

# Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

## ✦ Transcripción del curso ✦

*Nota del editor: Esta es una transcripción de un webcast de audio presentado el 9 de diciembre de 2020. Se ha editado y condensado para mayor claridad.*

### EL DHA Y SUS RESULTADOS COGNITIVOS



**Susan E. Carlson, PhD:** Quiero compartir algunos de nuestros datos con ustedes. Hablaremos de los primeros 1000 días de vida que es el tiempo que transcurre desde la concepción hasta que el niño cumple dos años. Hoy hablaré sobre ese período de tiempo. Por supuesto, una nutrición óptima durante este periodo es esencial para el crecimiento y el desarrollo del feto. Pero, además, empezamos a ser más conscientes de que la nutrición tiene un impacto en la salud materna, incluso en el período posparto y durante la lactancia.

**First 1,000 Days of Life**

- First 1,000 days of life refers to conception through the child's second birthday
- Optimal nutrition is essential during this period to support:
  - Fetal growth and development
  - Maternal health (including the postpartum period and lactation)
  - Fuel for the infant and toddler growth (until 2 years of age)

Beluska-Turkkan K, et al. Nutrients. 2019;11:2891.

Diapositiva 1: Los primeros 1000 días de vida

Por supuesto, la nutrición es el combustible para el crecimiento del bebé y del niño hasta los 2 años de edad. Durante muchos años, nos hemos centrado casi exclusivamente en el crecimiento, pero de lo que vamos a hablar hoy es, más bien, del desarrollo del cerebro. El DHA [ácido docosahexaenoico] es esencial para la madre y para el niño. Aquí [diapositiva 2], se enumeran nutrientes esenciales para un embarazo y un desarrollo infantil saludables, que reciben cada vez más atención en estos días. Hoy, nos centraremos en los ácidos grasos omega-3.<sup>i,ii</sup>

Estos nutrientes reciben atención porque, como mencionaré al final de la presentación o en la sesión de preguntas y respuestas, la colina y el yodo... cada vez somos más conscientes de que pueden no ser adecuados en muchos embarazos.

Por supuesto, todos los nutrientes esenciales, y hay muchos más que estos [9], se deben incluir en la dieta materna y del bebé. Si no se proporcionan durante los primeros 1000 días, puede producirse un déficit de por vida en la función cerebral y también algunos problemas de salud a largo plazo. Se trata de enfermedades crónicas de la mediana edad.

**DHA is Essential to Mother and Child**

DHA is 1 of 9 nutrients for healthy pregnancy and infant/toddler development

- Carotenoids (lutein + zeaxanthin)
- Choline
- Folate
- Iodine
- Iron
- **Omega-3 fatty acids**
- Protein
- Vitamin D
- Zinc

- All these key nutrients should be included in maternal and infant diet
- Failure to provide these key nutrients during the first 1,000 days of life can result in lifelong deficits
- Strong mother/infant DHA relationship affects status both in utero and in infancy

Beluska-Turkkan K, et al. Nutrients. 2019;11:2891. Fuglestad A, et al. Cambridge, MA: MIT Press, 2008: 623-41.

Diapositiva 2: El DHA es esencial para la madre y el niño

### Micronutrientes esenciales

Somos conscientes de que es difícil hacerlo en un solo estudio, pero cada vez hay más datos que indican que estos primeros años predisponen a las personas a una vida saludable o no tan saludable. Existe una fuerte relación entre el DHA de la madre y del bebé, que afecta el estado tanto en el útero como en la infancia, y hablaremos de ello.


Durante los primeros 1000 días, el DHA, el hierro y la vitamina D son micronutrientes esenciales. Estos deben incluirse en los suplementos prenatales. Son componentes muy importantes,

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

junto con algunos de los otros nutrientes que les mostré en la diapositiva anterior [diapositiva 2]. Como dije antes, hoy nos centraremos en el DHA y su relación con el desarrollo cognitivo. Quiero hablar de por qué el DHA puede ser importante para el desarrollo del feto y del bebé.

**First 1,000 Days of Life**  
**DHA, Iron, Vitamin D, Micronutrient Essentials**

- Prenatal supplements should include these vital nutrients
- These micronutrients are building blocks to ensure Baby does well from fetus → infancy → toddlerhood
- The focus today is on DHA

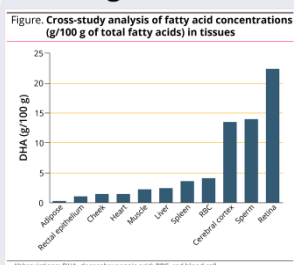


Diapositiva 3: DHA, hierro, vitamina D: micronutrientes esenciales durante los primeros 1000 días

Quizás sepan que cada célula del cuerpo tiende a acumular un nivel diferente de DHA, aunque hay un rango relacionado con el estado nutricional de la persona en torno a este nutriente. Como se puede ver en la diapositiva [4], la corteza cerebral y la retina son tejidos con concentraciones particularmente altas de DHA. Sabemos que el DHA se incorpora rápido en el cerebro y en la retina durante el desarrollo del feto y del bebé.<sup>iii</sup> En un minuto, hablaremos de los factores que influyen en esa acumulación.

**DHA Omega-3 in Cells of Human Body**

Figure. Cross-study analysis of fatty acid concentrations (g/100 g of total fatty acids) in tissues



**DHA incorporates into rapidly developing brain and retina during fetal and infant development**

Sufficient dietary consumption of n-3 LCPUFA needed in pregnant and breastfeeding mothers

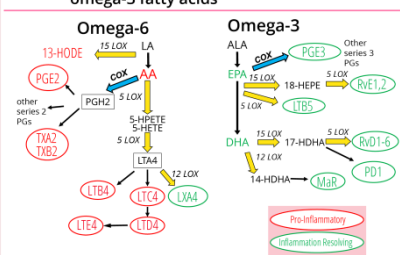
Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; RBC, red blood cell. LCPUFA, long-chain polyunsaturated fatty acid.

Arterburn LM, et al. Am J Clin Nutr. 2006;83(6 Suppl):1467S-1476S.

Diapositiva 4: Omega-3 DHA en las células del cuerpo humano

Esta diapositiva está muy atiborrada, pero céntrense en el LA [ácido linolénico] y el ALA [ácido alfa-linolénico], los 2 ácidos grasos en negro, padres de las familias omega-6 y omega-3. Estos se convierten en ácido araquidónico (ARA), que también es un ácido graso importante en el cerebro, aunque no es el tema que nos ocupa hoy. El ALA, o ácido alfa-linolénico, se convierte en EPA y, luego, en DHA.<sup>iv</sup> Aunque me centro en los componentes estructurales de estos ácidos grasos en las membranas de diferentes tipos de células del cuerpo, se puede ver que tienen muchos metabolitos. Uno de mis intereses es cómo el DHA reduce el nacimiento prematuro. Volveré sobre esto al final.

Figure. Metabolic pathways for omega-6 and omega-3 fatty acids



Abbreviations: AA, arachidonic acid; ALA, alpha-linolenic acid; COX, cyclooxygenase; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; HDHA, hydroxydocosahexaenoic acid; HETE, hydroperoxyeicosatetraenoic acid; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; HODE, hydroxyoctadecadienoic acid; HPETE, hydroperoxyheptacosatetraenoic acid; LA, linoleic acid; LOX, lipoxygenase; LT, leukotriene; LX, lipoxin; MAO, monoamine oxidase; PGI2, prostaglandin; PG, prostaglandin; Rv, resolvin; TX, thromboxane.

Fabian CJ, et al. Breast Cancer Res. 2015;17:62. Used under terms of a Creative Commons Attribution license.

Diapositiva 5: Vías metabólicas de los ácidos grasos omega-6 y omega-3

Muchos de estos metabolitos DHA, como los inmunomoduladores que reducen la inflamación, son de gran interés para nuestro grupo porque queremos saber por qué el DHA reduce los nacimientos prematuros. Sabemos que lo hace. Pero volvamos al cerebro. Quería mostrarles que tenemos esa vía, pero la conversión de ALA en DHA es muy ineficiente. Incluso con 1000 mg o un gramo de ALA al día, apenas unos 20-40 mg se convierten en DHA. Como verán cuando hablemos de cantidades, 20-40 mg de DHA es poco, probablemente menos de lo necesario y ciertamente menos de lo que creemos que se necesita en el embarazo.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA


Uno de los dos períodos importantes en que el perfil de DHA materno influye en el feto es el intrauterino. Sabemos que el DHA y el ácido araquidónico son transportados selectivamente y preferentemente a través de la placenta. Hay un mecanismo muy importante para mejorar la transferencia de esos ácidos grasos. Sabemos que se ve afectado por cosas como el tabaquismo y, tal vez, la diabetes o la obesidad. Pero, normalmente, la placenta quiere llevar estos ácidos al feto.

Después del parto, la leche humana proporciona DHA y ácido araquidónico. De hecho, toda la leche humana tiene estos ácidos. Sin embargo, la dieta de la madre o su ingesta de DHA es crítica para la cantidad de DHA que habrá en su leche.

