

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGIA
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**



TESIS

**Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3,
en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -
1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal**

PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

ELSA DOLORES JIMÉNEZ MORÁN

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Arturo Jiménez Cruz

CO-DIRECTORA:

Dra. Montserrat Bacardí Gascón

CUERPO ACADEMICO DE NUTRICION

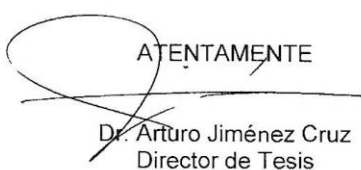
Tijuana, octubre de 2015.

Tijuana, Baja California, a 05 de Octubre del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Director de la tesis titulada **“Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal”**, elaborada por **Elsa Dolores Jiménez Morán**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.



ATENTAMENTE

Dr. Arturo Jiménez Cruz
Director de Tesis

C.c.p. Archivo

Tijuana, Baja California, a 05 de Octubre del 2015

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada **“Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal”**, elaborada por **Elsa Dolores Jiménez Morán**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Montserrat Bacardi Gascón
Sinodal

C.c.p. Archivo

Tijuana, Baja California, a 05 de Octubre del 2015

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada **“Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal”**, elaborada por **Elsa Dolores Jiménez Morán**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Ana Lilia Armendáriz Anguiano
Sinodal

C.c.p. Archivo

Tijuana, Baja California, a 05 de Octubre del 2015

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada **"Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal"**, elaborada por **Elsa Dolores Jiménez Morán**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Diana Bueno Gutiérrez
Sinodal

C.c.p. Archivo

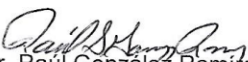
Tijuana, Baja California, a 05 de Octubre del 2015

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada **“Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal”**, elaborada por **Elsa Dolores Jiménez Morán**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE


Dr. Raúl González Ramírez
Sinodal

C.c.p. Archivo

DEDICATORIA

A todas y cada una de las personas que han sido
parte importante de mi vida
Gracias.

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento muy especial al Dr. Arturo Jiménez Cruz, por su invaluable e incondicional dedicación y apoyo para con este proyecto.

A la Dra. Montserrat Bacardí Gascón, por su paciencia, entusiasmo y apoyo durante la realización de este trabajo.

A la Dra. Ana Lilia Armendáriz Anguiano, a la Dra. Diana Bueno Gutiérrez, y al Dr. Raúl González Ramírez, por su invaluable colaboración y aportaciones en la revisión de este documento.

RESUMEN

Antecedentes: El crecimiento y desarrollo infantil son muy significativos durante el primer año de vida, particularmente en el periodo postnatal. El desarrollo del cerebro del feto es excepcionalmente rápido en el último trimestre del embarazo; es por esto que es muy importante el proveer durante esta etapa nutrientes esenciales, como lo son los ácidos grasos poliinsaturados (AGP por sus siglas en español), debido a que son abundantes en el cerebro y necesarios para el crecimiento y maduración del cerebro y retina infantil. Sin embargo los infantes no los pueden producir, por lo que los deben obtener de la dieta materna en el periodo prenatal a través del cordón umbilical, y en la leche materna en el periodo de lactancia materna.

La Organización Mundial de la Salud recomienda que los niños deben ser alimentados exclusivamente al seno materno durante los primeros seis meses de vida. Otras fuentes son las fórmulas lácteas enriquecidas con AGP; o suplementación directa. Diversos estudios han observado que los AGP tienen efectos significativos sobre el crecimiento infantil, el fortalecimiento del sistema inmune, prevención de alergias y asma, así como en el IMC.

Se han descrito estudios que demuestran que los niños que crecen en orfanatos y/o albergues, presentan deficiencias nutricionales, afectivas y otras. Estas deficiencias pueden variar de acuerdo a la calidad y vigilancia de los servicios de atención y alimentación. En México, no hemos encontrado estudios que evalúen el efecto de la suplementación de AGP, en orfanatos y/o albergues.

Objetivo. Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 7 a 24 meses con un puntaje z de longitud para edad menor de -1, sobre el crecimiento lineal y la grasa corporal.

Métodos. El diseño de este estudio es pre y post-test, realizado en 40 niños de 7 a 24 meses de edad con un z-score de longitud para la edad menor de -1, que se encontraban temporalmente en un albergue temporal del DIF de Tijuana, y que fueron suplementados durante tres meses con aceite vegetal rico en ácidos grasos omega 3, polivitaminas y minerales. Se registraron el peso, talla, IMC, perímetro braquial, pliegues subcutáneos (tríceps y subescapular), al inicio y al final del estudio. Se tomaron muestras sanguíneas para determinar niveles de glicemia, insulina, colesterol, lipoproteínas de alta y baja densidad, proteínas totales, albúmina, globulina, hemoglobina, hematocrito, fórmula roja y fórmula blanca. Se calcularon los puntajes z de talla, IMC, perímetro braquial, pliegue del tríceps y subescapular en relación a la edad y sexo y de peso/talla. También se calcularon cuartiles de indicadores antropométricos basales y finales por grupos de edad (7 a 11 meses y de 12 a 24 meses de edad); cuartiles de indicadores bioquímicos basales y finales y se determinó el grado de anemia.

Resultados. Después de tres meses de suplementación, se observó una mejoría significativa en el puntaje z de talla para edad (HAZ por sus siglas en inglés) ($p=0.005$), que fue más evidente en el grupo de edad de 7 a 11 meses ($p=0.01$). También se observó una mejoría en el puntaje z para el perímetro braquial (MUACZ por sus siglas en inglés) ($p=0.02$) y en el puntaje z para el pliegue del tríceps (TSFZ por sus siglas en inglés) ($p=0.03$). En el grupo de 12 a 24 meses de edad solamente se observó una mejoría en el puntaje z para el pliegue subescapular (SSFZ por sus siglas en inglés) ($p=0.02$).

Al final del estudio, 50% de los niños con sobrepeso (SP por sus siglas en español) pasaron a la categoría de estado del IMC (índice de masa corporal, por sus siglas en español) normal y ningún niño presentó desnutrición de acuerdo al IMC. El SP disminuyó de un 10% a un 5%. También se observó una mejoría significativa en los niveles de glicemia, hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, glóbulos blancos y monocitos. Al inicio del estudio 60% de los niños presentaban anemia y al final se redujo al 50%, sin embargo esta disminución no fue significativa.

Conclusiones. En este estudio se observó que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, polivitaminas y minerales en niños de 7 a 24 meses en un albergue de Tijuana, fue benéfica en términos de disminución de sobrepeso, de anemia y de aumento de talla.

PALABRAS CLAVE.

Infantes, albergue temporal, ácidos grasos poliinsaturados, polivitaminas, minerales, puntaje z talla para edad, puntaje z peso para talla, IMC, perímetro braquial, pliegue del tríceps, pliegue del subescapular, sobrepeso, anemia y marcadores bioquímicos.

ABSTRACT

Background: Infant growth and development are significant during the first year of life; particularly during the postnatal period. The fetus brain development is exceptionally fast during the last trimester of pregnancy; that's why is very important to provide the essential nutrients during this stage. One of the most vital essential nutrients is the LCPUFAS (long chain polyunsaturated fatty acids), because they are abundant in the brain and are necessary for growth and maturation of a young infant's brain and the retina. However, infants cannot produce them; they have to obtain these nutrients from the maternal diet in the prenatal period through the umbilical cord, and can also be obtained during breastfeeding period through the maternal milk. The World Health Organization recommends that children should be exclusively breastfed for the first six months of life. Other sources are the infant milk formulas rich in LCPUFAS; or direct supplementation. Many studies have observed that LCPUFAS have significant effects on children's growth, strengthening the immune system, preventing allergies, asthma and reducing body mass. It has being described by many studies that children that live in shelters and orphanages have nutritional, affective and other deficiencies.

These differences vary according to the quality of care and feeding practices. In Mexico, we found no studies that evaluate the effect of LCPUFAS supplementation in orphanages and/or shelters.

Objective: To evaluate the effect of supplementation with vegetable oil rich in omega-3, in children 7-24 months of age with a length- for- age z score less than -1 on the lineal growth and body mass.

Methods: This is a pre and post-test design study conducted among 40 children ranging from 7 to 24 months of age with length- for- age z score less than -1, which were temporary institutionalized at a DIF (Desarrollo Integral de la Familia by the acronym in Spanish) system shelter in Tijuana, were supplemented for three months with vegetal oil rich in omega-3, multivitamins and minerals. Weight, length, BMI, brachial perimeter, skinfolds (triceps and subscapular) were registered at baseline and at the end of the study. Blood samples were taken to determine levels of glucose, insulin, cholesterol, low and high density lipoproteins, total proteins, albumin, globulin, hemoglobin, hematocrit, red and white cell count. The z scores length for age, weight for length, BMI, brachial perimeter, skin folds (triceps and subscapular) were calculated; the baseline and final anthropometric percentiles for each age group were calculated (7 to 11 months of age, and 12 to 24 months of age), also baseline and final percentiles for biochemical indicators and the grade of anemia.

Results: After three months of supplementation a significant improvement was observed in length for age z score (HAZ) ($p=0.005$), which was more evident for the 7 to 11 months old age group ($p=0.01$). Also it was observed a significant improvement in brachial perimeter z score (MUACZ) ($p=0.02$) and for the triceps skinfold z score (TSFZ) ($p=0.03$). In the 12 to 24 months old age group, an improvement in the subscapular skinfold z score ($p=0.02$) was observed.

At the end of the study, 50% of the children with overweight changed to normal BMI category, and no child remained undernourished. The overweight (OW) decreased from 10% to 5%. Also it was observed a significant improvement in the glycemia, hemoglobin, hematocrit, red cells, white cells and monocytes. At baseline 60% of children had anemia and 50% at the end; however this decrease was not significant.

Conclusions

This study found that supplementation with polyunsaturated fatty acids, multivitamins and minerals in children 7-24 months in a Tijuana shelter, was beneficial in terms of reducing overweight, anemia, and increasing length.

