



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN – *versión post-print*

Esta es la versión aceptada. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Suplementación en gestantes con ácido docosahexaenoico y su efecto en los procesos cognitivos infantiles: revisión sistemática
Supplementation in pregnant women with docosahexaenoic acid and its effect on children's cognitive processes: systematic review

Yordanis Enríquez-Canto^{a*}, Giovani Díaz-Gervasi^a, Daniel Crisóstomo-Robles^a.

^a Departamento de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Sedes Sapientiae. Lima, Perú.

* yenriquez@ucss.edu.pe

Recibido: 09/08/2018; Aceptado: 27/09/2019; Publicado: 27/09/2019

CITA: Yordanis Enríquez-Canto, Giovani Díaz-Gervasi, Daniel Crisóstomo-Robles. Suplementación en gestantes con ácido docosahexaenoico y su efecto en los procesos cognitivos infantiles: revisión sistemática. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2019; 23(3). doi: 10.14306/renhyd.23.3.637 [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

RESUMEN

Introducción: El ácido docosahexaenoico (DHA) se deposita en regiones cerebrales e interviene en la funcionalidad neuronal. Debido a esta importante participación se considera medular en el desarrollo del sistema nervioso central. El objetivo fue analizar los resultados de estudios sobre la influencia de la suplementación con ácido docosahexaenoico en gestantes sobre los procesos cognitivos de sus hijos.

Material y Métodos: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados con suplementación con DHA en embarazadas considerando los lineamientos del grupo Cochrane. Se buscaron artículos en MEDLINE, EMBASE, Scopus y la Biblioteca Cochrane desde enero del 2003 a mayo 2018. Se eligieron estudios que compararon los efectos de la suplementación en embarazadas con los del placebo respecto a evaluaciones de los procesos cognitivos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los mismos con la herramienta de colaboración Cochrane.

Resultados: Se hallaron 147 artículos científicos eligiéndose 10 que tuvieron como características metodológicas el ser de doble ciego aleatorizados. Los estudios involucraron 4506 gestantes entre las 15 y 21 semanas y 2045 niños. La suplementación se dió entre la semana quince y los tres meses después del parto. Los niños fueron evaluados desde el año y medio hasta los cuatro años. Se utilizaron seis instrumentos y dos baterías de ejecución para medir 19 procesos cognitivos. Solamente dos de los estudios reportaron diferencias significativas entre los sujetos del grupo control y experimental. Debido a la heterogeneidad entre los estudios en relación a los tamaños muestrales, las dosis y a la forma de medir la variable de interés no fue posible realizar metaanálisis.

Conclusiones: Resulta insuficiente la evidencia científica para afirmar o negar un efecto positivo de la suplementación temprana con DHA en los procesos cognitivos infantiles. La recomendación del uso de suplementos con DHA durante el período gestacional para favorecerlos no se encuentra justificada.

Palabras clave: Ácidos Grasos; Fenómenos Fisiológicos Nutricionales del Lactante; Mujeres Embarazadas; Procesos Mentales; Revisión.

ABSTRACT

Introduction: Docosahexaenoic acid (DHA) is deposited in brain regions involved in neuronal and functionality. Due to this important participation, it is considered to be a key factor in the development of the central nervous system. The objective was to analyze the results of studies on the influence of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in pregnant women on the cognitive processes of their children.

Material and Methods: Systematic review of randomized controlled trials with DHA supplementation in pregnant women considering the guidelines of the Cochrane group. From January 2003 to May 2018 a search for scientific articles in MEDLINE, EMBASE, Scopus and the Cochrane Library was made. Studies were selected that compared the effects of supplementation in pregnant women with those of placebo with respect to evaluations of cognitive processes. The risk of bias was evaluated with the Cochrane collaboration tool.

Results: 147 scientific articles were found, choosing 10 that had as their methodological characteristics the double-blind randomized. The studies involved 4506 pregnant women between 15 and 21 weeks and 2045 children. Supplementation was given between week fifteen and three months after delivery. The age of the first evaluation varied between one and a half and four years. Six instruments and two execution batteries were used to measure 19 cognitive processes. Only two of the studies reported significant differences between the subjects of control and experimental group. Due to the heterogeneity between the studies in relation to the sample sizes, the doses and the way of measuring the variable of interest, it was not possible to perform a meta-analysis.

Conclusions: Scientific evidence is insufficient to affirm or deny a positive effect of early supplementation with DHA in children's cognitive processes. The recommendation of the use of supplements with DHA during the gestational period to favor them is not justified.

Keywords: Fatty Acids; Infant Nutritional Physiological Phenomena; Pregnant Women; Mental Processes; Review.