**Maternal Intake of DHA Influences Two Important Periods of DHA Accumulation**


α-Linolenic Acid  
↓  
DHA

Conversion from precursor 18-carbon fatty acid is very poor  
~2-4% of ~1,000 mg = 20-40 mg



Preformed

In Utero:  
DHA and ARA are selectively transported across the placenta



Preformed

DHA and ARA are in human milk and US formulas since 2002

Diapositiva 6: La ingesta materna de DHA influye en dos períodos clave de acumulación de DHA

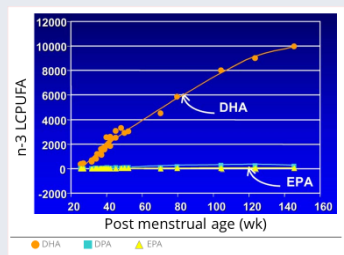
Desde cerca del 2002, se añade DHA y ácido araquidónico a la fórmula infantil en EE. UU. Actualmente, esa es la norma para las fórmulas en el país, aunque la concentración usada varía. Hablaremos de esos niveles más tarde.

Estos son datos de un trabajo que Manuela Martínez hizo en España hace muchos años en bebés que murieron por accidente después de nacer a término o en el útero.<sup>v</sup> Los datos van desde las 23 semanas de gestación hasta los 2 años de vida y muestran que, en un embarazo sano, el DHA se acumula en el cerebro, a

diferencia de otros ácidos grasos omega-3 o n-3 de la vía del DHA.

**DHA Accumulates Rapidly in the CNS During Most of the First 1,000 Days**

EPA = 20:5n-3  
DPA = 22:5n-3  
DHA = 22:6n-3



CNS, central nervous system; DHA, docosahexaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.  
Martinez M./ Pediatr. 1992;120:5129-5138.

Diapositiva 7: Rápida acumulación de DHA en el SNC durante la mayor parte de los primeros 1000 días

Es importante entender, y no estamos hablando del bebé prematuro... En el eje x [diapositiva 8], se muestra la edad gestacional en semanas. En el eje y, se muestra la cantidad de DHA que consume la madre. Las estadounidenses, de acuerdo con varios estudios, consumen una media de unos 60 mg de DHA al día, lo que las sitúa por debajo de esa línea. Eso sugiere que gran parte de la acumulación va al feto. Pero lo que se ve es que, si un bebé nace entre las 20 y 25 semanas de gestación, casi no hay acumulación de DHA, y eso no es solo en el cerebro. Las líneas de trazos de la figura muestran la acumulación de DHA en el tejido adiposo.<sup>vi</sup>

**Intrauterine DHA Accumulation**

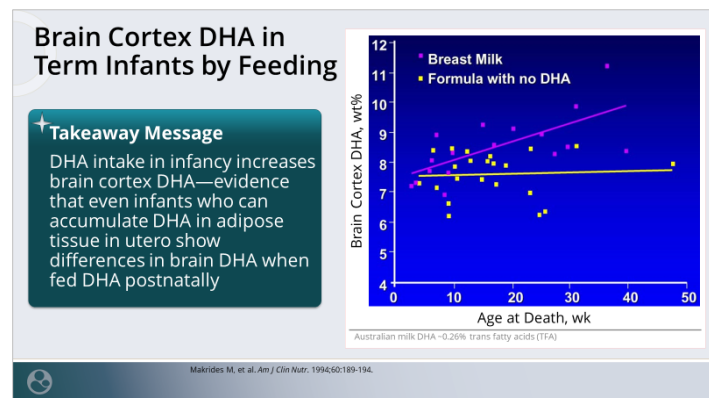
DHA accumulated in fetal adipose tissue can support DHA requirements after birth, but depends on maternal intake

Haggarty P. Annu. Rev. Nutr. 2010;30:237-55. Used with permission of Annual Reviews.

Diapositiva 8: Acumulación intrauterina de DHA

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

Se supone que, si una madre tiene una buena ingesta —aquí se muestra entre 150 y 300 mg de DHA al día por bebé—, acumulará reservas de DHA en el tejido adiposo del útero. Estos son datos de un estudio de Maria Makrides realizado hace muchos años en Australia en bebés nacidos a término que murieron accidentalmente.<sup>vii</sup> (Se consideró ese tipo de muertes). Los puntos amarillos [diapositiva 9, figura] muestran la acumulación de DHA en el cerebro de los bebés alimentados con fórmula. Entonces, las fórmulas infantiles no contenían DHA, a diferencia de la leche humana que, como dije, **siempre tiene DHA**.



Diapositiva 9: DHA cortical en los bebés a término por tipo de alimentación

El mensaje de esta diapositiva es que **la ingesta de DHA en la infancia aumenta el DHA cortical**. Hay evidencia de que incluso los bebés que acumulan DHA en el tejido adiposo en el útero muestran diferencias en el DHA cerebral cuando reciben DHA posnatalmente.

### Resultados visuales y cognitivos

Quiero hablar de un ensayo que hicimos hace unos años. Publicamos sobre el ensayo durante todo este tiempo porque los niños cumplieron 9 años de edad hace varios años y realizamos algunos análisis adicionales con ellos.

Observamos el DHA, los resultados cognitivos y los del estudio DIAMOND. El estudio DIAMOND

[Ingesta de DHA y medición del desarrollo neuronal] es el único estudio de respuesta a las dosis de DHA en la infancia.<sup>viii</sup> Contó con el apoyo de Mead Johnson Nutrition, que patrocina este programa.



Diapositiva 10: El DHA y los resultados cognitivos

Los bebés recibieron leche de fórmula desde el nacimiento hasta el año. Hoy no sería ético llevar a cabo este ensayo de alimentación sin DHA, pero comenzó en 2002, cuando se comenzaba a añadir DHA a las fórmulas infantiles en los EE.UU., y es el único seguimiento a largo plazo previsto hasta los 6 años. Estudiamos un subgrupo a los 9 años, pero el estudio principal sobre la alimentación fue entre 2002 y 2004.

**La razón principal para llevar a cabo el ensayo era observar la agudeza visual.** Se hizo en dos sitios: en Dallas, Texas, con Eileen Birch y en Kansas City, donde yo era la IP [investigadora principal]. En ese ensayo, había 343 bebés alimentados exclusivamente con fórmula. Medimos la agudeza visual hasta el año. El resultado principal fue la agudeza visual cortical, es decir, lo que ve el cerebro, no lo que ve el globo ocular.

Un resultado secundario fue el desarrollo cognitivo, que negociamos como parte de la compensación por participar. Queríamos inscribir a suficientes bebés de Kansas City para observar su desarrollo cognitivo a largo plazo.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

Había 4 niveles de DHA. Una de las fórmulas no tenía DHA. En adelante, me referiré a ella como fórmula de control. Y luego había 3 niveles de DHA: 0,32, 0,64 y 0,96. En los EE.UU., actualmente, 0,32 es el nivel deseado en una fórmula infantil. Pero este estudio estaba diseñado para ver si era necesario añadir más DHA en la fórmula infantil.

Todas estas son pruebas cognitivas. Atención sostenida, períodos de distracción e inhibición, tanto conductual como electrofisiológica. Analizamos: resolución de problemas, escala completa y subescalas de CI, estructura y función cerebrales, resonancia magnética (solo en el estudio DIAMOND), presión arterial, crecimiento y composición corporal.

### DIAMOND Trial (Clinicaltrials.gov NCT00753818)

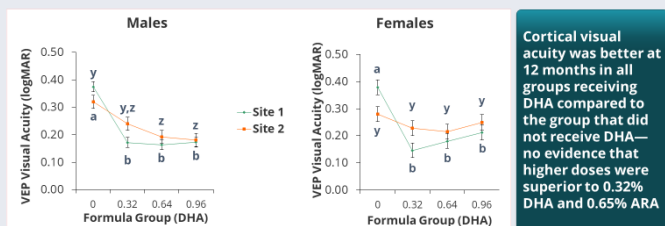
- DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) trial
- n=343; exclusively formula fed, term infants conducted 2002–2004
- Measured long-term dose-response effects of 4 amounts of LCP/FA-supplemented formula feeding birth to 12 months
- Primary outcome: cortical visual acuity; Secondary: cognitive development
- Four concentrations of formulations against control 0.00% DHA/0.00% ARA
  - 0.00% total fatty acids from DHA<sup>a</sup>
  - 0.32% DHA (17 mg/100 kcal of infant formula)
  - 0.64% DHA (34 mg/100 kcal)
  - 0.96% DHA (51 mg/100kcal)

Only dose-response study of DHA in formula with long-term follow-up of children

a. All DHA supplemented formulas contained 0.64% ARA, LCP/FA, long-chain polyunsaturated fatty acid; DHA, docosahexaenoic acid; ARA, arachidonic acid.

Birch EE, et al. Am J Clin Nutr. 2010;91:848-859.

### DIAMOND Trial Designed to measure the effect of DHA dose on visual acuity in term infants (conducted in Dallas and Kansas City)



Cortical visual acuity was better at 12 months in all groups receiving DHA compared to the group that did not receive DHA—no evidence that higher doses were superior to 0.32% DHA and 0.65% ARA

Birch EE, Carlson SE et al. Am J Clin Nutr. 2010;91:848-859.