KEY WORDS

Infants, temporary shelter, polyunsaturated fatty acids, multivitamins, minerals, z score length for age, z score weight for length, brachial perimeter, triceps skinfold, subscapular skinfold, BMI, overweight, anemia and biochemical markers.

ÍNDICE

DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	xii
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS	14
METODOLOGIA	15
DISEÑO DE ESTUDIO	15
POBLACIÓN DE ESTUDIO	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	15
VARIABLES	16
Edad	16
Longitud	16
Peso	17
Peso para longitud	17
Longitud para edad	17
Clasificación para WLZ (puntaje z peso para talla por sus siglas en inglés)	18
Clasificación de HAZ (puntaje z talla para edad por sus siglas en inglés)	18
Circunferencia media del brazo	18
Pliegues Cutáneos	19
Pruebas bioquímicas (fueron realizadas por una química farmacobióloga de la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Baja California)	21
Dieta	22
PUFA: ácidos grasos poliinsaturados (por sus siglas en inglés)	24
PROCEDIMIENTO	25

ANÁLISIS ESTADISTICO	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Composición de la dieta total (alimentos más suplementos)		22
Tabla 2	Composición del aceite (Sabro)		24
Tabla 3	Cantidad de AGP inherente a los alimentos más el aceite		24
Tabla 4	Puntaje z de indicadores antropométricos (basal y final)		27
Tabla 5	Clasificación de puntajes z de talla para edad		28
Tabla 6	Clasificación de puntajes z de IMC		29
Tabla 7	Clasificación de puntaje z de peso para talla		30
Tabla 8	Cuartiles de indicadores antropométricos basales y finales (grupo de 7 a 11 meses de edad)		31
Tabla 9	Cuartiles de indicadores antropométricos basales y finales (grupo de 12 a 24 meses de edad)		31
Tabla 10	Cuartiles de indicadores bioquímicos basales y finales		32
Tabla 11	Cuartiles de indicadores de proteínas plasmáticas basales y finales		33
Tabla 12	Cuartiles de indicadores hematológicos basales y finales		33
Tabla 13	Evolución de la anemia		34

ANTECEDENTES

Los ácidos AGP son importantes dentro del proceso de nutrición del ser humano, los más importantes son el ALA (ácido alfa linolénico por sus siglas en español), el EPA (ácido eicosapentaenoico por sus siglas en español), y el DHA (ácido docosa-hexaenoico por sus siglas en español) (Mahaffey et al., 2011). Dos de ellos son esenciales para el desarrollo neurológico, el EPA y el DHA. Estos juegan un papel muy importante para la integridad y función de las membranas celulares, el buen funcionamiento del cerebro, la retina, el riñón, el hígado, las glándulas adrenales y las gónadas; así como en los procesos de la producción local de hormonas, para la regulación de la presión arterial, la inmunidad y la respuesta inflamatoria (Gurr et al, 1992; Gottrand, 2008; Yashodhara et al., 2009).

Los seres humanos pueden sintetizar pequeñas cantidades para los requerimientos a partir del precursor ALA (NAS/NRC, 2005; Burdge et al., 2005). La capacidad humana de síntesis de EPA y DHA a partir de ALA es variable. La tasa de conversión esta orgánicamente determinada (Igarashi et al., 2007), y varía sustancialmente de persona a persona (German et al., 2003). Sin embargo la síntesis de EPA y DHA a partir de ALA no es generalmente suficiente para cumplir con los requerimientos diarios, por lo que es necesaria la ingesta de alimentos como pescado, mariscos, huevo o inclusive de suplementos alimenticios para cumplir con los requerimientos (Brenna et al., 2002; Brenna et al., 2009).

Los omegas-3 son ácidos grasos esenciales también conocidos como ácidos n-3 poliinsaturados, se encuentran en la dieta que consumimos como ALA (ácido alfa linolénico por sus siglas en español) principalmente en los productos vegetales y semillas como las nueces, linaza, chía, soya, canola, en los aceites de maíz, girasol, palma, cacahuete y como ácidos grasos de cadena larga en los productos marinos. Las formas principales de estos productos marinos son el n-3 (AGP) llamado ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) (Ruxton et al., 2007). El consumo usual en las poblaciones occidentales es de aproximadamente 1 a 2 gramos por día de ALA y 0-0.4 g por día de n-3 (Pérez et al., 2006).

Se ha observado que estos ácidos grasos son esenciales para el desarrollo neurológico (Honstra, 2000; Smit et al., 2000; Uauy et. al., 2000; Lewin et al., 2005; Sala – Vila et al., 2008). Los AGP son indispensables como componentes de las estructuras de las membranas celulares particularmente para el desarrollo del cerebro y de la retina; sobre todo durante los dos primeros años de vida (Innis et al., 2002; Das, 2003; Innis, 2005).

Los niños prematuros, particularmente los que nacen durante el último trimestre del embarazo, presentan niveles bajos de DHA en la sangre. Esto se correlaciona con las alteraciones que presentan en las funciones cerebrales y en los ojos (Uauy et al., 2001; Helland et al., 2003). Aun cuando los recién nacidos pueden sintetizar pequeñas cantidades, éstas no son suficientes para cubrir sus requerimientos, ya que la tasa de conversión de los precursores a DHA es insuficiente (Salem et al., 1996; Uauy, 2003; Pawlosky et al., 2006; Innis, 2007; Uauy, 2009). La

participación de estos ácidos grasos en el desarrollo y maduración del sistema visual se ha documentado en estudios de la función del ojo, sobre todo cuando se utilizaron mayores concentraciones de DHA (Simmer et al., 2008; Hoffman et al., 2009).

Así mismo, se ha demostrado que el consumo de n-3 (AGP) durante el embarazo aumenta la duración de la gestación y disminuye la probabilidad de un producto prematuro tanto en los humanos como en los animales (Pérez et al., 2006; Allen et al., 2001), por lo que una suplementación adecuada de este ácido esencial es importante durante el período prenatal especialmente para los niños prematuros (Uauy et al., 2000; Gil et al., 2003; Innis, 2006).

Los AGP son depositados en cantidades considerables durante el último trimestre de la gestación, los neonatos y particularmente los niños prematuros tienen menos tejido adiposo, por lo tanto almacenan menos cantidad de ácidos grasos y presentan deficiencias (Hornstra, 2000; Gaete et al., 2002, Allen 2001, Innis, 2005). El metabolismo en los niños prematuros es inadecuado, ya que la actividad enzimática es aún inmadura (Pawlosky et al., 2001; Brenna, 2002; Heird et al, 2005; Pérez et al., 2006).

Existe evidencia que demuestra la influencia del consumo materno de lípidos durante la lactancia sobre el crecimiento de los infantes prematuros. Se ha observado que los ácidos grasos poliinsaturados provenientes de la dieta se transfieren a través de la leche materna a los niños, por lo que el proceso de la lactancia es un factor importante para un buen desarrollo (Crawford et al., 2007;

Rodríguez-Cruz et al, 2006). En un estudio realizado por Meldrum, et al., (2012) se observó que la suplementación directa con aceite de pescado elevaba los niveles de DHA en la infancia. Sin embargo en los infantes alimentados al seno materno, el DHA contenido en la leche materna tenía un efecto directo sobre los eritrocitos y los niveles plasmáticos de fosfolípidos derivados del DHA durante los primeros seis meses de vida; sugiriendo que el DHA proveniente de la leche materna es más relevante que la suplementación infantil posterior.

Aun cuando existe evidencia sobre los beneficios del consumo de estos ácidos esenciales durante el embarazo y en los primeros dos años de vida, desafortunadamente en los países en vías de desarrollo el consumo es muy bajo, sobre todo en donde la lactancia no es promovida adecuadamente. Innis (2005), demostró que existe un efecto positivo en el peso del feto con el consumo apropiado de ácidos grasos omega n-3 de las madres durante el embarazo, y del infante a través de la lactancia materna.

Algunos autores han sugerido que los AGP pueden estar involucrados en la programación de un desarrollo saludable en etapas posteriores de la vida del infante (Van Eijsden et al., 2008). También se ha observado una asociación entre la cantidad de AGP (ácido omega- 3 y omega-6) en la leche materna con el peso, la talla y la composición corporal del niño en etapas tempranas de su infancia (Helland et al., 2003; Malcolm et al., 2003; Bergmann et al., 2007; Schwartz et al., 2008; Micallef et al., 2009).

Además la ingesta de AGP de cadena larga ha mostrado efectos positivos en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades inflamatorias, alergias, asma y recientemente en el déficit de atención e hiperactividad (Hoffman et al., 2003; McCann et al., 2005; Undurti, 2006; Colomer et al., 2007; Dunstan et al., 2008; Colter et al., 2008; Pivik et al., 2009).

Los AGP de cadena larga son proporcionados principalmente a través de la leche materna durante el primer año de vida, por lo que al disminuir el aporte de leche, también disminuyen éstos. Se ha reportado una mejoría en el desarrollo neurológico y visual de los infantes después de la suplementación con estos nutrientes (Willatts et al., 1998; Hoffman et al., 2000; Makrides et al., 2000). En la actualidad es muy frecuente el adicionar las fórmulas lácteas y los alimentos utilizados para ablactar, con AGP, como el EPA y el DHA. De acuerdo a la información obtenida en diversos estudios, los diferentes Comités de Nutrición recomiendan que en caso de no ser posible la lactancia materna, las fórmulas se adicionen con AGP en cantidades similares a las que contiene la leche materna (ESPGHAN, 2008).