INTRODUCCIÓN

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido esencial poliinsaturado de cadena larga omega-3 (AGPICL ω -3). El mismo, acumulándose en regiones cerebrales, interviene en la regulación de la fluidez de las membranas celulares y en la funcionalidad neuronal (1-3). Debido a esta importante participación se considera medular en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) garantizando integridad y adecuado funcionamiento (1,4,5). Estudios experimentales evidencian que los AGPICL ω -3 mejoran los procesos cognitivos incrementando la velocidad de adquisición de la información (4,5). Esto se debe al aumento en la rapidez de transmisión de la sinapsis potenciando la eficiencia sináptica (4,6). Se reporta, además, que los mismos desempeñan un rol importante en la neurogénesis y en la diferenciación neuronal (7). Estos elementos han llevado a postular que su acumulación podría afectar positivamente el desarrollo cognitivo en mamíferos (8,9) y en seres humanos (1,3).

Durante el tercer trimestre del embarazo y en los primeros meses de lactancia se acumulan en el cerebro humano cantidades importantes de AGPICL ω -3 (10-12). Las fuentes principales de AGPICL ω -3, durante el período fetal y en los primeros meses de vida, provienen de la madre a través de la placenta, la leche materna y de fórmulas enriquecidas para consumo materno o infantil (2,4,13). Estos datos indican que la dieta materna es la fuente más importante de DHA para el desarrollo fetal (3,4). En la misma, los alimentos de origen marino, entre ellos el aceite de pescado, son ricos en ω -3 (1).

El consumo de alimentos ricos en AGPICL ω -3 durante el embarazo, según estudios con diseño de corte transversal, se asocia positivamente con diversos procesos cognitivos como la expresión y comprensión del lenguaje (14-16) y con el coeficiente de inteligencia verbal (15) en los primeros 10 años de la vida. En este sentido, estudios reportan que las embarazadas que consumieron una mayor cantidad de pescado respecto a lo recomendado, sus hijos tuvieron mayor desarrollo cognitivo (15,17). Sin embargo, debido al diseño de los mismos, que no permite establecer causalidad en la relación estudiada, no es posible establecer claramente el efecto positivo en estos procesos (18,19). Por este motivo, son requeridos ensayos controlados aleatorios (ECA) con la finalidad de establecer si un aumento de la ingesta de AGPICL ω -3 mediante suplementación durante el embarazo y primeros meses de lactancia mejora los procesos cognitivos en la descendencia.

En los últimos años a partir de varios ECA se han reportado efectos de los AGPICL ω -3 en la memoria y función cognitiva de adultos (20-22). Esta información también se ha sistematizado (23,24). Asimismo, han sido publicados resultados de varios ensayos controlados que evalúan el efecto de la suplementación materna con DHA durante el embarazo, o durante el embarazo y la lactancia (suplementación temprana), reportando efectos del DHA en la función cognitiva con resultados variables (25-34). Considerando la evidencia científica de los últimos quince años continúa siendo necesaria la sistematización del efecto de la suplementación temprana sobre los procesos cognitivos. Añadido a lo anterior, en las revisiones sistemáticas, es necesario evaluar adecuadamente el riesgo de sesgos en estos ECA. Esta serie de elementos señala la necesidad de una revisión sistemática exhaustiva de los ECA de acuerdo al manual Cochrane (35). Por consiguiente, se propuso como objetivo analizar sistemáticamente los ECA que evalúan la influencia de la suplementación con DHA en gestantes sobre los procesos cognitivos de sus hijos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Revisión sistemática de ECA con suplementación con DHA en embarazadas y publicados como artículos científicos, realizada siguiendo las pautas de la herramienta de colaboración Cochrane (36).

Criterios para la inclusión de los estudios

En la revisión fueron considerados elegibles todos los ECA que enrolaron gestantes primíparas a partir de las 15 semanas de embarazo, de 18 a 40 años de edad, que no habían recibido suplementación con AGPICL ω -3. Fueron candidatos a ser seleccionados los ECA que realizaron suplementación hasta el momento del parto y/o hasta tres meses después, que como dosis emplearon al menos una cápsula diaria a base de AGPICL ω -3 de mínimo 200 mg. Igualmente, que compararon los efectos de la suplementación de DHA en embarazadas con los efectos del placebo o con un grupo sin suplementación.

En relación a la medición de la variable procesos cognitivos fueron considerados elegibles aquellos que emplearon pruebas estandarizadas y/o tareas de laboratorio, realizando mediciones después del año y medio de edad. En este sentido, en la revisión fueron considerados elegibles todos los ECA que evaluaron procesos cognitivos tales como la resolución de problemas, el procesamiento de información, la generalización y clasificación, el lenguaje y la escucha, la coordinación visual-motora. Asimismo, la agudeza sensorial, la constancia visual, la atención, la memoria y la memoria de trabajo, el aprendizaje y el control inhibitorio. Se limitó la búsqueda al idioma español e inglés.

Método de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática y automatizada desde enero de 2003 hasta mayo de 2018 en MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cochrane Library y Google Scholar. Igualmente, se amplió la búsqueda considerando el listado de referencias de los estudios identificados que evaluaron los efectos de la suplementación con AGPICL ω -3 en los procesos cognitivos, incluidas las revisiones sistemáticas publicadas previamente.