### Diapositiva 11: Estudio DIAMOND

Hicimos algunas medidas de desarrollo adecuadas a la edad, que se analizaron en el estudio DIAMOND. Hablaré un poco de otro ensayo que hicimos con suplementación prenatal de DHA para las madres: el estudio KUDOS [Estudio de Resultados del DHA de la Universidad de Kansas], que comenzó en 2006. Observamos la agudeza visual cortical y la duración de la mirada de orientación durante la habituación visual.<sup>8</sup>

### Age-Appropriate Measures of Development Studied in RCTs of DHA Supplementation (DIAMOND and KUDOS)

- Cortical (brain-related) visual acuity
- Visual orienting
- Look duration during visual habituation
- Sustained attention and periods of inattention
- Inhibition—behavioral and electrophysiological
- Problem solving
- Full scale and subscales of IQ
- Brain structure and function (MRI)
- Blood pressure
- Growth and body composition

Diapositiva 12: Medidas de desarrollo adecuadas a la edad en los ensayos controlados aleatorios de suplementos de DHA

### Diapositiva 13: Estudio DIAMOND, diseñado para medir el efecto de la dosis de DHA en la agudeza visual de los bebés a término

Lo que vimos sobre la agudeza visual, que se publicó hace algunos años, se muestra [diapositiva 13] con diferentes colores para los 2 sitios, pero la conclusión fue que **la agudeza visual parecía mejor a los 12 meses en todos los grupos que recibieron DHA en comparación con el grupo que no recibió DHA.** Un valor de logMAR menor significa una mayor agudeza visual. Va en la dirección opuesta a la que cabría esperar. Los bebés que recibieron las 3 fórmulas con DHA tenían una mayor agudeza visual que los que no recibieron DHA.

### Evaluaciones pertinentes a la edad

Luego, hicimos algunas de las evaluaciones cognitivas que mencioné. Aquí [diapositiva 14], solo se muestran las edades en las que realizamos esas evaluaciones en la infancia. Observamos la habituación visual. Son puntos de tiempo específicos y relevantes para la edad. Observamos el desarrollo a los 18 meses según

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

las escalas de Bayley y analizamos pruebas de inhibición llamadas [tareas de] Stroop<sup>8</sup> y otra prueba de clasificación de tarjetas de cambio dimensional, de la que hablaré en un momento.

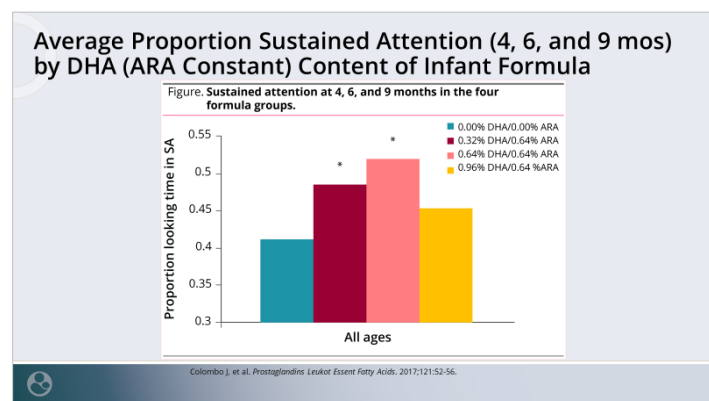
**DIAMOND Trial (Postnatal) Neurodevelopmental Assessments<sup>[a]</sup>**

Task	Age (months)										
	1	4	6	9	12	18	36	42	48	60	72
Cortical Visual Acuity	•	•		•	•						
Visual Habituation		•	•	•							
Bayley Scales of Infant Development (II)						•					
Stroop Tasks							•	•	•	•	
Dimensional Change Card Sort							•	•	•		
Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT)									•		
Electrophysiology (ERP): Go/No-Go Tasks										•	
Weschler Preschool Intelligence Scale (WPPSI: IQ)											•

a. Partial list completed in the Kansas City cohort; at 9 years we also looked at brain structure and function in a subset of each group.  
Birch EE, et al. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:848-859.

Diapositiva 14: Evaluación del neurodesarrollo en el estudio DIAMOND (posnatal)

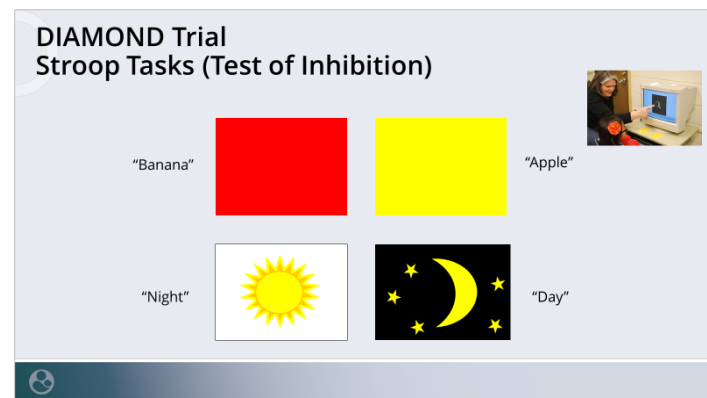
Luego, a los 5 y a los 6 años, observamos el coeficiente intelectual verbal y, a los 5 años y medio, la electrofisiología. Medimos la WPPSI [Escala de inteligencia preescolar y primaria de Wechsler] completa a los 6 años. Estas son solo algunas de las cosas que observamos. Además, como mencioné, cerca de la mitad de los bebés regresaron a los 9 años y analizamos su estructura y función cerebral.



Diapositiva 15: Proporción media de atención sostenida en función del contenido de DHA de la fórmula infantil

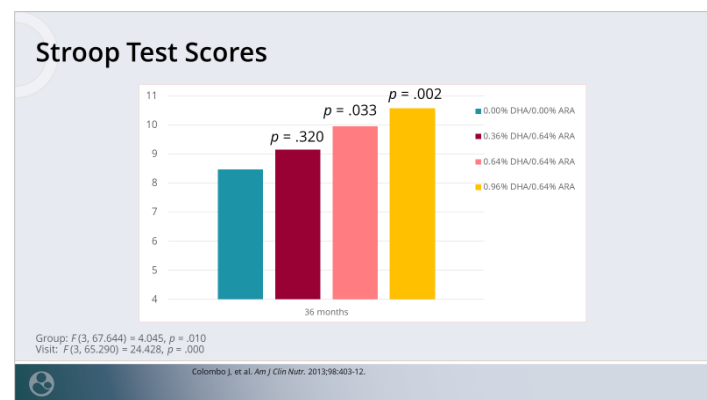
### Predictor de atención

En la infancia, la atención se puede medir y es un predictor de la función cognitiva a largo plazo. Como ven, los tres grupos que recibieron DHA obtuvieron mejores resultados que el grupo de control. En 2 grupos, la diferencia fue significativa, pero en todos el nivel fue más alto. Cuando los niños cumplieron 3 años, hicimos una prueba de inhibición en la que los niños deben entender que el sol se asocia con el día y las estrellas, con la noche, o que el amarillo se asocia con bananas y el rojo, con manzanas. Se les muestra una pantalla y, si ven las estrellas y la luna, deben decir "Día". Se supone que deben inhibir lo que ya han aprendido.



Diapositiva 16: Tareas de Stroop (prueba de inhibición) en el estudio DIAMOND

En esa prueba, de nuevo, los 3 grupos suplementados con DHA tuvieron un rendimiento superior que el grupo de control.



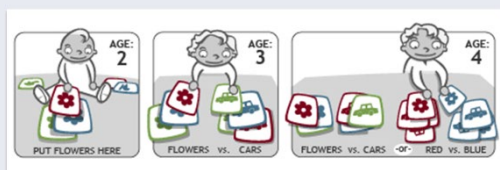
Diapositiva 17: Puntuaciones en las tareas de Stroop

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### Evaluación del neurodesarrollo

En una prueba de inhibición más sofisticada, se le enseña al niño una regla y, luego, se cambia. Entonces, el niño tiene que inhibir lo que acaba de aprender y seguir la otra regla. Por ejemplo, si hay tarjetas con flores y coches, podríamos pedirle al niño que ponga las tarjetas con pares de flores en una pila, y probablemente pueda hacerlo bien. A los 3 años, debería ser capaz de separar las flores de los coches y, a los 4, debería ser capaz de aprender una regla para ordenar por flores y coches y, luego, cambiar al color, por ejemplo.

#### Assessing Neurodevelopment at Different Ages Dimensional Change Card Sort Ability – Rule Learning/Inhibition

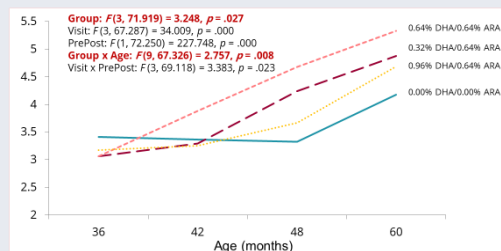


Diapositiva 18: Evaluación del neurodesarrollo a diferentes edades según la capacidad de clasificación de tarjetas con cambio dimensional (aprendizaje/inhibición de reglas)

La línea azul que se muestra aquí [diapositiva 19] es el grupo de control que no recibió DHA. De nuevo, se ve que no les fue tan bien como a cualquiera de los 3 grupos que sí recibieron DHA. A algunos les fue mucho mejor de lo que hubiéramos esperado. El grupo de 0,64 se distinguía de los demás grupos a partir de los 3 años y medio.<sup>ix</sup>

### DIAMOND Trial – Dimensional Change Card Sort

Overall DCCS Score: (36, 42, 48, and 60 months)

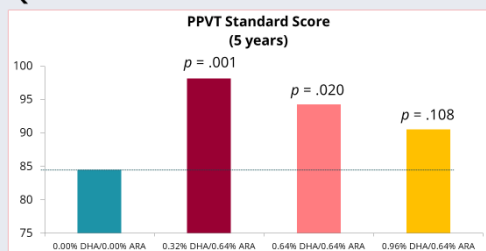


Diapositiva 19: Clasificación de tarjetas con cambio dimensional en el estudio DIAMOND

### Evaluación del CI verbal

Luego, a los 5 años, observamos el coeficiente intelectual verbal. De nuevo, se ve [diapositiva 20] que los 3 grupos suplementados con DHA fueron superiores al azul. Quiero señalar una cosa que quizás sea aún más sorprendente: las madres tenían el mismo rendimiento que el grupo azul y las madres de los 4 grupos tenían buen rendimiento. Se trataba de madres de bajo nivel socioeconómico que habían optado por la alimentación con fórmula. Básicamente, su CI verbal no era tan bueno como el de una población de clase media o media-alta.