El Comité de Nutrición de ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 1991) recomendó la suplementación de las fórmulas lácteas infantiles con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, las cuales deberían de contener las siguientes cantidades: de 1-2% del aporte calórico total en omega-6, de 0,5-1% de omega-3, el AL de 500- 1200 mg/ 100 kcal (4,5-10,8% del valor calórico total). La ESPGHAN en el 2005, reafirmó los

niveles requeridos de AL (ácido linoleico por su siglas en español) como mínimo 300 mg/ 100 kcal y un máximo de 1,200 mg/100 kcal (equivalente al 2,7% del total del valor calórico). El ALA, precursor de DHA, se recomienda un mínimo de 0,45% del valor calórico total (50 mg/ 100 kcal). La biodisponibilidad de éste, se ha relacionado con los beneficios sobre la agudeza visual y función cognitiva. Asimismo se establece que, para garantizar un aporte suficiente de n-6 y n-3, las fórmulas lácteas deberían asegurar una proporción AL/ALA de 5-15/1, lo que implica una limitación del contenido de ALA de no más de 240 mg/ 100 kcal (Koletzko et al., 2005). La composición de fórmulas lácteas para recién nacidos prematuros, y muy especialmente en los desnutridos in útero, debe incluir ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga, ya que estos niños tienen restringida la capacidad para realizar la síntesis de AA (ácido araquidónico por sus siglas en español) y DHA. Aun cuando existen diferencias en sus requerimientos, dependiendo de su edad gestacional y del peso al nacer, el aporte aproximado de AA debe ser de 18-42 mg/kg/día, y de 12- 30 mg/kg/día para el DHA, por lo que se recomienda que las fórmulas lácteas para estos niños deben de contener de 16-39 mg/100 kcal de AA y 11-27 mg/100 kcal de DHA, con una proporción de AA/DHA de 1-2/1 (Hay, 2007; Agostoni et al, 2010).

Varios estudios epidemiológicos mencionan que existe un efecto benéfico con el consumo alto de productos marinos (pescado), ya que aportan ácidos omega -3; este efecto ha sido valorado en los adultos donde se ha visto que disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares en poblaciones donde el consumo de pescado es alto (Davidson et al., 1993; Newman et al., 1993; Yamagishi et al.,

2008). Además, también se ha observado que la suplementación con ácidos grasos omega-3 tiene efectos benéficos sobre ciertos factores de riesgo cardiovascular como reducción de los triglicéridos, disminución de la presión arterial, y elevan el colesterol HDL (Bonna et al., 1990; Balk et al., 2006).

Otros estudios reportan los efectos terapéuticos benéficos de los ácidos grasos n-3 en los seres humanos, como en la depresión (Nemets et al., 2006) y en los trastornos neurológicos de coordinación en niños (Richardson et al., 2005). En ciertos estudios transversales realizados en niños se ha sugerido el efecto benéfico de los AGP cuando estos padecen asma; sin embargo estudios aleatorios controlados recientes donde se suplementó con aceite de pescado durante los primeros cinco años de vida, no mostraron efectos benéficos para evitar desarrollar asma a temprana edad (Marks et al., 2006).

Datos recientes sugieren que una suplementación con estos ácidos grasos de cadena larga durante la infancia, podría tener un efecto benéfico para evitar la presión alta, la rigidez vascular y la concentración de lipoproteínas en etapas posteriores de la vida (Forsyth et al., 2003; Damsgaard et al., 2006; Stein et al., 2006; Niinikoski et al., 2007; Kinra et al., 2008). En dos estudios realizados en infantes alimentados con fórmula láctea adicionada con DHA y ácido araquidónico se observó una reducción en la frecuencia cardíaca (Pivick 2009; Colombo, 2011). Además, un meta-análisis de estudios realizado en adultos, demostró evidencias de reducción de la frecuencia cardíaca con suplementos con aceite de pescado (Mozzafarian, 2005). En otro estudio realizado por Ayer et al., (2009), en niños desde el nacimiento hasta los 8 años de edad, no encontraron cambios

vasculares benéficos significativos, con la suplementación con ácido omega n-3, ni se pudo observar asociación entre los niveles plasmáticos de la concentración de omega n-3 y n-6 con una mejoría vascular durante los primeros cinco años de edad. Lo que se observó fue que a los ocho años de edad los niños con las concentraciones plasmáticas más altas de LA (ácido linoleico) tenían un grosor mayor en la capa íntima de la carótida.

En el estudio de Damsgaard et al., (2006), se observó que la suplementación con ácido omega n-3 (de aceite de pescado) durante la infancia, redujo la presión arterial en 39 infantes de 9 a 12 meses de edad. En estos niños se describió una tendencia a la disminución de la presión sistólica, al compararlos con 44 infantes sin suplementos (-4.7 mm Hg, $p=0.05$). Sin embargo la presión arterial no se relacionó con las concentraciones de EPA en los glóbulos rojos, y la correlación con las concentraciones del DHA fue débilmente inversa.

Estudios realizados con ratas han demostrado que cuando a éstas se les alimenta con dietas ricas en AGP (LA+ALA) presentan una mejoría en la sensibilidad a la insulina, se disminuye la cantidad de grasa total y se incrementa la masa magra (Yepuri et al., 2011). Estos hallazgos sobre el impacto del consumo en la dieta de precursores AGP (LA y ALA) y de sus productos (AA y DHA) sobre la composición corporal y la sensibilidad a la insulina, podrían evaluarse en infantes para valorar intervenciones que permitan contrarrestar los efectos fisiopatológicos del proceso del “catch-up growth”, (o proceso de recuperación acelerada del crecimiento), una mejoría a la sensibilidad a la insulina y en la composición corporal (Yepuri et al., 2011).

JUSTIFICACION

Los niños que viven institucionalizados en albergues, orfanatos etc., representan una población vulnerable para presentar deficiencias de micronutrientes importantes para su buen desarrollo y crecimiento, debido a que con frecuencia son admitidos con cierto grado de desnutrición. Entre las posibles causas de esta desnutrición están: la insuficiente e inadecuada alimentación de las madres durante el embarazo, la falta de control prenatal, adicciones, infecciones durante el embarazo y la ausencia o insuficiente lactancia.

Debido a las causas antes mencionadas, los niños con desnutrición moderada tienen alto riesgo de deficiencias de ácidos grasos esenciales sobre todo DHA y EPA. Los resultados de este estudio permitirán valorar los efectos de los aceites poliinsaturados sobre el crecimiento lineal y estado nutricional, lo que reforzará la necesidad de establecer esta suplementación como protocolo de intervención para los niños de 7 a 24 meses con desnutrición moderada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los ácidos AA y DHA son componentes importantes de las membranas celulares, por lo tanto para la formación de nuevos tejidos; además los AGP influyen en el crecimiento a través del papel que juegan en la síntesis de prostaglandinas, y de la hormona de crecimiento (Gurr et al., 1992).

El DHA es primordial durante la concepción, el crecimiento, y desarrollo del embrión humano y sobre todo en los primeros años de vida. En el recién nacido los niveles de este ácido están relacionados directamente con las concentraciones plasmáticas de la madre y esto a su vez con la alimentación durante el embarazo, así como con el tamaño de la placenta y las proteínas transportadoras (Koletzko et al., 2007).

Los AGP de cadena larga especialmente el DHA y el AA, representan del 20 al 25% de los ácidos grasos del cerebro, y se consideran de vital importancia en el proceso de mielinización y desarrollo neuronal durante la vida fetal y la infancia temprana (Hornstra, 2000; Lewin et al., 2005). Además la ingesta de AGP de cadena larga ha mostrado efectos positivos en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades inflamatorias, alergias, asma y recientemente en el déficit de atención e hiperactividad (Hoffman et al., 2003; McCann et al., 2005; Undurti, 2006; Colomer et al., 2007; Dunstan et al., 2008; Colter et al., 2008; Pivik et al., 2009). Otros estudios mencionan que el aporte de los AGP de cadena larga, particularmente el DHA, sobre todo en neonatos, ayuda a que se presente una mejoría cognitiva, apoyando esto aún más

la necesidad, de que se proporcione en etapas tempranas de la infancia (McCann et al., 2005).

La participación de estos ácidos grasos en el desarrollo y maduración del sistema visual se ha documentado en estudios de la función del ojo, sobre todo cuando se utilizaron mayores concentraciones de DHA (Simmer et al., 2008; Hoffman et al., 2009). Aun cuando los recién nacidos pueden sintetizar pequeñas cantidades, éstas no son suficientes para cubrir sus requerimientos, ya que la tasa de conversión de los precursores a DHA es insuficiente (Salem et al., 1996; Uauy, 2003; Pawlosky et al., 2006; Innis, 2007; Uauy, 2009). La alimentación al seno materno durante los primeros seis meses de vida es la más recomendada, por lo que el contenido de DHA en la misma es de suma importancia ya que refleja la cantidad de DHA que se aporta al infante durante los primeros doce meses de vida, para que éste tenga un buen desarrollo neurológico y la tasa de crecimiento sea la adecuada (Crawford et al., 2000; Caspi et al., 2007; Hibbeln et al., 2007; Innis et al., 2007; The Nemo Study Group, 2007; Agostoni et al., 2008; Smithers et al., 2008; Mcnamara et al., 2010). Además existen estudios que reportan que la ingesta de omega-3, durante el embarazo y en etapas tempranas de la vida, pudiera jugar un papel en la prevención de diversas enfermedades (Van Eijsden et al., 2008; Hauner et al., 2009). Otros estudios mencionan que intervienen en la regulación de las concentraciones de LDL y colesterol en la infancia, siendo este un probable efecto benéfico en la etapa adulta (Ohlund et al., 2008).

Bergmann et al., (2007) estimaron que con una ingesta promedio de 200 mg por día desde el segundo trimestre del embarazo hasta la lactancia, es suficiente para un buen desarrollo neurológico y un adecuado crecimiento infantil. Aunque las

concentraciones de AA suelen ser constantes en la leche de todas las mujeres (0,3 — 0,7% del total de ácidos grasos), el DHA es variable y depende de la ingesta de la mujer (0,2 — 1% del total de ácidos grasos). Esta información es valiosa para establecer la ingesta recomendable para neonatos y servir de guía para las fórmulas infantiles (Deckelbaum et al., 2010).

