinn, B.T., Chong, W.K., Gadian, D.G., Lucas, A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. Pediatr. Res. 2010; 67, 357–362.
- 60-Kafouri S1, Kramer M, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Breastfeeding and brain structure in adolescence. Int J Epidemiol. 2013; 42(1):150-9.
- 61-Almagro García MC, Moreno Muñoz JA, Jiménez López J, Rodríguez-Palmero Seuma M. Nuevos ingredientes en fórmulas infantiles. Beneficios sanitarios y funcionales. Nutr Hosp 2017;34(Supl.4):8-12
- 62-Jensen CL, Voigt RG, Llorente AM, et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. J Pediatr 2010; 157:900–5.
- 63-Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, Gustafson KM, Brez C. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. Am J Clin Nutr. 2013; 98(2):403-12.
- 64-Observatorio Nacional de la Obesidad. Revisión de la evaluación dietética. NHS 2010; 15 (3): 13-22. Disponible en: [http://www.noo.org.uk/uploads/doc/vid\\_7237\\_Review\\_new.pdf](http://www.noo.org.uk/uploads/doc/vid_7237_Review_new.pdf)
- 65-Thompson FE, Subar AF. Dietary assessment methodology. In: Coulston AM, Boushey CJ, Ferruzzi MG, editors. Nutrition in the prevention and treatment of diseases. San Diego: Academic Press; 3er ed., 2012.
- 66-European Food Safety Authority. General principles for the collection of national food consumption data in the view of a Pan-European dietary survey. EFSA Journal 2009; 7(12):1435.
- 67-Organización Mundial de la Salud. Patrones de crecimiento infantil [Internet]. [Ginebra]: OMS; 2006. Disponible en: <https://www.who.int/childgrowth/standards/es>.

- 68-Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras [Internet]. [Ginebra]: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 69-Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J Biol Chem 1957; 226(1): 497-509.
- 70-Arija Val V, Fernandez Ballart J. Métodos de valoración del consumo alimentario. En: Salas-Salvadó J. Bonada i Sanjaume A, Trallero Casañas R, et al, editores. Nutrición y dietética clínica. 1ra ed. Barcelona: DOYMA, España; 2000. p 55-67
- 71-Gobierno de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Hacienda y Finanzas. Metodología necesidades básicas insatisfechas [Internet]. La Plata: Dirección Provincial de Estadística. Disponible en: <http://www.estadistica.ec.gba.gov.ar/dpe/index.php/2016-05-30-15-56-27/2016-06-03-13-13-37/necesidades-basicasinsatisfechas/177-metodologia-necesidades-basicas-insatisfechas/230-metodologia-necesidades-basicas-insatisfechas>.
- 72-Lucas A, Gibbs JA, Lyster RL, Baum JD. Creamatocrit: Simple Clinical Technique for Estimating Fat Concentration and Energy Value of Human Milk. Br Med J. 1978; 1:1018-2.
- 73-Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. Matern Child Nutr. 2011 Apr;7 Suppl 2(Suppl 2):41-58
- 74-Meneses F, Torres AG, Trugo NM. Essential and long-chain polyunsaturated fatty acid status and fatty acid composition of breast milk of lactating adolescents. Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):1029-37
- 75-Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. Nutrients. 2016;8(3):128
- 76-Peng, Y.; Zhou, T.; Wang, Q.; Liu, P.; Zhang, T.; Zetterström, R.; Strandvik, B. Fatty acid composition of diet, cord blood and breast milk in Chinese mothers with different dietary habits. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids 2009, 81, 325–330
- 77-Kim D, Choi JE, Park Y. Low-linoleic acid diet and oestrogen enhance the conversion of  $\alpha$ -linolenic acid into DHA through modification of conversión enzymes and transcription factors. Br J Nutr 2019;121(2):137-45.
- 78-Judge MP. Omega-3 Consumption During Pregnancy to Support Optimal Outcomes. JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs [Internet] 2018;47(3):429-37.



- 79-Krasevec JM, Jones PJ, Cabrera-Hernandez A, Mayer DL, Connor WE. Maternal and infant essential fatty acid status in Havana, Cuba. *Am J Clin Nutr.* 2002 Oct;76(4):834-44
- 80-Pontes, P. V., Torres, A. G., Trugo, N. M. F., Fonseca, V. M., & Sichieri, R. (2006). n-6 and n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids in the erythrocyte membrane of Brazilian preterm and term neonates and their mothers at delivery. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 74(2), 117–123
- 81-Jia X, Pakseresht M, Wattar N, Wildgrube J, Sontag S, Andrews M, Subhan FB, McCargar L, Field CJ; APrON study team. Women who take n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplements during pregnancy and lactation meet the recommended intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(5):474-81.
- 82-Segura SA, Ansótegui JA, Marta Díaz-Gómez N. The importance of maternal nutrition during breastfeeding: Do breastfeeding mothers need nutritional supplements? *An Pediatr* 2016;84(6): 347.e1-347.e7.
- 83-FAO. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos. Estudio FAO alimentación y nutrición 2008; 1:204.
- 84-Gaete G., Marcela, & Atalah S., Eduardo. Niveles de LC-PUFA n-3 en la leche materna después de incentivar el consumo de alimentos marinos. *Revista chilena de pediatría* 2003, 74(2), 158-165.
- 85-Bosch Virgilio, Golfetto Iván, Alonso Hilda, Laurentin Zuly, Materan Mercedes, García Ninoska. Ácidos grasos de la leche materna madura de mujeres venezolanas de estratos socioeconómicos bajos: Influencia de la temperatura y tiempo de almacenamiento. *ALAN [Internet]*. 2009; 59 (1): 61-65. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222009000100009&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222009000100009&lng=es)
- 86-Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):177-83.
- 87-Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012; 107 Suppl 2: S85-106.
- 88-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.
- 89-Torres AG, Ney JG, Meneses F, Trugo NM. Polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid isomers in breast milk are associated with plasma

- non-esterified and erythrocyte membrane fatty acid composition in lactating women. *Br J Nutr.* 2006;95(3):517-24.
- 90-Jakobik V, Burus I, Decsi T. Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adulthood. *Eur J Pediatr.* 2009 ;168(2):141-7.
- 91-Miller MR, Seifert J, Szabo NJ, Clare-Salzler M, Rewers M, Norris JM. Erythrocyte membrane fatty acid content in infants consuming formulas supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA): an observational study. *Matern Child Nutr.* 2010;6(4):338-46.
- 92-Visentin S, Vicentin D, Magrini G, Santandreu F, Disalvo L, Sala M, Fasano V, González HF. Red blood cell membrane fatty acid composition in infants fed formulas with different lipid profiles. *Early Hum Dev.* 2016; 100:11-5