### Verbal IQ Assessment



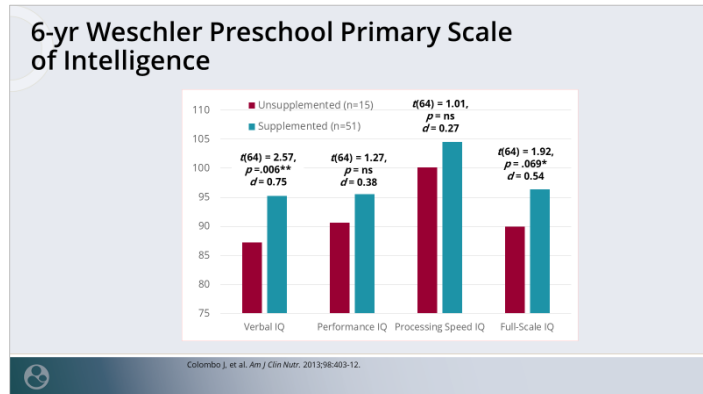
DIAMOND: ANOVA Group Effect:  $F(3, 59) = 4.12, p = .01$ .  
Supplemented ( $n=49$ ) vs Unsupplemented ( $n=14$ ):  $t(61) = 2.80, p = .007, d = 0.85$

Diapositiva 20: Evaluación del CI verbal

Luego, a los 6 años, medimos la Escala de inteligencia preescolar y primaria de Wechsler o WPPSI.<sup>9</sup> De nuevo, el azul es el grupo de suplementos combinados aquí [diapositiva 21]

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

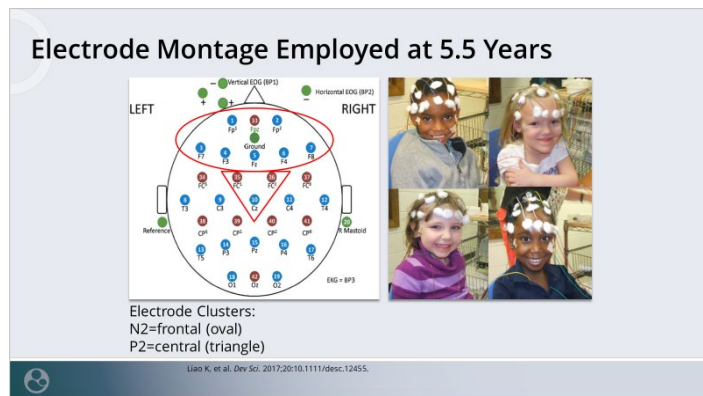
porque hay diferentes escalas en la parte inferior: CI verbal y escala completa de CI al final. De nuevo, el grupo suplementado tenía buen rendimiento en el CI verbal y en la escala completa.



Diapositiva 21: Escala de inteligencia preescolar de Weschler a los 6 años

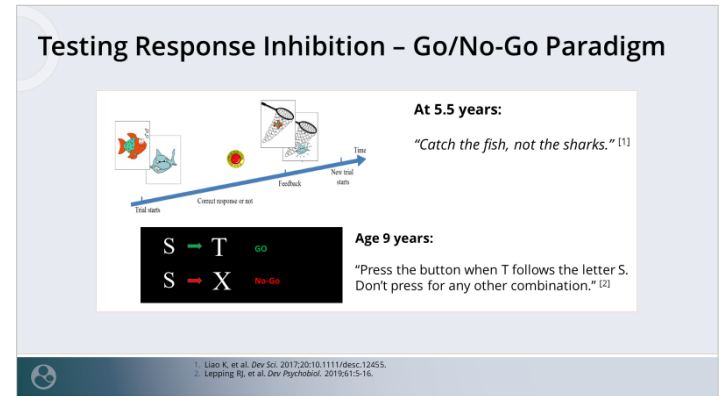
### Tiempo de reacción

Otra cosa que nos interesa es que no se trata solo de pruebas de comportamiento, sino también de ver cómo responde el cerebro a diversos estímulos. Podemos hacer pruebas de inhibición, por ejemplo, con tareas de tipo sí/no, que mostraré luego. Pero con el montaje de electrodos, este diamante en el centro es la respuesta central. Cuando un niño recibe un estímulo visual, intenta decidir qué está pasando. La parte de acción es esta parte frontal que se muestra en el óvalo.<sup>x</sup>



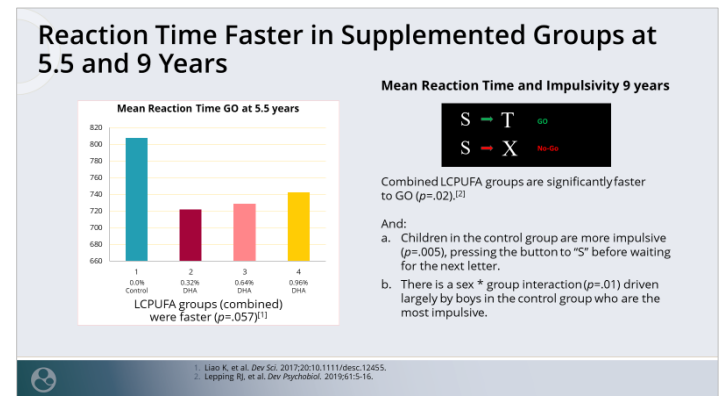
Diapositiva 22: Montaje de electrodos empleado a 5,5 años

Diseñamos una tarea de inhibición de la respuesta que implica un pez, un tiburón y un botón. Se le dice al niño que pulse el botón si ve un pez, pero no si ve tiburón.



Diapositiva 23: Comprobación de la inhibición de la respuesta en pruebas de tipo sí/no

Hicimos algo parecido a los 9 años en la resonancia. Hablaré de eso más adelante. Hicimos otra prueba de tipo sí/no, que consistía en pulsar el botón si había una T después de una S, pero no pulsarlo si se veía una X, G, W u otra letra además de la T. Son pruebas diferentes que usamos en estos mismos niños a los 5½ y 9 años de edad. Descubrimos que el tiempo de reacción en el grupo suplementado era menor, tanto a los 5½ como a los 9 años. Esto corresponde a los niños que aciertan en la respuesta. Son niños que hacen bien la tarea.



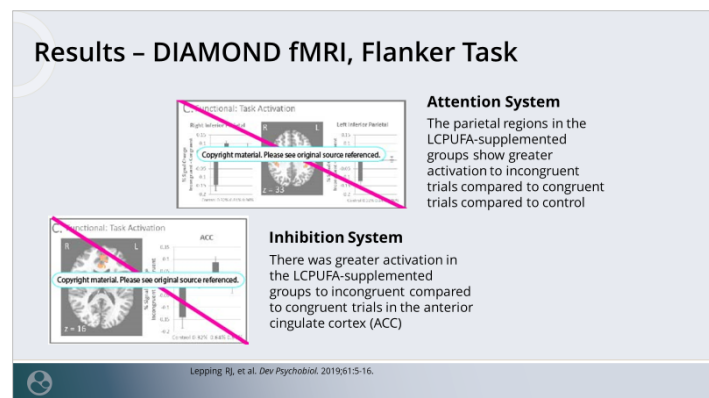
Diapositiva 24: El tiempo de reacción es menor en los grupos suplementados a los 5,5 y 9 años



## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

También descubrimos que los niños del grupo de control eran más impulsivos. Pulsaban el botón de la S antes de esperar la siguiente letra. Hubo una diferencia por sexo entre los grupos: los varones del grupo de control fueron los más impulsivos en pulsar el botón antes de que apareciera la letra.