Cuando el proceso de lactancia no se da, es necesario el aporte de estos ácidos grasos esenciales por medio de suplementos en las fórmulas lácteas, para que se cubran los requerimientos básicos de los infantes. La Sociedad Europea de Pediatría y Gastroenterología (ESPGHAN), el Comité de Nutrición (Aggett et al., 1991) y el Comité Experto en Grasas y Aceites en la Nutrición Humana de la FAO/WHO (FAO/WHO, 1994) recomiendan que tanto el AA y el DHA deben de ser incluidos en las fórmulas lácteas en niveles equivalentes a los de la leche humana, ya que representan la única fuente en la nutrición infantil (Aggett et al., 1991). En México, Ramakrishnan et al., 2010, mediante un estudio aleatorio controlado establecieron el impacto de la suplementación con 400 mg/día de DHA durante el embarazo, en el crecimiento y desarrollo infantil; se observó que en un subgrupo de madres primíparas, el peso al nacer de los neonatos se incrementó en 99 g y la talla en 0.5 cm, en las madres que fueron suplementadas con DHA.

No se han encontrado estudios que evalúen los efectos de la suplementación con aceites vegetales ricos en ácidos omega-3, en niños de 9 a 24 meses, sobre el crecimiento lineal. Por lo que la pregunta del estudio es.

¿Cuál es el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3, en niños de 9 a 24 meses con z score de longitud para edad menor de -1.0, sobre el crecimiento lineal y grasa corporal?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la suplementación con aceite vegetal rico en omega-3 en niños de 7 a 24 meses con z score de longitud para edad menor de -1.0, sobre el crecimiento lineal y grasa corporal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Calcular la dieta ideal para un niño con desnutrición moderada
2. Evaluar la dieta del albergue y compararla con la dieta para desnutrición moderada.
3. Evaluar el contenido de ácidos grasos polinsaturados de la dieta del albergue.
4. Calcular la suplementación de ácidos poliinsaturados a partir de un aceite comercial.
5. Evaluar los cambios en peso, talla, pliegues subcutáneos e índices antropométricos.
6. Evaluar los cambios de marcadores bioquímicos

METODOLOGIA

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio longitudinal de intervención pre-post.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Niños de 7 a 24 meses de edad que se encontraban o fueron ingresados en el albergue del DIF Tijuana, de enero de 2012 a julio de 2013, con un puntaje z de longitud para edad menor de -1.0 , en la ciudad de Tijuana, Baja California, fueron intervenidos por un periodo de tres meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Niños que presentaban alguna enfermedad que pudiera modificar la composición corporal como patologías óseas, musculares y/o metabólicas.

COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio se sometió a aprobación por el comité de ética de la Facultad de Medicina y Psicología. Se solicitó permiso a las autoridades del albergue.

VARIABLES

Edad

La edad se calculó en días, a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la primera medición.

Mediciones antropométricas

Las mediciones fueron realizadas por La Dra. Elsa Jiménez, quien fue sometida a un entrenamiento por parte de la Dra. Montserrat Bacardí, en el que realizaron evaluación intra e interindividual de cada medición en tres ocasiones, se calculó el coeficiente de variación para longitud, peso y perímetro braquial y osciló entre $R=0.99-0.98$, con un error técnico de 0.03. Para pliegues subcutáneos el coeficiente de variación osciló entre $R=0.73-0.96$, con un error técnico de 0.5

Longitud

La longitud se evaluó con un estadiómetro portátil (Seca 410, Hamburgo, Alemania) y con una precisión aproximada de 5 mm. Cada niño se colocó sobre el estadiómetro en una superficie plana, completamente desnudo. Longitud supina (estatura o talla), esta medición se realizó en los niños seleccionados al inicio y al final del estudio, a la misma hora del día, por la misma persona, con infantómetro, se colocó al niño en posición supina, con el cuerpo alineado en posición recta sobre el eje longitudinal del infantómetro, de manera que los hombros y la cadera tuvieran contacto con el plano horizontal y que los brazos se encentraran a los

lados del tronco. La coronilla de la cabeza tocando la base fija del infantómetro es decir en el plano de Frankfort, alineada perpendicularmente al plano horizontal. Tanto la cabeza como la base del infantómetro estuvieron sostenidas por la enfermera de apoyo. El médico entrenado, con una mano extendió las piernas del niño, y con la otra mano recorrió la base movable del infantómetro, de manera que se ejerciera una leve presión sobre el talón.

Peso

El peso se evaluó diariamente utilizando una báscula pediátrica (Health o Meter, Kilo –Pound Beam, Modelo 1524 KL HON 1901) con precisión al 0.115 kg, la cual se calibró diariamente previa a la toma de peso, utilizando objetos de peso conocido. El sujeto se colocó sin pañal y sin ropa sobre la báscula por la mañana, cuidando de que todo su cuerpo permaneciera dentro de la charola y distribuido de manera uniforme sobre el centro de esta.

Peso para longitud

Se calcularon los puntajes z para edad y género con el programa ANTHRO versión 2.2.1.

Longitud para edad

Se calcularon los puntajes z para edad y género con el programa ANTHRO versión 2.2.1.

Clasificación para WLZ (puntaje z peso para talla por sus siglas en inglés)

Se clasificaron de acuerdo a los puntajes z usados por la OMS (2006):

- a) Severamente emaciados (≤ -3 DE).
- b) Emaciados (-2.99 DS a ≤ -2 DE).
- c) Peso normal (-1.99 DS a ≤ -1 DE).
- d) En posible riesgo de sobrepeso (>1 a ≤ 2 DE).
- e) Sobrepeso (>2 a ≤ 3 DE).
- f) Obesidad (>3 DE).

Clasificación de HAZ (puntaje z talla para edad por sus siglas en inglés)

HAZ se clasificaron de acuerdo a los puntajes z usados por la OMS (2006)

- a) Muy baja talla (≤ -3 DE).
- b) Baja talla (-2.99 SD a ≤ -2 DE).
- c) Normal (-1.99 SD a ≤ 3 DE).
- d) Talla alta (>3 DE).

Circunferencia media del brazo

Expresa la reserva actual de tejido adiposo, y sirve como referencia para la toma de pliegues. Para tomar esta circunferencia es necesario medir de inicio la longitud del brazo; con el antebrazo derecho doblado hacia el frente (en un ángulo de 90°), perpendicular al cuerpo y con el dorso de la mano hacia afuera del cuerpo.

La longitud se determinó colocando la cinta en el vértice superior del acromion del omoplato hasta el olecranon del cúbito (y la cabeza del radio), cuidando que la cinta permaneciera extendida firmemente sin hacer contacto directo con el brazo; utilizando el observador sus dedos índices de ambas manos para la determinación. Una vez localizado el punto medio se marcó con bolígrafo para no errar la medición. El niño estaba relajado, descubierto sin ropa, con los brazos descansando sobre los muslos, a continuación se extendió el brazo del niño y se pasó la cinta métrica alrededor del brazo sin presionar y se hizo contacto con la piel, en ese momento se realizó la lectura de la circunferencia (se realizó tres veces y se sacó un promedio).

Pliegues Cutáneos

Tríceps

El niño se colocó sentado, en posición erecta, con el brazo derecho relajado y la palma de la mano encarando su pierna. Esta medida se realizó inicialmente con el brazo flexionado a 90°, manteniendo el codo cerca del costado. El evaluador se colocó detrás del niño. El pliegue del tríceps se determinó en el brazo (región posterior, sobre el músculo del tríceps), entre la punta del codo (parte inferior del apófisis olecraneal) y la protuberancia ósea del hombro (apófisis acromial de la escápula). Con un bolígrafo, se marcó el punto detrás del brazo, equidistante entre la punta del codo y el hombro. Es importante de medir el punto medio en la parte posterior del brazo, sobre el tríceps. Se colocó el brazo extendido (posición colgada), se sujetó el pliegue dérmico entre el pulgar y el dedo índice, con el

pliegue corriendo verticalmente; posteriormente se elevó el pliegue cutáneo con el pulgar y dedo índice (mano izquierda), aproximadamente media pulgada (1 centímetro) sobre el punto medio del brazo, se colocaron las pinzas del plicómetro sobre el punto medio del brazo, media (1/2) pulgada de los dedos y entre la base y la cresta del pliegue. Luego se tomó la medida del pliegue dérmico. El pliegue formado de manera paralela al eje longitudinal con el pulgar y el índice de la mano izquierda, se separó del músculo subyacente y se midió en ese punto, colocando el plicómetro perpendicular al pliegue. La lectura de la medida se realizó a los 2 ó 3 segundos después de haber colocado el plicómetro (el médico investigador realizó tres lecturas y sacó un promedio).

Subescapular

La medida se realizó a un centímetro debajo del ángulo inferior de la escápula siguiendo el surco natural de la piel. La escápula sobresale cuando el brazo se coloca con cuidado detrás de la espalda y el ángulo inferior puede ser localizado de esta manera. Se marcó con un bolígrafo la región justamente abajo del ángulo (punta) inferior de la escápula (aproximadamente 1 cm o 0.5 pulgada). Se sujetó el pliegue diagonalmente sobre un ángulo de 45 grados (en la misma dirección del borde interno del omóplato, hacia la columna vertebral) para asegurar la medición del grosor correcto. Las pinzas del plicómetro se aplicaron a un 1 cm en la posición infero-lateral al pulgar y dedo que levanta el pliegue. La lectura de la medida se realizó a los 2 ó 3 segundos después de haber colocado el plicómetro (se efectuaron tres lecturas y se sacó un promedio).

Pruebas bioquímicas (fueron realizadas por una química farmacobióloga de la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Baja California).

Se tomaron de 3-4 ml de sangre venosa con una jeringa, y se colocaron en un tubo de tapón Hemogard amarillo que contenía activador para coagulación y gel separador. Una vez formado el coagulo se centrifugó y se colocó un 1ml de suero. Se procesó en el equipo Myndray BS 200. Se calibraron las pruebas y se corrieron controles Normal y Patológico. Los reactivos, los controles y los calibradores fueron de la marca Pointe, (Pointe Scientific, Canton, USA). Se procesaron Glucosa, Colesterol, Triglicéridos, Proteínas totales, Albumina y HDL, y se calcularon la globulina y la relación albumina/globulina.

Prueba para determinación de Insulina en sangre

Se tomaron de 3-4 ml de sangre venosa con una jeringa, y se colocaron en un tubo de tapón Hemogard amarillo que contenía activador para coagulación y gel separador. Una vez formado el coagulo se centrifugó y se colocaron 50ul de suero, Se utilizaron controles y calibradores (reactivo para insulina marca Monobind, Monobind Inc, California, USA). Se procesaron en el lector de ELISA Thermo scientific modelo Multiscan FC, (THERMO Scientific, China).

Biometría hemática

Se tomaron 250-500 uL de sangre venosa con jeringa, y se colocaron en un tubo micro-tainer lavanda que contenía EDTA K₂. Se realizaron en el equipo Myndray BC-3200, (China). Se calibró y se procesaron controles Alto, Bajo y Normal.

Dieta

El cálculo de la dieta estuvo basada en las ingestas recomendadas de nutrientes (FAO) para niños con peso y estatura normales con las correcciones propuestas por Golden (2009) para desnutrición moderada. A esta dieta se le modificó el contenido en grasa para aumentar la proporción de AGP (n-6 y n-3). Se pesaron los alimentos y midieron las bebidas de cada menú que se proporcionaba a los niños durante el periodo que duró el estudio. Se calculó el contenido calórico y de nutrientes con el programa Nutritionist Pro versión 5.4 y se comparó con la dieta ideal calculada. A la dieta del albergue se le añadieron aceite, minerales y vitaminas para equipararla a la dieta calculada. Los aceites se incluían en las papillas o se daban a cucharadas a los niños mayores.

Tabla 1. Composición de la dieta total por día (alimentos más suplementos)

Nutrientes		7-12 meses	13-24 meses
Energía	Kcal	673	956
Proteína	G	17.0	25.0
Nitrógeno	G	2.8	4.0
Grasa total	%	45	45
PUFA n-6	%	20	20
PUFA n-3	%	5	5
Sodio	Mg	370	530
Potasio	Mg	950	1,350
Magnesio	Mg	135	190

Fosforo	Mg	400	570
Zinc	Mg	9	12
Calcio	Mg	400	570
Cobre	Mg	0.45	0.65
Hierro (5%)	Mg	6	9
Selenio	Mg	20	30
Manganeso	Mg	0.8	1.1
Cromo	Mg	7	11
Molibdeno	Mg	10	15
Tiamina	Mg	0.400	0.575
Riboflavina	Mg	0.540	0.770
Piridoxina	Mg	540	770
Cobalamina	Ng	675	675
Folato	Mg	150	210
Niacina	Mg	6	8
Ascorbato	Mg	50	70
Ac. Pantotenico	Mg	2	3
Biotina	Mg	6.5	9.5
Retinol	Mg	650	920
Tocoferol	Mg	8	11
Vit K	Mg	13	20

PUFA: polyunsaturated fatty acid, por sus siglas en inglés.

Tabla 2. Composición de Aceite (Marca Sabro)

	1 cucharada (g)	Porcentaje
Grasa Total	14	100
PUFA	8.3	59.3
LA	7.3	52
ALA	1	7.14
MUFA	3.7	26.4
SFA	2	14.3

PUFA: polyunsaturated fatty acids; LA: linolenic acid; ALA: alfa linolenic acid; MUFA: monounsaturated fatty acids; SFA: saturated fatty acids.

Tabla 3. Cantidad de PUFAs inherente a los alimentos más el aceite

7-11 meses: 673 kcal	12-24 meses: 956 kcal
PUFAs 25%	
171 kcal/9 kcal/g: 19 g	243 kcal/9 kcal/g: 27 g
8.3 g de PUFA/14 g aceite (1 cucharada = T)	
19g –4g dieta =15g PUFAs/8.3=2 cda	27 g- 5g dieta = 22 g PUFAs/8.3= 3 cda

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados (por sus siglas en inglés)

PROCEDIMIENTO

1. Se sometió el proyecto para su aprobación, ante el comité de ética de la Facultad de Medicina.
2. Se solicitó la autorización al DIF estatal, para realizar el estudio en el albergue temporal Tijuana.
3. Se seleccionaron los niños que estaban ingresados o ingresaron al albergue, con una edad de 7 a 24 meses de edad de enero de 2012 a julio de 2013, y fueron suplementados por un período de tres meses.
4. Se tomaron peso y talla a todos los niños y se seleccionaron a los niños con un puntaje z de longitud para edad menor de -1.0. Para estos cálculos se utilizó el programa ANTHRO versión 2.2.1.
5. A los niños incluidos en el estudio se les tomó el peso, la talla, la circunferencia del brazo, pliegues del tríceps y subescapular, al inicio y al final del estudio cuya duración fue de 90 días, por la misma persona, a la misma hora del día, a una temperatura ambiental agradable y sin cambios bruscos, y bajo las mismas condiciones (postprandial).
6. Se capturaron los datos obtenidos. Se clasificaron a los niños según criterios de la OMS con el programa ANTHRO versión 2.2.1
7. Se calculó la dieta a base de alimentos y se vieron los suplementos de vitaminas, minerales que se requerían para alcanzar los niveles establecidos. A los niños se les dió la dieta asignada y se registró el consumo real. La dieta fue valorada con el programa NUTRITIONIST versión 5.
8. Los biomarcadores sanguíneos se determinaron al inicio y a los 90 días.

9. Se capturaron los datos obtenidos.
10. Se analizaron los datos.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Se calcularon los puntajes z. Se examinaron las variables para determinar si seguían un patrón de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para observar el efecto de la intervención sobre los indicadores antropométricos y bioquímicos se utilizó la prueba de Wilconson para muestras pareadas.

RESULTADOS

De 195 niños que se pesaron y midieron, 80 niños (41%) reunieron los criterios requeridos para el estudio. Cuarenta de ellos se reintegraron con sus familias antes de terminar el protocolo. Cuarenta niños (50%) terminaron el estudio. En la tabla 4 se presentan los indicadores de adiposidad inicial y final observándose una mejoría significativa en el puntaje z de talla para edad (HAZ por sus siglas en inglés) ($p= 0.005$).

Tabla 4. Puntajes z de indicadores antropométricos (basal y final)

	Basal				Final				
Indicadores	Percentiles			Promedio ± DS	Percentiles			Promedio ± DS	P
	25	50	75		25	50	75		
HAZ	-2.24	-1.91	-1.48	-1.93±0.69	-2.00	-1.56	-1.07	-1.60±0.68	0.005
WHZ	-0.38	0.16	1.10	0.25±0.94	-0.47	0.32	0.89	0.46±2.10	0.95
BAZ	-0.18	0.36	1.15	0.36±1.11	-0.25	0.59	1.05	0.48±0.96	0.44
MUACZ	-0.90	-0.18	0.37	-0.24±0.94	-0.54	-0.13	0.30	-0.11±0.69	0.18
TSFZ	-0.14	0.52	1.28	0.50±0.99	-0.42	0.42	1.13	0.38±1.01	0.22
SSFZ	-0.16	0.34	0.86	0.34±0.65	-0.10	0.61	0.92	0.49±0.67	0.10

HAZ puntaje z talla para edad; WHZ puntaje z peso para talla; BAZ puntaje z de índice de masa corporal para edad; MUACZ puntaje z perímetro braquial para edad; TSFZ puntaje z pliegue del tríceps; SSFZ puntaje z pliegue subscapular.

Al inicio del estudio 16 niños (40%) presentaron un puntaje $z \leq -2$ de talla para edad (tabla 5), seis niños (38%) pasaron a una categoría superior. De los 24

niños que tenían un puntaje entre -1.99 y -1 cuatro (17%) empeoraron. Del total de los niños estudiados (40), la mejoría en el crecimiento se observó en 10 niños (25%). En 25 niños (62.5%) no se observaron cambios y 5 niños (12.5%) cambiaron a una categoría inferior. Por cada 2 niños que mejoraron el crecimiento, uno disminuyó.

Tabla 5. Clasificación de puntajes z de talla para edad.

	Clasificación de puntajes z de talla para la edad basales			
Talla para la edad finales	<-3 N (%)	-2.99 a -2 N (%)	-1.99 a -1 N (%)	Total Final N (%)
<-3 N (%)	1(50)	1(7)	0 (0)	2 (5)
-2.99 a -2 N (%)	0 (0)	4 (29)	4 (17)	8 (20)
-1.99 a -1 N (%)	1 (50)	9 (64)	20 (83)	30 (75)
Total basal N (%)	2 (100)	14 (100)	24 (100)	40 (100)
Total	(5)	(35)	(60)	(100)

De acuerdo al IMC, al inicio del estudio de los 40 niños, 28 niños (70%) se encontraban con peso normal, siete (18%) con posible riesgo de sobrepeso, cuatro (10%) con sobrepeso y uno (2.5%) con desnutrición. Al final del estudio se observó que 29 niños (73%) presentaron peso normal, nueve (23%) tenían posible riesgo de sobrepeso y en dos (5%) se observó sobrepeso. En cinco niños se observó reducción del IMC y en tres aumentó el IMC (tabla 6). Al final del estudio

disminuyó el 50% de niños con sobrepeso y ningún niño presentó desnutrición de acuerdo a este indicador.

Tabla 6. Clasificación de puntajes z de IMC

	Clasificación de puntajes z de IMC para la edad basales				
Clasificación de puntajes z de IMC para la edad finales	-2.99 a -2 N (%)	-1.99 a 1 N (%)	1.01 a 2 N (%)	2.01 a 3 N (%)	Total Final N (%)
-2.99 a -2 N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-1.99 a 1 N (%)	1 (100)	27 (96)	1 (14)	0 (0)	29 (72.5)
1.01 a 2 N (%)	0 (0)	1 (4)	4 (57)	4 (100)	9 (22.5)
2.01 a 3 N (%)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (5)
Total basal N (%)	1 (100)	28 (100)	7 (100)	4 (100)	40 (100)
Total	(2)	(70)	(18)	(10)	(100)

En la tabla 7 se puede observar que según el indicador peso para la talla y edad, un niño (2.5%) que presentó desnutrición al inicio del estudio pasó a peso normal al final del estudio; un niño con obesidad pasó a sobrepeso (2.5%), de los nueve (22.5%) niños con riesgo de sobrepeso, tres (7.5%) pasaron a peso normal, y uno a sobrepeso (2.5%).