Además, a los 9 años de edad, analizamos la tarea de Flanker bajo fMRI, que examina el sistema de atención y el sistema de inhibición en base a pruebas congruentes e incongruentes. De nuevo, el cerebro funcionaba de forma diferente en los 3 grupos que recibieron DHA en comparación con el que no, que se ve en la primera línea aquí [diapositiva 25].<sup>xi</sup>



Diapositiva 25: Resultados de la prueba de Flanker bajo fMRI en el estudio DIAMOND

**Los hallazgos del estudio DIAMOND** Además de la mejora de la agudeza visual, en Kansas City, observamos una mejora de la atención visual en el primer año, un desarrollo más rápido de la función ejecutiva a los 3-5 años, sobre todo en tareas de inhibición, una mejora del CI verbal y del CI global a los 5 y 6 años, y tiempos de reacción menores a los 5½ y 9 años. Todavía no se los mostré, pero observamos mejor discriminación cerebral en la prueba sí/no a los 5½ años, una red neuronal más sofisticada a los 5½ años, y una estructura cerebral más sofisticada a los 9 años.<sup>8-</sup>

11,xii,xiii

### DIAMOND Trial Findings

LCPUFA supplementation:

- Improved visual acuity (1–12 months)
- Improved quality of visual attention (4–9 months)
- Accelerated development of executive function (3–5 yrs)
- Improved verbal IQ (5 yrs) and overall IQ (6 yrs)
- Faster reaction time (5.5 and 9 yrs)
- Brain discrimination of No-Go from Go (5.5 years)
- More sophisticated neuronal network (5.5 years)
- More sophisticated brain structure/function (9 years)

Effects of LCPUFA were *not* seen on all measures of early executive function at 2–4 years, particularly those related to memory.

These findings were observed as long as 8 years after supplementation stopped!  
**Nutrition studies on cognitive development should be continued through early childhood**

1. Birch EE, et al. Am J Clin Nutr. 2010;91:848-859; 2. Colombo J, et al. Prostaglandins, Leukotrienes Fatty Acids. 2017;121:52-56; 3. Colombo J, et al. Pediatr Res. 2011;70:406-10; 4. Lepping RJ, et al. Dev Psychobiol. 2019;61:5-16; 5. Liao K, et al. Dev Sci. 2017; 20.

Diapositiva 26: Resultados del estudio DIAMOND

Quiero señalar que los efectos de los AGPICL [ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga] no se observaron en todas las medidas de la función ejecutiva temprana que analizamos, particularmente en torno a la memoria. No vimos nada que indicara que el DHA afectara a la memoria. Afecta más que nada la conducta en torno a la inhibición y la atención. Lo notable es que estos resultados se observaron hasta 8 años después de dejar de tomar los suplementos.

Necesitamos estudios de nutrición y desarrollo cognitivo que se extiendan hasta la primera infancia, pero se realizaron muy pocos, y ninguno reunió a los niños sistemáticamente cada 4-6 meses para realizar una tarea de resultados.

### Estudio KUDOS

Ahora, quiero hablar de los resultados del estudio KUDOS, que fue un estudio de DHA prenatal. Quiero señalar que se realizó entre 2006 y 2011. Esto fue algunos años después de que empezáramos a dar DHA posnatal a los lactantes, sea en la fórmula o en la leche materna. En este ensayo participaron 350 mujeres, y 301 lo completaron. Se les asignó aleatoriamente un aceite placebo que no tenía DHA o cápsulas que contenían 600 mg de DHA.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### DHA and Cognitive Outcomes

#### Results of the KUDOS (prenatal) DHA trial

- Conducted 2006–2011
- N=350 enrolled and 301 completed the trial
- Women assigned to placebo or DHA capsules (600 mg)
- Primary outcomes: Pregnancy outcome and cognitive development to 6 years

suplementación posnatal con DHA, y quizás lograron una acumulación adecuada gracias a ella. Sin embargo, vimos algunas diferencias en el cerebro. Quiero mostrárselos: la forma en que el cerebro respondía era diferente.

### KUDOS Trial (Prenatal) – Neurodevelopmental Assessments

Task	Age (months)											
	1	4	6	9	12	18	36	42	48	60	66	72
Visual Acuity	•	•	•	•	•							
Visual Habituation		•	•	•								
Bayley Scales of Infant Development (II)												
Stroop Tasks												
Dimensional Change Card Sort												
Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT)												
No effect of maternal DHA supplementation after 12 mo; however, all received DHA postnatally.												
Electrophysiology (ERP): Go/No-Go Tasks												
Weschler Preschool Intelligence Scale (WPPSI: IQ)												

Diapositiva 27: El DHA y los resultados cognitivos

Los criterios de valoración primarios fueron los resultados del embarazo. Analizamos aspectos como la duración de la gestación, el peso y la longitud al nacer, el nacimiento prematuro y el desarrollo cognitivo hasta los 6 años.

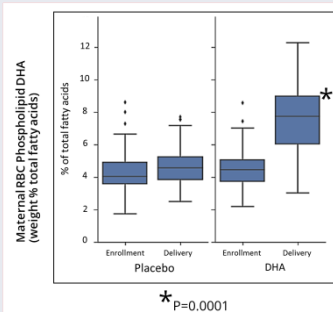
Básicamente, repetimos la batería de pruebas del estudio DIAMOND en estos niños. Aquí [diapositiva 28], se muestra el nivel de referencia de las mujeres en los grupos de control y el nivel final de las mujeres tratadas: entre 4,3 % y 4,5 % de DHA en los glóbulos rojos.<sup>xiv</sup> El grupo que recibió DHA empezó allí, pero terminó mucho más arriba debido al suplemento de DHA.

Diapositiva 29: Evaluaciones del neurodesarrollo en el estudio KUDOS (prenatal)

Les explicaré esta diapositiva. Donde están las barras [diapositiva 30, izquierda], se pueden ver los resultados de los niños en la tarea de pulsar el botón... esto es todo procesamiento visual en la amplitud máxima P2. Eso es procesamiento visual. ¿Vio un pez o un tiburón antes de tomar la decisión de apretar el botón o no? Ocurre mucho antes de pulsar el botón. Lo que vimos fue que los hijos de las madres que recibieron el DHA (mostrados en azul) tenían una amplitud mucho mayor que el control en la prueba de tipo sí/no. Se supone que están viendo algo que debería inhibirlos de actuar, y esperamos una mayor amplitud cuando este es el caso. Y observamos eso en el grupo que recibió DHA. En el grupo que recibió placebo, esta diferencia no fue significativa.<sup>xv</sup>

### KUDOS (RCT)

Placebo or 600 mg DHA/day beginning at ~14.5 wks gestation

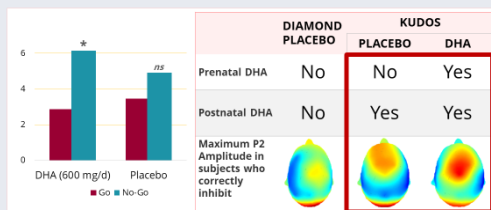


Diapositiva 28: Ensayo controlado aleatorio KUDOS

Algo decepcionante de este ensayo fue que no encontramos un suplemento de DHA materno eficaz tras 12 meses. Hubo algunas señales en los primeros 12 meses, pero no sabemos realmente qué significan. Todos los bebés recibieron

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### Maximum P2 Amplitude in DIAMOND Control vs KUDOS (Placebo-controlled DHA Supplementation in Pregnancy)<sup>[a]</sup>



a. Visual processing (is it a fish or a shark) that takes place prior to making a decision to press the button or not.

Gustafson KM, et al. Nutr Neurosci. 2020;1011 (online ahead of print).

Diapositiva 30: Amplitud máxima de P2 en el grupo de control del estudio DIAMOND frente al del estudio KUDOS

En el cuadro rojo de la derecha, expresé esto en términos del estudio KUDOS [el Estudio de resultados del DHA de la Universidad de Kansas]. En este estudio, el grupo control no recibió DHA prenatal, pero hubo un grupo suplementado con DHA. Ambos grupos recibieron DHA posnatal, pero se ve que hay una mayor intensidad del color naranja en la visualización de lo que ocurre en este contraste entre las situaciones sí y no.

Ahora, vean el grupo de control del estudio DIAMOND fuera del recuadro. Verán que los bebés que no recibieron DHA prenatal ni posnatal mostraron un resultado muy diferente a los grupos del estudio KUDOS. Esta es una de las razones por las que creemos que quizás represente ventaja una recibir DHA posnatal y quizás explique por qué el comportamiento no difirió tanto entre el placebo y el DHA en el estudio KUDOS.

### Diferencia de potencial

El N2 es la diferencia de potencial en la amplitud durante el tiempo que el niño toma la decisión... esto ocurre en el [lóbulo] frontal unos 300 ms en lugar de unos 700 ms antes de pulsar el botón. Estos datos [diapositiva 31] incluyen solo a los niños que respondieron bien, es decir, que no atraparon el tiburón.

Aquí, vemos una relación muy interesante con el sexo del niño. Las niñas tenían este potencial de diferencia independientemente de que sus madres recibieran DHA o placebo. Se observa aquí, en las barras de la izquierda. Los varones mostraban el potencial de diferencia esperado si la madre había recibido el DHA. Pero, si sus madres habían recibido el placebo, no mostraban esa diferencia. No era significativa.

En el recuadro rojo, se muestra la misma comparación que en la diapositiva anterior, pero sin incluir a las mujeres porque, obviamente, mostraban una buena respuesta. Los varones suplementados con DHA mostraron este resultado. De nuevo, se ve que la suplementación prenatal hizo una diferencia en la conexión cerebral de los varones.

Veamos el grupo control del estudio DIAMOND, fuera del recuadro. Se muestran ambos sexos del estudio DIAMOND, sin suplementos prenatales ni posnatales. No hay diferencias cognitivas evidentes, pero el cerebro parece funcionar mejor.

### Maximum N2 Amplitude for "Difference Potential" in DIAMOND Control vs KUDOS (Placebo or DHA Supplementation in Pregnancy)<sup>[a]</sup>



a. Occurs in frontal lobe about 300 ms prior to when button press would occur without inhibition (includes only children who had the correct response, ie, did not catch the shark).

Gustafson KM, et al. Nutr Neurosci. 2020;1011 (online ahead of print).

Diapositiva 31: Amplitud máxima de N2 para el "potencial de diferencia" en el grupo de control del estudio DIAMOND frente al del estudio KUDOS

Otro resultado del estudio KUDOS es que los nacimientos prematuros se redujeron drásticamente en el grupo que recibió 600 mg de DHA en comparación con el que recibió placebo.<sup>14</sup>

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

Aquí se muestra: 4,8 % frente a 0,6 %. Hubo un parto prematuro en el grupo que recibió DHA. Esto nos motivó a diseñar un ensayo de los NIH, que finalizó el mes pasado, con 1100 mujeres asignadas a 200 o 1000 mg de DHA para observar la dosis efectiva en el parto prematuro. Los datos saldrán pronto, pero les adelanto que sustentan la revisión de Cochrane de otoño de 2018, que muestra una reducción de al menos 42 % en los nacimientos antes de las 34 semanas en mujeres que reciben un suplemento significativo de DHA, digamos en el rango de 500 a 1000 mg.<sup>xvi</sup>

### DIAMOND and KUDOS Conclusions

- Children supplemented postnatally with DHA and ARA (DIAMOND trial) had higher cognitive development and favorable effects on brain structure-function out to age 9 years.
- Children supplemented with DHA prenatally (KUDOS, all of whom received postnatal DHA) did not show pronounced cognitive benefit after controlling for SES, *however*, they did have more favorable brain responses during visual processing of the Go/No-Go testing at 5.5 yrs. AND there was an interaction between sex and DHA.
- Males did not have the same cortical response when asked to inhibit an action (not catch the shark) unless their mother was assigned to DHA supplementation.
- Prenatal DHA supplementation reduces early preterm birth by ~50%, so additional benefits are likely for those not born preterm, because preterm birth impairs cognitive development.



*Diapositiva 33: Conclusiones de los estudios DIAMOND y KUDOS*

Los niños suplementados con DHA prenatalmente en el estudio KUDOS, que no recibieron DHA posnatal, no mostraron un beneficio cognitivo marcado tras ajustar por el estatus socioeconómico o SES.<sup>14</sup> No lo mencioné, pero antes de ajustar por el SES, sí vimos una relación entre más DHA y las medidas cognitivas que mostré. Observamos que algunas de las madres de alto SES tomaban los suplementos mejor que las madres de bajo SES. Después de ajustar por el SES, no pudimos determinar si era el DHA o el SES. Como saben, el SES influye en la educación materna y probablemente en el estímulo del niño. Sabemos que a los hijos de las madres mejor educadas les va mejor en las pruebas cognitivas. Se trataba de una variable de confusión importante. Pero incluso después de ajustar, encontramos respuestas cerebrales más favorables durante el procesamiento visual en la prueba sí/no a los 5½ años.

Encontramos una interacción entre el sexo y el DHA, lo que sugiere que los varones tenían más problemas con esta inhibición a la hora de discernir si actuar o no actuar.

Los suplementos prenatales de DHA reducen los nacimientos prematuros en cerca de un 50 %. Es probable que haya otros beneficios para los que no nacen prematuros, porque se sabe que el nacimiento prematuro perjudica el desarrollo cognitivo.

### KUDOS - Secondary Outcomes

	Placebo (n=147)	600 mg DHA (n=154)	P-value
Early preterm birth (<34 wks) <sup>[a]</sup>	4.8 %	0.6 %	0.025
Birth weight <1500 g <sup>[a]</sup>	3.4 %	0 %	0.026
Neonatal Intensive Care Unit admission	8.3%	10.4%	NS
Days hospitalized (mean #) <sup>[b]</sup>	40.8	8.9	0.026

a. One tailed P values at  $\alpha=0.05$ . b. If born preterm (<37 wks).

Carlson SE, et al. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:808-15.

*Diapositiva 32: Resultados secundarios del estudio KUDOS*

### Conclusiones de los estudios DIAMOND y KUDOS

Los niños suplementados posnatalmente con DHA y ácido araquidónico en el estudio DIAMOND tuvieron un mayor desarrollo cognitivo y efectos favorables en la estructura cerebral hasta los 9 años.<sup>8</sup>

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### DHA and Noncognitive Benefits Reported for DHA

- Lower stress response (mom and baby)
- More mature fetal autonomic nervous system development
- Less wheeze/asthma in childhood
- Less atopic allergy
- Lower BP in early childhood in children who become overweight/obese
- Higher fat-free mass at 5 years



Carlson SE, et al. *Adv Pediatr*. 2016;63:453-471.

Diapositiva 34: El DHA y sus beneficios no cognitivos reportados

### DHA y beneficios no cognitivos

No hablé de otras cosas que se han reportado sobre el DHA y algunos de los beneficios no cognitivos reportados del DHA. Hablamos de esto en un artículo de revisión citado aquí.<sup>xvii</sup> Hay distintos grados de evidencia de todo esto, pero todos los estudios sugieren que el DHA trae beneficios para otros aspectos de la fisiología de la mamá o del bebé. Un estudio sobre la menor respuesta al estrés lo realizó mi amiga, [la Dra.] Kate Keenan, psicóloga de la Universidad de Chicago. Ella se ha interesado por el DHA y si puede reducir el estrés de la madre y del bebé.

Un estudio sobre un sistema nervioso autónomo fetal más maduro, realizado por mi colaboradora, la Dra. Kathleen Gustafson aquí en Kansas City, hace algunas evaluaciones sobre el desarrollo del feto: desarrollo del sistema nervioso autónomo; se ha informado de menos sibilancias/asma en la infancia, menos alergia atópica, menor presión arterial en la primera infancia en los niños que tienen sobrepeso u obesidad del estudio KUDOS y mayor masa sin grasa a los 5 años.

### Buenas prácticas

Hay algunos informes sobre estos temas, pero no los suficientes como para que la gente los considere pruebas sólidas. Las prácticas recomendadas para asegurar la ingesta de DHA materna e infantil... Como muchos de ustedes sabrán, sobre todo los dietistas, nuestra Academia Nacional de Medicina hace recomendaciones sobre los ácidos grasos N-6 y N-3,<sup>xviii</sup> pero estas son estrictamente sobre el ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico, ambos precursores de 18 carbonos del ácido araquidónico y el DHA, cuya conversión sabemos que es muy baja.

### First 1,000 DHA Recommended Intake

	0 to 6 months of age	6 to 24 months
National Academy of Medicine <sup>(a)</sup>	• n-6 fatty acids 4.4 g/day • n-3 fatty acids 0.5 g/day	
WHO	• 0.2 to 0.36% of fatty acids	• DHA 10 to 12 mg/kg body weight
More guidance is needed in recommended dosing of DHA in toddlers (eg, dosing, deficiency gaps, age considerations, dietary considerations)		

a. Note these recommendations are for 18 Carbon Fatty Acids, linoleic and linolenic acid only. However, studies show 0.3% DHA with ARA in at least the same amount are beneficial for infant development.



Institute of Medicine of the National Academies, The National Academies Press, Washington, DC 2005.  
WHO. Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation.

Diapositiva 35: Ingesta recomendada de DHA durante los primeros 1000 días

Actualmente, nos esforzamos por definir recomendaciones sobre los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que se producen a partir de estos precursores. La OMS recomienda un nivel de DHA en torno a 10-12 mg/kg de peso en bebés de 6 a 24 meses.<sup>xix</sup>

### DHA en la leche humana

La ingesta de DHA a través de la leche depende del DHA de la madre. Mencioné antes que las estadounidenses tienen bajos niveles de DHA en la leche si no consumen DHA. Se puede ver que están en el rango de la China pastoral o Sudán, donde la gente no come mucho pescado ni otros tipos de proteína animal buena. En EE.UU., se debe a la baja ingesta de pescado.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### Milk DHA Intake Is Related to Maternal DHA Intake

Diet/Location	% DHA
Sudan	0.07
<b>US Women</b>	<b>0.12</b>
Pastoral China	0.14
Netherlands	0.19
Germany	0.23
Australia	0.26
France	0.32
Spain	0.34
Nigeria	0.34
Israel	0.37
Norway	0.45
Rural China	0.68
Urban China	0.82
Japan	1.00
Marine China	2.78

Median DHA in human milk worldwide is ~0.3%

Women in US ~0.1% DHA, unless consuming a supplement

Jensen et al show 200 mg supplement of DHA/day in US women could increase milk DHA to 0.3% of total fatty acids<sup>(1)</sup>

0.3% DHA is the amount EFSA requires in infant formula to claim it supports visual development

EFSA, European Food Safety Authority.

Jensen CL, et al. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:125-32.

lactantes. Creemos que es un buen punto de partida.

### Maternal DHA Intake Guidelines

- Maternal dietary DHA intake recommend  $\geq 200$ –300 mg/day
  - WHO/FAO/ISFFAL recommend at least 200 mg/day for pregnant and lactating women
- Current US Dietary Guidelines recommend pregnant women eat a variety of seafood, min of 250 mg/week n-3 LCPUFA intake
- US EPA recommends lactating women consume 1–3 weekly servings (12 oz/wk) of a variety of seafood low in mercury to ensure adequate breast milk DHA content

FAO, Food and Agricultural Organization; ISFFAL, The International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids.