Tabla 7. Clasificación de puntajes z de peso para talla

	Clasificación de puntajes z de peso para talla y edad basales					
Clasificación de puntajes z de peso para talla y edad finales	-2.99 a -2 N (%)	-1.99 a 1 N (%)	1.01 a 2 N (%)	2.01 a 3 N (%)	>3.01 N (%)	Total Final N (%)
-2.99 a -2 N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-1.99 a 1 N (%)	1 (100)	29 (88)	3 (33)	0 (0)	0 (0)	33 (82.5)
1.01 a 2 N (%)	0 (0)	0 (0)	5 (56)	0 (0)	0 (0)	5 (12.5)
2.01 a 3 N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1(100)	2 (5) 1
>3.01 N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total basal N (%) Total	1 (100) (2.5)	29 (100) (72.5)	9 (100) (22.5)	0 (0) (0)	1(100) (2.5)	40 (100) (100)

En la tabla 8 y 9 se presentan los indicadores antropométricos basales y finales por grupo de edad. Se puede observar que el aumento de la talla se presentó en el grupo de los niños de siete a 11 meses de edad, así como una mejoría en el puntaje z para perímetro braquial (MUACZ por sus siglas en inglés) ($p=0.02$) y en el puntaje z para el pliegue del tríceps (TSFZ por sus siglas en inglés) ($p=0.03$). En el grupo de 12 a 24 meses de edad solamente se observó mejoría en el puntaje z para el pliegue subescapular (SSFZ por sus siglas en inglés) ($p=0.02$).

Tabla 8. Cuartiles de indicadores antropométricos basales y finales (grupo de 7 a 11 meses de edad).

	7 a 11 meses						
	Basal			Final			P
Indicadores	Percentiles			Percentiles			
	25	50	75	25	50	75	
HAZ	-2.53	-2.16	-1.53	-1.86	-1.54	-1.19	0.01
WHZ	-0.33	0.22	0.88	-0.75	0.29	0.74	0.54
BAZ	-0.14	0.13	0.99	-0.67	0.53	0.96	0.82
MUACZ	-0.98	-0.19	0.07	-0.55	-0.17	0.20	0.02
TSFZ	-0.33	0.31	1.01	-0.64	0.02	1.06	0.03
SSFZ	-0.53	0.33	0.87	-0.25	0.28	0.77	0.79

HAZ puntaje z talla para edad; WHZ puntaje z peso para talla; BAZ puntaje z de índice de masa corporal para edad; MUACZ puntaje z perímetro braquial para edad; TSFZ puntaje z pliegue del tríceps; SSFZ puntaje z pliegue subscapular.

Tabla 9. Cuartiles de indicadores antropométricos basales y finales (grupo de 12 a 24 meses de edad).

	12 a 24 meses						
	Basal			Final			P
Indicadores	Percentiles			Percentiles			
	25	50	75	25	50	75	
HAZ	-2.01	-1.67	-1.26	-2.16	-1.68	-1.19	0.14
WHZ	-0.72	0.13	1.24	-0.32	0.51	1.00	0.52
BAZ	-0.43	0.37	1.61	-0.05	0.74	1.29	0.61
MUACZ	-0.66	-0.15	0.76	-0.52	0.06	0.48	0.94
TSFZ	0.05	0.70	1.34	0.18	0.81	1.26	0.92
SSFZ	0.10	0.45	0.82	0.36	0.81	0.94	0.02

HAZ puntaje z talla para edad; WHZ puntaje z peso para talla; BAZ puntaje z de índice de masa corporal para edad; MUACZ puntaje z perímetro braquial para edad; TSFZ puntaje z pliegue del tríceps; SSFZ puntaje z pliegue subscapular.

En los marcadores bioquímicos se observó una reducción en los valores percentilares de glicemia ($p = 0.05$), (tabla 10). No se observaron cambios en las proteínas (tabla 11). Se observó una mejoría significativa de la hemoglobina ($p = 0.045$), hematocrito ($p = 0.0001$), glóbulos rojos ($p = 0.003$), glóbulos blancos ($p = 0.002$), y monocitos ($p = 0.05$), (Tabla 12). De ocho niños con hemoglobina de 7.0 a 9.9 mg/dl pasaron a seis niños; de 16 niños con hemoglobina de 10.0 a 10.9 mg/dl pasaron a 14 niños; y de 16 niños con hemoglobina mayor de 11 mg/dl pasaron a 20 niños. Al inicio del estudio, 24 niños (60%) presentaban anemia (hemoglobina menor 11 mg/dl) y al final del estudio, 20 niños (50%) continuaban con anemia. (Tabla 13).

Tabla 10. Cuartiles de indicadores bioquímicos basales y finales.

	Basal			Final			
Indicadores	Percentiles			Percentiles			P
	25	50	75	25	50	75	
Glucosa mg/dl	75	82	87	71	78	84	0.05
Colesterol mg/dl	123	145	161	131	142	155	0.68
HDL mg/dl	27	35	43	29	35	41	0.57
LDL mg/dl	48	63	81	51	71	88	0.26
Trigliceridos mg/dl	61	80	126	63	79	94	0.15
Insulina	10	13	22	9	11	16	0.23
HOMA-IR	1.87	2.84	5.05	1.58	2.02	3.04	0.16

Tabla 11. Cuartiles de indicadores de proteínas plasmáticas basales y finales.

	Basal			Final			
Indicadores	Percentiles			Percentiles			P
	25	50	75	25	50	75	
Proteínas Totales g/dl	6.8	7.0	7.3	6.6	7.1	7.2	0.27
Albumina g/dl	4.2	4.5	4.7	4.3	4.4	4.7	0.72
Globulina g/dl	2.3	2.6	3.0	2.2	2.6	2.8	0.35
Rel. A/G mg/dl	1.4	1.7	2.0	1.6	1.8	2.0	0.69

Tabla 12. Cuartiles de indicadores hematológicos basales y finales.

	Basal			Final			
Indicadores	Percentiles			Percentiles			P
	25	50	75	25	50	75	
Hemoglobina g/dl	10.1	10.5	11.6	10.3	11.0	12.0	0.045
Hematocrito %	29.9	31.9	33.8	31.7	33.8	36.1	0.0001
Glóbulos Rojos x 10 ³ /uL	3.7	4.0	4.2	4.0	4.2	4.4	0.003
Glóbulos Blancos x 10 ³ /uL	7.6	9.6	11.5	7.6	9.7	11.6	0.002
Linfocitos %	44.9	53.1	61.2	41.4	53.0	63.8	0.81
Monocitos %	5.2	6.9	8.0	6.4	8.0	9.7	0.05
Granulocitos %	30.8	38.8	45.0	29.5	36.5	49.7	0.97

Tabla 13. Evolución de la Anemia.

	Clasificación grados de anemia basales			
Clasificación grados de anemia finales	>11 mg/dl N (%) Normal	10.0 a10.9 mg/dl N (%) Leve	7.0 a 9.9 mg/dl N (%) Moderada	Total Final N (%)
>11 mg/dl N (%) Normal	9 (22.5%)	8 (20%)	3 (7.5%)	20 (50%)
10.0 a10.9 mg/dl N (%) Leve	6 (15%)	7 (17.5%)	1 (2.5%)	14 (35%)
7.0 a 9.9 mg/dl N (%) Moderada	1 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (10%)	6 (15%)
Total basal N (%) Total	16 (40%)	16 (40%)	8 (20%)	40 (100%)

DISCUSIÓN

En este estudio después de tres meses de intervención con suplemento de vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados (19 g/día) en niños de 7-11 meses y (29 g/día) en niños de 9-24 meses de edad se observó que de los 16 niños que tenían un puntaje z menor o igual a -2 de talla para la edad (retraso del crecimiento) al inicio del estudio, 38% pasaron a una categoría superior. De los 24 niños que tenían un puntaje entre -1.99 y -1, 20% empeoraron. La mejoría en el crecimiento se observó en el 25% de los niños, un 62.5% no cambió de categoría y el 12.5 % pasó a una categoría inferior. El aumento de la talla se presentó en el grupo de los niños de 7 a 11 meses de edad y no se observaron cambios en el grupo de 12 a 24 meses de edad. En un estudio de observación realizado por Bacardi-Gascón et al. (2012), en niños menores de 24 meses en un albergue con las mismas características se evaluó la variación diaria de peso-talla, y talla-edad. Se observó al final del estudio que 31% de los niños presentaban signos de retraso de crecimiento (-2 SD de talla-para-edad), comparado con 20% en este estudio, y 5% seguían emaciados (-2 SD de peso-para-edad), mientras en este estudio ningún niño presentó emaciación al final del estudio. En nuestro estudio se observó una mejoría en el HAZ (basal-final) de 0.33 ($p= 0.005$); la mejoría en el crecimiento se observó en el 25%, y fue más evidente en el grupo de los niños de 7 a 11 meses ($p=0.01$).

En una revisión sistemática realizada por Delgado-Noguera et al. (2010), de estudios aleatorio que evaluaron los efectos de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados en etapas tempranas del embarazo hasta cuatro a seis

meses postparto (durante el periodo de lactancia), para mejorar el crecimiento y desarrollo en sus hijos, observaron en el grupo de intervención una mejoría en la talla (SMD -0.75 cm, 95% CI -1.38 a 0.12), y en circunferencia de cabeza (SMD 0.69 cm, 95% CI 0.35 a 1.02), lo que es consistente con este estudio.

Sin embargo en los resultados analizados en un meta-análisis de cuatro estudios aleatorios doble ciego, realizado por Rosenfeld et al. (2009), no se encontró evidencia de que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3) tuviera algún efecto sobre el crecimiento de los niños hasta los 18 meses de edad.