Abrams SA. LCPUFA for preterm and term infants. UpToDate.com. Last updated Jan 21, 2020.

*Diapositiva 36: La ingesta de DHA a través de la leche depende de la ingesta de DHA de la madre*

La media de DHA en la leche humana a nivel mundial es del 0,3 %. Por ello, las fórmulas infantiles tienen niveles en torno del 0,3 % al 0,32 %. Craig Jensen mostró hace unos años que las mujeres suplementadas con 200 mg de DHA al día logran aumentar el DHA de su leche hasta cerca de ese 0,3 %.<sup>xx</sup> Ciertamente sería recomendable para las mujeres lactantes tomar un suplemento de un par de cientos de miligramos de DHA por día, a menos que estén dispuestas a comer mariscos. Hablaremos de eso en un minuto.

Ese 0,3 % de DHA coinciden con lo que los responsables de la seguridad alimentaria en Europa exigen en un preparado para lactantes para afirmar que favorece el desarrollo visual.

### Recomendaciones de ingesta materna de DHA

De nuevo, hay recomendaciones de que la ingesta de DHA en la dieta materna debe estar entre 200 y 300 mg al día. Quizás lo pongamos en duda después de los resultados del ensayo que acaba de terminar y del ensayo ORIP que terminó en Australia hace un año.<sup>xxi</sup> Pero la OMS, la FAO [Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación] y la Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y los Lípidos o ISFFAL, recomiendan al menos 200 mg al día para las mujeres embarazadas y

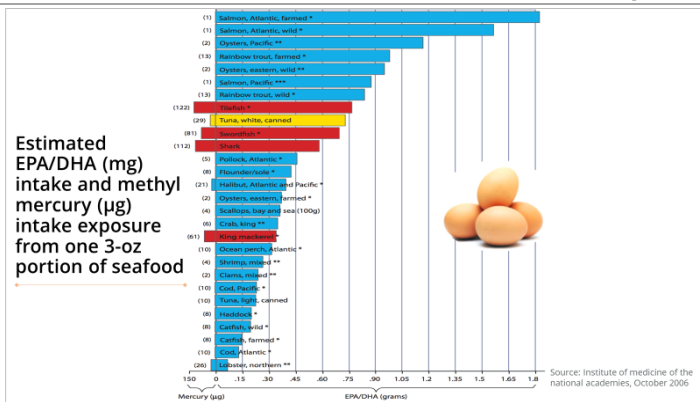
*Diapositiva 37: Directrices de ingesta materna de DHA*

### Directrices sobre el consumo de mariscos

Las directrices nutricionales actuales en EE. UU. recomiendan que las embarazadas consuman mariscos variados con al menos 250 mg de AGPICL n-3 por porción. Tal vez debería expresarlo de otra manera. Si siguen las directrices de EE.UU. y consumen las porciones de mariscos recomendadas, alcanzarían un promedio de 250 mg al día durante la semana. La EPA recomienda a las mujeres lactantes consumir entre 1 y 3 porciones de mariscos bajos en mercurio para garantizar un contenido adecuado de DHA en la leche materna. Como verán, estas recomendaciones se centran en la comida.

Esto es de una conferencia de la Academia Nacional de Medicina, en la que analizamos el equilibrio entre los beneficios y los riesgos de los mariscos. Se muestran en rojo los pescados que la EPA y el DHA han recomendado que las mujeres no consuman durante el embarazo y la lactancia.<sup>xxii</sup>

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA



Diapositiva 38: Estimación de la ingesta de EPA/DHA (mg) y de la exposición a la ingesta de metilmercurio ( $\mu\text{g}$ ) en una porción de 3 onzas de mariscos

El eje x es el contenido de EPA/DHA del pescado. Arriba están el salmón, las ostras, la trucha arco iris, etc. Abajo están la langosta y el bacalao, que son bajos en ácidos grasos omega-3, pero también en mercurio, que se muestra aquí. Los resaltados son los que tienen un alto contenido de mercurio porque son peces muy grandes, y se recomienda no consumirlos durante el embarazo y la lactancia.

Incluyo los huevos porque son la principal fuente de DHA en la dieta estadounidense en general. Puede ser sorprendente, pero en el Midwest, muchas personas no comen tantos mariscos como en la Costa, donde comen más. Un huevo promedio en los Estados Unidos tiene alrededor de 50 a 60 mg de DHA. Hablaremos de eso, ya que la yema de huevo puede ser una fuente de DHA para los bebés.

### Principales conclusiones

Dar DHA y ARA a los bebés a término en cantidades comparables al promedio mundial de DHA y ARA en la leche humana crea un cerebro más funcional. Los efectos persisten mucho después de haber dejado los suplementos de DHA, lo que se conoce como programación del desarrollo.

Los bebés necesitan leche de una madre que consuma unos 200 mg de DHA al día a través de su dieta o de suplementos, o una fórmula infantil con al menos 0,3 mg de DHA y de ARA. Después de la infancia, deben comer alimentos con DHA o tomar un suplemento de DHA. La ingesta materna de DHA debe aumentar durante el embarazo y la lactancia con comidas y suplementos. Aún no se determinó la cantidad óptima, pero creemos que 200 a 300 mg es un buen punto de partida.

### PREGUNTAS Y RESPUESTAS

*Nota del editor: Esta es una transcripción de las preguntas del público junto con las respuestas de los presentadores de la transmisión por Internet del 9 de diciembre de 2020.*

#### ¿Sabían los investigadores del estudio DIAMOND que hacían las pruebas a qué grupo había sido asignado cada niño?

**Carlson:** No. Es una excelente pregunta porque en los ensayos clínicos y cuando evaluamos resultados, no se permite saber qué recibía el niño. En el estudio DIAMOND, mantuvimos el ensayo a ciego y nadie sabía cuál era la asignación hasta que todos los niños cumplieron 6 años. Por supuesto, a los 9 años, habíamos develado la asignación, pero solo los investigadores principales la conocían. A ninguno de los psicólogos que hacían las pruebas se les dijo eso. Tampoco se lo dijimos a las familias. Se lo ocultamos incluso a ellos. Así que, realmente fue a doble ciego.

#### ¿Puede repetir cómo se ajustó por el SES en el estudio?

Reunimos muchos datos sobre las familias: la educación de la madre; los ingresos por código postal, que usamos en lugar de los ingresos reales de la familia, porque resulta que el barrio en el que vives es un mejor predictor de tu grupo socioeconómico que tus ingresos reales; la edad de la madre; su educación. Creo que ya lo

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

mencioné. Reunimos varios de esos factores. Los utilizamos para ajustar por el SES.

### **En el estudio DIAMOND, ¿se compararon los bebés alimentados con fórmula con los amamantados?**

No incluimos a bebés amamantados en el estudio DIAMOND. Una de las razones para ello es que ha habido varios... Los estudios sobre la leche humana en los que los bebés son amamantados no son directamente comparables con la fórmula, porque la leche humana tiene muchas cosas que la fórmula no. Pero ha habido una serie de estudios a lo largo de los años que compararon a los [bebés] amamantados y analizaron el desarrollo cognitivo. En el caso del estudio DIAMOND, nos preguntábamos por un nutriente específico. ¿Cómo afecta el comportamiento? No queríamos tener muchas otras variables en esa ecuación.

### **¿Recomendaría la suplementación para todos los bebés amamantados? ¿Hasta qué edad y en qué cantidad?**

Sin duda, recomendaría suplementar a la madre porque es la forma más fácil de proporcionar DHA al bebé amamantado o alimentado con leche humana en general. Muchas madres dan a sus bebés una alimentación mixta. Si el bebé tiene una alimentación mixta con fórmula infantil durante el primer año, no debería ser necesario darle más DHA. Obtendrá el DHA de la leche materna o de la fórmula. Después del destete, creo que la norma debería ser —y así lo pensamos en las directrices nutricionales para los estadounidenses— que los niños empiecen a comer en la mesa con la familia y esta debería hacer un par de comidas de pescado a la semana. Esta sería una forma de proporcionar DHA después del destete.

También creo que la yema de huevo es un buen alimento tras el destete porque es una buena

fuentes no solo de DHA sino también de colina, un nutriente del que no estamos seguros que ni las madres ni los bebés reciban cantidad suficiente.

### **¿Cómo se reconoce que la dieta de un niño es deficiente en DHA y cómo se controla?**

Cuando vemos a un bebé, hacemos una revisión de 24 horas. Pueden hacer una revisión de 24 horas o preguntarse cuál es su dieta habitual. Yo me preguntaría: ¿come pescado? ¿Qué tipo de pescados come? ¿Come bacalao o también algo de salmón cada dos semanas? ¿Come yema de huevo? Estas son las principales fuentes de DHA.

Si un niño no come huevos ni mariscos, probablemente no reciba mucho DHA. Hace unos años, hicimos un estudio sobre niños pequeños y la media era de unos 20 mg al día. En realidad, muchos de ellos... la mediana era incluso inferior a 20. La mayoría no recibían una cantidad significativa de DHA.

### **¿Qué cantidad de DHA al día recomendaría entonces que consuma un niño mayor de 12 meses que, por lo general, ya no recibe leche materna o fórmula fortificada con DHA?**

Una de las cosas que me gustaría señalar es que el DHA es una grasa. Es un lípido. No hay que comerlo todos los días. Esto venía a cuento del comentario que hice antes sobre los mariscos. Una mujer que come 3 onzas de salmón dos veces por semana probablemente obtenga el DHA que recomendamos. No tiene que comer salmón todos los días. Los niños tampoco tendrían que comerlo todos los días. Creo que un promedio de unos 100 mg al día es una cantidad razonable. Eso equivale a una yema de huevo o un par de porciones de marisco durante la semana.

También hay muchos productos para suplementar a los niños pequeños. Los miré hace un rato en el teléfono. Hay más y más cada día. Hay leche con DHA agregado, etc. Creo que



## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

algunos padres pueden comprar esos productos si no quieren servir pescado o huevos a su hijo.

### ¿Cómo orientaría a una madre para elegir un suplemento de DHA que minimice el riesgo asociado con el mercurio?

Bueno, no creo que ningún suplemento tenga problemas con el mercurio. Por supuesto, algunos de esos alimentos que resalté en rojo... podría volver a mostrarlos [diapositiva 38]. No creo que el blanquillo, el pez espada, el tiburón y la caballa real se consuman mucho en EE.UU., pero no se los daría de comer a un niño. Aparte de eso, no creo que debamos preocuparnos por el mercurio de los alimentos suplementados, de los huevos, del salmón, etc. En realidad, hice un cálculo hace tiempo: una onza de salmón, que sería una porción razonable para un niño de 1 a 3 años, aporta entre 350 y 550 mg de DHA. Consumiendo esa cantidad de salmón una vez a la semana, se acercaría bastante a los 100 mg que mencioné.

También quiero dejar claro que se trata de directrices ideales. Son el tipo de cosas que les diría a mi hija o a mi hijo. No hay mucha ciencia en torno a estas cifras. Algunas personas se preocupan por dar demasiado DHA. Vi algunos suplementos en gotas que hacen algunas de las compañías de vitaminas, que proporcionan 500 mg. No quisiera dar esa cantidad a un niño todos los días sin algún tipo de evidencia de que fuera necesaria. Podría ser un motivo de preocupación.

### ¿Incorporar mariscos a la dieta de una madre lactante beneficia al niño a través de la leche materna más que a través de los suplementos?

Aunque en la mayoría de los estudios he utilizado suplementos, como nutricionista, recomiendo la alimentación. Creo que sí, porque los mariscos aportan muchos nutrientes además del DHA. Por ejemplo, aportan vitamina D, yodo y algo de

colina. Esos son buenos nutrientes. La madre necesita esos nutrientes tanto como el bebé. Creo que no hay muchos estudios que demuestren cómo la ingesta de la madre afecta la concentración de colina en la leche, pero esperaríamos que fuera mayor si ella tiene más. Creo que eso sería lo ideal, pero no siempre es posible. Entonces, los suplementos sirven de respaldo.

### Si la madre toma vitaminas prenatales para alcanzar niveles adecuados de DHA, ¿existen circunstancias en las que los bebés no acumulan DHA en el tejido adiposo en el útero y nacen con niveles deficientes?

No conozco evidencia de que eso ocurra, y me sorprendería mucho que así fuera. Hay algunos estudios sobre la lactancia. Las mujeres que tienen un determinado fenotipo genético tienden a no transmitir DHA a su leche, pero es muy poco frecuente. Que yo sepa, no hay ninguna evidencia de problemas en la transferencia a la placenta.

### ¿Qué indican los datos de la NHANES en relación con el DHA y la ingesta en la dieta de los niños pequeños?

No vi esos datos recientemente, pero creo que son muy similares a los que hallamos. Aquí tenemos un estudio bastante grande en niños pequeños. Creo que es menos de 20 mg por día. Quizás aumente ahora con algunos de los alimentos suplementados con DHA. Pero suelen ser productos caros, y no todos los padres pueden comprarlos.

### ¿Cada cuánto debe un niño de 1 a 2 años comer huevos fortificados con omega-3?

Esto no tiene una base científica, pero no veo ningún problema con que un niño coma una yema de huevo por día si le gustan. Este solía ser uno de los alimentos de destete más comunes mientras yo alimentaba a mis hijos, que ahora tienen 40 años. Les dábamos yema de huevo cada mañana. No creo que haya ningún inconveniente.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

### ¿Tiene más detalles sobre el impacto de una dieta enriquecida con DHA en el riesgo de alergia o atopia en el niño?

Esta no es mi especialidad. Hay 2 estudios sobre fórmulas que identificaron beneficios. No hay muchos estudios en los que se haya dado DHA a niños después de la infancia y observado la alergia o la atopia. Tengo entendido que se trata de cuestiones del desarrollo temprano. Sería más lógico dar DHA en una etapa temprana del desarrollo, como el embarazo y la vida posnatal temprana, que darle DHA a un niño de 6 años y esperar una reducción. No digo que no pueda ocurrir, pero no conozco datos que digan que sí.

### ¿El DHA y el ARA en las fórmulas para prematuros los ayuda a alcanzar el peso de los bebés a término que toman leche materna?

No hay muchos datos al respecto. Esta no es la razón por la que daría DHA a un bebé prematuro. Se lo daría porque sus reservas seguramente serían muy bajas al nacer. Hay evidencia de que requieren un nivel mayor DHA que el de las fórmulas actuales para bebés a término. Para un bebé prematuro, podría ser bueno incluir más de 1 % de DHA en la fórmula en lugar de 0,3 %. Pero no para aumentar el peso. Sería para el cerebro.



**ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES**  
AT EISENHOWER  
*Imparting knowledge. Improving patient care.*

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de **Reckitt Benckiser Health Limited.**

### Abreviaturas

<b>ALA</b>	ácido alfa-linolénico	<b>LA</b>	ácido linolénico
<b>ARA</b>	ácido araquidónico	<b>AGPICL</b>	ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
<b>DHA</b>	ácido docosahexaenoico	<b>LogMAR</b>	Logaritmo del ángulo mínimo de resolución
<b>Estudio DIAMOND</b>	Estudio de Ingesta de DHA y medición del desarrollo neuronal	<b>MRI</b>	resonancia magnética
<b>EPA</b>	ácido eicosapentaenoico	<b>IP</b>	investigadora principal
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación	<b>SES</b>	estatus socioeconómico
<b>fMRI</b>	resonancia magnética funcional	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ISFFAL</b>	Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y los Lípidos	<b>WPPSI</b>	Escala de inteligencia preescolar y primaria de Wechsler
<b>KUDOS</b>	Estudio de resultados del DHA de la Universidad de Kansas		

### Referencias

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

- i. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1,000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891. doi:10.3390/nu11122891
- ii. Fuglestad A, Rao R, Georgieff M. *The Role of Nutrition in Cognitive Development*. Handbook in Developmental Neuroscience (2.ª edición). Cambridge, MA: MIT Press, 2008; 623-41.
- iii. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1467S-1476S. doi:10.1093/ajcn/83.6.1467S
- iv. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):62. doi:10.1186/s13058-015-0571-6
- v. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*. 1992;120(4 Pt 2):S129-38. doi:10.1016/s0022-3476(05)81247-8
- vi. Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:237-55. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104742
- vii. 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 Aug;60(2):189-94. doi:10.1093/ajcn/60.2.189. PMID: 7913291
- viii. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):848-59. doi:10.3945/ajcn.2009.28557
- ix. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):403-12. doi:10.3945/ajcn.112.040766
- x. Liao K, McCandliss BD, Carlson SE, et al. Event-related potential differences in children supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Dev Sci*. 2017;20(5):10.11111/desc.12455. doi:10.1111/desc.12455
- xi. Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, et al. 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. doi:10.1002/dev.21780
- xii. Colombo J, Jill Shaddy D, Kerling EH, Gustafson KM, Carlson SE. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;121:52-56. doi:10.1016/j.plefa.2017.05.005
- xiii. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Fitzgerald-Gustafson KM, Kepler A, Doty T. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy reduces heart rate and positively affects distribution of attention. *Pediatr Res*. 2011 Oct;70(4):406-10. doi:10.1203/PDR.0b013e31822a59f5
- xiv. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):808-15. doi:10.3945/ajcn.112.050021
- xv. Gustafson KM, Liao K, Mathis NB, et al. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation has long-term effects on childhood behavioral and brain responses during performance on an inhibitory task. *Nutr Neurosci*. 2020:1-11. doi:10.1080/1028415X.2020.1712535
- xvi. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD003402. doi:10.1002/14651858.CD003402.pub3
- xvii. Carlson SE, Colombo J. Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):453-71. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.011
- xviii. Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary Reference Intakes (DRIs): For Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids*. The National Academies Press, Washington, DC 2005.
- xix. Organización Mundial de la Salud. *Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation*. 2010.

## Nutrición en los primeros 1,000 días: DHA

---

- xx. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):125-32. doi:10.1093/ajcn.82.1.125
- xxi. Zhou SJ, Best K, Gibson R, et al. Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the effect of prenatal omega-3 LCPUFA supplementation to reduce the incidence of preterm birth: the ORIP trial. *BMJ Open.* 2017;7(9):e018360. doi:10.1136/bmjopen-2017-018360
- xxii. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. *Dietary Reference Intakes. The Essential Guide to Nutrient Requirements.* Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press. Washington, D.C. 2006.