De acuerdo al IMC, de los 40 niños al inicio del presente estudio el 70% se encontraban con peso normal, 18% con posible riesgo de sobrepeso, 10% con sobrepeso y 2% con desnutrición; al final del estudio se observó un 72.3% de niños con peso normal, 22.5% con posible riesgo de sobrepeso y 5% con sobrepeso, por lo que cinco mejoraron su estado de peso, y tres pasaron a un estado de mayor IMC. Según el indicador peso para talla y para edad al final del estudio un niño que presentó desnutrición pasó a peso normal, un niño con obesidad pasó a sobrepeso (2.5%), y de los nueve (22.5%) niños con riesgo de sobrepeso tres pasaron a riesgo de sobrepeso (7.5%). Esto concuerda con el estudio doble ciego, aleatorio, realizado por Bergmann et al. (2007), quienes suministraron un suplemento con aceite de pescado rico en omega-3 a 144 mujeres embarazadas a partir de la 21 semana de gestación hasta los tres primeros meses de lactancia y con un seguimiento posterior a los niños hasta los 21 meses de edad. Se observó que en el grupo de intervención el peso fue menor

-601 g (95% CI -171; -1030g), y el IMC era menor en -0.72 kg/m² (95% CI -0.07; -1.46) comparado con el grupo control.

En el estudio realizado por Bacardí-Gascón et al. (2012), en México en niños menores de 24 meses de edad; se observó que los aumentos diarios de peso fueron menores que el rango normal para la edad (9 g diarios); sin embargo en este estudio el sobrepeso (SP) aumentó de 3% a 11%, mientras que con la suplementación disminuyó de 10% a 5%, lo que sugiere que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas y minerales aumenta la talla y disminuye el sobrepeso. Estos resultados deben considerarse con precaución debido a que los observados en el presente estudio no presentaron un grupo control, Donahue et al., (2011), realizaron un estudio donde observaron a 1120 niños desde el nacimiento hasta los tres años de edad, para valorar el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la estatura, IMC y pliegues cutáneos tríceps y subescapular. Se observó que la ingesta materna de altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3) en la etapa prenatal estaba asociada a una menor adiposidad en la infancia temprana. Asimismo, en un estudio aleatorio con grupo control realizado por Asserhøj et al. (2008), en el que se suplementó a 98 mujeres durante los primeros cuatro meses de lactancia con aceite de pescado o de oliva ricos en ácidos poliinsaturados (omega-3) y con un seguimiento durante siete años de los infantes, se observó una mejoría significativa en el IMC ($p < 0.001$). Sin embargo, los resultados del presente estudio se obtuvieron mediante la suplementación directa de los niños con ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas y minerales.

Además, en este estudio se observó una mejoría significativa en los niños de 7 a 11 meses de edad, en el MUACZ ($p=0.02$) y en el TSFZ ($p=0.03$). En el grupo de 12 a 24 meses solamente se observó mejoría en el SSFZ ($p=0.02$), resultados consistentes con el estudio aleatorio doble ciego realizado por van der Merwe et al., (2013), en el que se suplementaron a 172 niños en Gambia de 3 a 9 meses con 200 mg DHA and 300 mg EPA o 2 ml de aceite de oliva al día durante seis meses. Se observó un incremento significativo en la concentración plasmática de n-3 LC-PUFA ($P < 0.001$ para DHA y EPA); así como un aumento en el MUACZ (0.31 puntajes zeta; 95% CI: 0.06 a 0.56; $p= 0.017$) a los nueve meses de edad. A los doce meses de edad el MUACZ continuó su incremento en comparación con el grupo de observación. Desafortunadamente en la literatura no hemos encontrado estudios pre-post por lo que hace difícil contar con referencias con diseños similares. En nuestro estudio para los niños de 12 a 24 meses no observaron cambios en el MUACZ (-0.0062 puntaje zeta; 95% CI: -0.30 a 0.32; $p= 0.96$); sin embargo en el grupo de edad de 7 a 11 meses se observó un ligero aumento (0.30 puntaje z; 95% CI: 0.56 a 0.032; $p=0.03$). En el estudio de van der Merwe et al., (2013), también se observó un incremento significativo en los pliegues cutáneos en general ($p \leq 0.022$); en nuestro estudio el puntajes zeta para los pliegues subescapular y tríceps, presentó un ligero aumento.

En una revisión sistemática realizada por Rodríguez et al., (2012), se analizaron 13 estudios que tenían el propósito de determinar los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3) durante el periodo perinatal y su efecto en la composición corporal (peso, talla, IMC, pliegues cutáneos y circunferencia de cabeza). En seis de los estudios analizados se suplementó a la madre con ácidos grasos

poliinsaturados de cadena larga (n-3) durante el embarazo o la lactancia, y en siete de los estudios se les suplementó a los infantes con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3). En dos de los estudios se observó una relación inversa entre la ingesta materna de n-3 LCPUFA y la composición corporal del niño (menor adiposidad, IMC y peso), lo que es consistente con los resultados de nuestro estudio. En los estudios donde la suplementación fue en la fórmula láctea, tres no mostraron cambios en la composición corporal de los niños, dos mostraron un incremento en la adiposidad al incrementar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3); y en dos estudios se observó la disminución en el peso y la masa grasa corporal. Los autores concluyeron que las diferencias en la composición corporal de los niños no se puede explicar claramente a través de la suplementación materna durante el embarazo, la lactancia y/o en la fórmula láctea con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3), debido a las diversas fórmulas administradas, el tipo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3) y el tiempo de administración.

Así mismo se observó en este estudio, mejoría significativa para la glicemia, hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, glóbulos blancos y monocitos en los niños suplementados. Al inicio del estudio 60% de los niños presentaban anemia y al final se redujo al 50%, sin embargo esta disminución no fue significativa. Aunque los resultados son positivos, se ha observado menor prevalencia de anemia en los hijos de madres con suplementación directa de hierro.

Una de las fortalezas de este estudio, es ser uno de los primeros estudios en nuestro país que sugiere las ventajas potenciales sobre la talla, el sobrepeso y la anemia mediante la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados,

polivitaminas y minerales en etapas tempranas de la infancia, sobre todo en niños con alta susceptibilidad a la desnutrición y a deficiencias específicas. Dentro de las limitaciones podríamos mencionar el tamaño de la muestra, la falta de poder estadístico, la falta de un grupo control, y el hecho de que no se pudo diferenciar entre los efectos propios de los ácidos grasos poliinsaturados y el suplemento de vitaminas y minerales.

CONCLUSIONES

En este estudio mediante la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas y minerales se observó lo siguiente:

1. El efecto en general sobre el HAZ fue benéfico ($p=0.005$).
2. La mejoría se observó sobre todo en los niños del grupo de 7 a 11 meses de edad ($p=0.01$).
3. La mejoría en el crecimiento se observó en el 25% (10 niños), 62.5% (25 niños) no cambiaron de categoría y 12.5% (5 niños) pasaron a una categoría inferior.
4. De los 40 niños estudiados al final del estudio se observó a 29 niños (72.5%) con peso normal, 9 niños (23%) con posible riesgo de sobrepeso (PRS) y dos niños (5%) con sobrepeso (SP).
5. En cinco niños se observó reducción y en tres aumento del IMC.
6. El sobrepeso disminuyó en un 50%.
7. De acuerdo al indicador peso para la talla y edad, al final del estudio ningún niño presentó desnutrición.
8. Con respecto a los pliegues subcutáneos se observó una mejoría significativa en el MUACZ ($p=0.02$) y en el TSFZ ($p=0.03$) en los niños de 7 a 11 meses de edad.
9. En el grupo de 12 a 24 meses de edad sólo se observó mejoría en el SSFZ ($p=0.02$).
10. Se observó una reducción en los valores de glicemia ($p=0.05$).

11. Se observó una disminución de 10 puntos porcentuales en la prevalencia de anemia.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios aleatorios con suficiente poder estadístico con un registro cuantitativo de la dieta de 2-3 días por semana para un mejor control.
2. Es urgente administrar de manera sistemática suplementos de vitaminas y minerales, así como suplementos de ácidos grasos poliinsaturados en niños marginados o con alta vulnerabilidad a episodios de desnutrición o deficiencias específicas.

BIBLIOGRAFIA

Aggett, P. J., Haschke, F., Heine, W., Hernell, O., Koletzko, B., Launiala, K., Rey, J., Rubino, A., Scho CH, Senterre, J. & Tormo, R. for the ESPGHAN Committee on Nutrition (1991) Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Pediatr. Scand.* 80: 887–896.

Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Nov; 47 (suppl 2):S41–S44. [PubMed: 18931599].

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al., for the ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 85-91.

Allen KGD, Harris MA: The Role of n-3 Fatty Acids in Gestation and Parturition. *Exp Biol Med* 2001, 226:498-506.

Asserhøj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long-term blood pressure, energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *J Nutr.* 2009;139(2):298-304. Ayer JG, Harmer JA, Xuan W, Toelle B, Webb K, Almqvist C, Marks GB, and Celermajer DS. Dietary supplementation with n23 polyunsaturated fatty acids in early childhood: effects on blood pressure and arterial structure and function at age 8 y 1–3. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 438–46.

- Bacardi-Gascón M., Elsa Jiménez Morán, Ernestina Santillana Marín, Arturo Jiménez Cruz. High increments of overweight along with low length-for-age growth during the first 24 months of life. *Nutr Hosp* 2012; 27(6):1824-1829.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, and Lau Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19–30.
- Bergmann RL, Bergmann KE, Hascke-Beche E, Rirtcher R, Dudenhausen JW, Barclay D, Haschke F. Does maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and lactation lower BMI in late infancy? *J Perinat Med* 2007; 35: 295-300.
- Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, Bergmann KE, Richter R, Dudenhausen JW, Grahwol D, Haschke F. . Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and their infants. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 157-66.
- Bonaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med* 1990;322:795–801.
- Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5:127–132.

- Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 80:85–91.
- Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*. 2005; 45:581–597.
- Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, Schalkwyk LC, Taylor A, Werts H, Moffitt TE. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl acad Sci USA*. 2007; 104(47):18860-5.
- 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; 70(4):406–410.
- Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr*. 2007; 97(5):823-31.
- Colter AI, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J*. 2008; 7:8.

Crawford M. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2000; 7(suppl 1):275S–284S.

Damsgaard CT, Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Fruekilde M-B, Helsø, Lauritzen L. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. *J Nutr* 2006; 136:94–9.11

Das UN: Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition* 2003; 19:62-5.

Davidson M, Bulkow LR, Gellin BG. Cardiac mortality in Alaska's indigenous and non-Native residents. *Int J Epidemiol* 1993; 22:62–71.

Deckelbaum RJ & Calder PC Dietary n-3 and n-6 fatty acids: are there 'bad' polyunsaturated fatty acids? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13, 123–124.

Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12):CD007901.

Donahue SM, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW and Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr* 2011, 93, 4, 780-788.

Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2 ½ years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed. 2008; 93(1): F45-50.

ESPGHAN. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. ESPGAN Committee on Nutrition Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Launiala K, Rey J, Rubino A, Schöch, Senterre J, et al. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80(8-9):887-96.

ESPGHAN. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, Hock QS, Jirapinyo P, Lonnerdal B, Pencharz P, Pzyrembel H, Ramirez-Mayans J, Shamir R, Turck D, Yamashiro Y, Zong-Yi D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(5):584-99.

ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46:99-110.

FAO/WHO Report of a Joint Expert Consultation. Fats and Oils in Human Nutrition. FAO 1994. Food and Nutrition Paper #57, pp. 49–55. FAO/WHO, Geneva, Switzerland.

- Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomized controlled trial. *BMJ* 2003; 326:953.
- Gaete GM, Atalah SE, Araya AJ: Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. *Rev Child Pediatr* 2002; 73:239-47.
- German JB, Roberts MA, Watkins SM. Genomics and metabolomics as markers for the interaction of diet and health: lessons from lipids. *J Nutr.* 2003; 133 (Suppl):S2078–S2083.
- Gil A, Ramirez M, Gil M: Role of Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:S31-S4.
- Golden MH. *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 30, no. 3, 2009.
- Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants, *J. Nutr.* 2008; 138 (9): 1807S.
- Gurr MI. Dietary lipids and coronary heart disease: old evidence, new perspective. *Prog Lipid Res.* 1992; 31(3):195-243.
- Hauner H, Vollhardt C, Schneider KTM, Zimmermann A, Schuster T, Amann-Gassner U. The impact of nutritional fatty acids during pregnancy and lactation on early human adipose tissue development. Rationale and design of the INFAT study. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 97–103.

Hay WW. Nutrient supplies for optimal health in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45:s163—9.

Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA: Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111:e39-44.

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369(9561):578-85.

Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:540—53.

Hoffman DR, Birch EE, Castañeda YS, Fawcett SL, Wheaton DH, Birch DG, Uauy R. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturated at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2003; 142(6):669-77.

Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3):151-8.

Hornstra G: Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:126S- 9S.

Igarashi M, DeMar JC, Ma KZ, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation. *J Lipid Res.* 2007; 48:1150–1158. [PubMed: 17277380].

Innis SM, Adamkin DH, Hall RT, Kalhan SC, Lair C, Lim M, Stevens DC, Twist PF, Diersen-Schade DA, Harris CL, Merkel KL, and Hansen JW: Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr* 2002; 140:547-54.

Innis SM: Essential Fatty Acid Transfer and Fetal Development. *Placenta* 2005; 26:S70-S5.

Innis SM: Transfatty intakes during pregnancy, infancy and early childhood. *Atheroscler Suppl* 2006; 7:17-20.

Innis SM Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137:855–859.

Kinra S, Rameshwar, Sarma KV, Ghafoorunissa, et al. Effect of integration of supplemental nutrition with public health programs in pregnancy and early childhood on cardiovascular risk in rural Indian adolescents: long term follow-up of Hyderabad nutrition trial. *BMJ* 2008; 337:a605.

Koletzko B, Baker S, Cleghom G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41:584-99.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of

Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intake for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007; 98(5):873–877.

Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, Merchant P, Mamaladze V, Tsertsvadze A. Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2005; (118):1-11.

Mahaffey KR, Sunderland EM, Chan HM, Choi AL, Grandjean P, Marien K, Oken E, Sakamoto M, Schoeny R, Weihe P, Yan CH, Yasutake A> Balancing the benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids and the risks of methylmercury exposure from fish consumption. *Nutr Rev.* 2011; 69(9):493-508.

Makrides M, Neuman M, Simmer K, Gibson R. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105: 32–8.

Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F383-90.

Marks GB, Mirmshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almqvist C, Ampon RD, Crisafulli D, Belousova EG, Mellis CM, Peat JK, Leeder SR. Prevention of

- asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:53-61.
- McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:281–95.
- McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, DelBello MP, Strakowski SM, Adler CM. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(4):1060-7.
- Meldrum SJ, D’Vaz N, Casadio Y, Dunstan JA, Krogsgaard-Larsen NN, Simmer K, Prescott SL. Determinants of DHA levels in early infancy: Differential effects of breast milk and direct fish oil supplementation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2012; 86: () 233–239.
- Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M. Plasma n-3 Polyunsaturated Fatty Acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr*. 2009’ 102(9):1370-4
- Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JA, Zock PL, Katan MB, Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Circulation* 2005;112 (13):1945–1952.

NAS/NRC. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academy of Sciences/National Research Council; Washington, DC: 2005.

Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega–3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1098-100.

Newman WP, Muddaugh JP, Propst MT, Rogers DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *Lancet* 1993; 341:1056–7.

Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation* 2007; 116:1032–40.

Ohlund I, Hornell A, Lind T, Hernell O. Dietary fat in infancy should be more focused on quality than on quantity. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(9):1058-64.

Organización Mundial de la Salud-World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Version 1-November 2006. Geneva, WHO 2006.

Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N: Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001; 42:1257-65.

Pawlosky RJ, Lin YH, Llanos A, Mena P, Uauy R, Salem N Jr. Compartmental analyses of plasma ^{13}C - and ^2H -labeled n-6 fatty acids arising from oral

- administration of 13C-U-18:2n-6 and 2H5-20:3n-6 in newborn infants. *Pediatr Res.* 2006; 60(3):327–333.
- Perez MA, Hansen RA, Harris MA, Allen KGD: Dietary docosahexaenoic acid alters pregnant rat reproductive tissue prostaglandin and matrix metalloproteinase production. *J Nutr Biochem* 2006; 17:446-53.
- Pivik RT, Dykman R, Jing H, Gilchrist J, Badger T. Early infant diet and the omega-3 fatty acid DHA: effects on resting cardiovascular activity and behavioral development during the first half-year of life. *Dev Neuropsychol.* 2009; 34(2):139-58.
- Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Marquez S, *et al.* Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food and Nutrition Bulletin* 2010; 31:S108–S116.
- Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics.* 2005; 115:1360-6.
- Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Palacios-González B, del Prado M, Torres N. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of D5 and D6 desaturases, SREBP-1, PPARα, and PGC-1. *J Lipid Res.* 2006; 47(3):553-60.

- Rodríguez G, Iglesia I, Bel-Serrat S and Moreno A. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids during the perinatal period on later body composition. *British Journal of Nutrition* (2012), 107, S117-S128.
- Rosenfeld E, Beyertein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Singhal A, Fewtrell M, Lucas A, Koletzko B, von Kries R. IPD meta-analysis shows no effect of LC-PUFA supplementation on infant growth at 18 months. *Acta Paediatrica* 2009, 91-97.
- Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ: The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20:275-85.
- Sala-Vila A, Castellote AI, López-Sabater MC: The intramolecular position of docosahexaenoic acid in the triacylglycerol sources used for pediatric nutrition has a minimal effect on its metabolic use. *Nutrition Research* 2008; 28:131-36.
- Salem N Jr, Wegher B, Mena P, Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(1):49–54.
- Schwartz J, Dube K, Sichert-Hellert W, Kannenberg F, Kunz C, Kalhoff H, Kersting M. Modification of dietary PUFA via complementary food enhances n-3 LC-PUFA synthesis in healthy infants a double blinded randomized controlled trial. *Arch Dis Child*. 2009; 94(11):876-82.
- Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000376.

- Smit EN, Oelen EA, Seerar E, Muskiet FAJ, Boersma ER: Breast milk docosahexaenoic acid (DHA) correlates with DHA status of malnourished infants. *Arch Dis Child* 2000; 6:493-4.
- Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(4):1049–1056.
- Stein AD, Wang M, Ramirez-Zea M, et al. Exposure to a nutrition supplementation intervention in early childhood and risk factors for cardiovascular disease in adulthood: evidence from Guatemala. *Am J Epidemiol* 2006; 164:1160–70.
- The NEMO Study Group. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1082–93.
- Uauy R, Valenzuela A: Marine Oils: The Health Benefits of n-3 Fatty Acids. *Nutrition* 2000; 16:680-4.
- Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE: Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36:885-95.
- Uauy R, Hoffman DR, Mena P, Llanos A, Birch EE. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003; 143:S17–S25.

- Uauy R, Dangour AD. Fat and Fatty requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55:76—96.
- Undurti D. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J.* 2006; 1(4):420-39.
- Van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87:887–895.
- Van der Merwe LF, Moore SE Fulford Aj, Halliday KE, Drammeh S, Young S, Prentice AAM. *Am J Clin Nutr.* Long-chain PUFA supplementation in rural African infants: a randomized controlled trial of effects on gut integrity, growth, and cognitive development. 2013; 97(1):45-57.
- Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet.* 1998; 352:688–691.
- Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:988–96.
- Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 2009; 85:84–90.

Yepuri G, Marcelino H, Shahkhalili Y, Aprikian O, Macé K, Seydoux J, L Miles J, Montani JP, Dulloo AG. Dietary modulation of body composition and insulin sensitivity during catch-up growth in rats: effects of oils rich in n-6 or n-3 PUFA. Br J Nutr. 2001; 28: 105(12):1750-63.