La metodología de búsqueda incluyó el uso de un filtro para identificar ECA, combinado a una búsqueda temática utilizando en español los tres siguientes grupos de descriptores:

(suplementación; embarazo; lactancia materna) y (DHA; LC-PUFA; EPA; ácido graso; omega; ácido eicosapentaenoico; ácido docosahexaenoico; ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; ácidos grasos esenciales; aceite de pescado) y (desarrollo psicomotor; neurodesarrollo; función cognitiva; proceso cognitivo). Así como en inglés los siguientes términos: (pregnancy; breastfeeding; mother supplementation) y (fatty acid; omega; n-3; eicosapentaenoic acid; EPA; docosahexaenoic acid; DHA; LC-PUFA; long-chain fatty acids; essential fatty acids; fish oil) y (cognitive function; psychomotor development; neurodevelopment). Para discriminar la selección de las fuentes documentales se utilizaron los operadores booleanos: AND, NOT, OR, XOR.

Selección de los estudios

El cribado de los artículos se realizó por dos investigadores de forma paralela e independiente. Fueron excluidos los estudios en los que el título y el resumen no eran pertinentes. Sin embargo, se consideraron artículos potencialmente relevantes cuando el resumen contenía información insuficiente para la exclusión. Los investigadores llegaron a un consenso respecto a los estudios donde no existía acuerdo en la inclusión.

Metodología para la extracción y manejo de la información

Se realizó un análisis de los artículos seleccionados que permitió extraer la información más relevante con el fin de identificar sus componentes esenciales. Los datos de cada estudio fueron extraídos por los revisores utilizando fichas de datos estructuradas. Posteriormente, los datos se compararon para minimizar la posibilidad de error. La información sintetizada en las fichas permitió su sistematización y evaluación comparativa.

Evaluación de la calidad metodológica

En los estudios que cumplieron los criterios de inclusión se evaluó el riesgo de sesgo de manera independiente por los revisores. Los cuales no estaban cegados respecto a los autores y revistas de publicación. En los casos que hubo desacuerdo se resolvió mediante discusión con el tercer autor. Se empleó la herramienta de colaboración Cochrane (35) para evaluar el riesgo de sesgo basándose en dominios. La herramienta incluye la respuesta a una pregunta en la valoración de cada ítem que aborda aspectos específicos del estudio: "Sí" (bajo riesgo de sesgo); "No" (alto riesgo de sesgo) y "Poco claro" (falta de información o incertidumbre acerca del posible sesgo). Los resultados de la evaluación se utilizaron para explicar heterogeneidad entre los estudios y explorar comparaciones formales de los efectos de la intervención según el riesgo de sesgo.

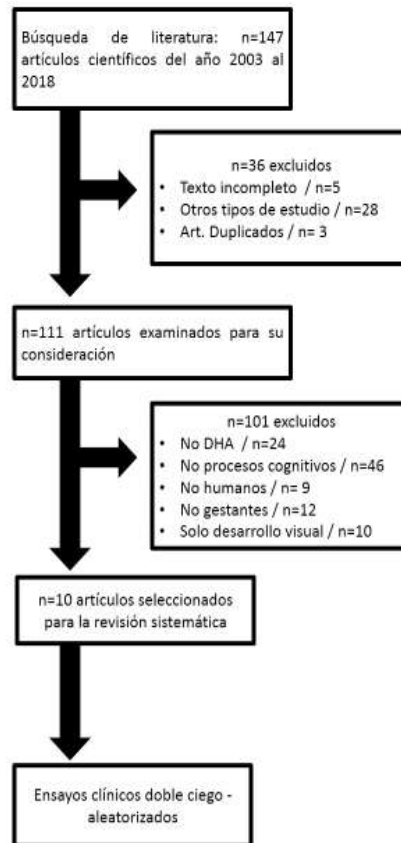
Métodos de síntesis

Se realizó una síntesis cualitativa de los ECA considerados expresada en tablas. En las mismas se indican los autores, el año de publicación del estudio, la caracterización del universo de estudio, la intervención expresada en dosis y tiempo de suplementación. Asimismo, los procesos cognitivos y los instrumentos empleados para su medición, además de los resultados del efecto de la suplementación. Paralelamente, se procedió a evaluar la heterogeneidad entre los ensayos considerando sus principales fuentes encontrándose una gran variabilidad en relación a los tamaños muestrales, las dosis suministradas y en la forma de medir la variable de interés. A fin de evitar sesgos en la validez de la síntesis de los resultados y en las conclusiones elaboradas a partir de los mismos no se consideró metodológicamente adecuada la realización de un metaanálisis.

RESULTADOS

Como resultado de la búsqueda bibliográfica se obtuvo un total de 147 artículos científicos que comprenden un arco temporal desde el año 2003 al 2018. De estos fueron excluidos 137 artículos que no correspondieron a los criterios de inclusión (ver figura 1). Se consideraron estudios que tuviesen como características metodológicas el ser de doble ciego aleatorizados. Finalmente, se consideró un total de 10 ensayos controlados que fueron plasmados en fichas de datos estructuradas.

Figura 1. Diagrama de selección de artículos

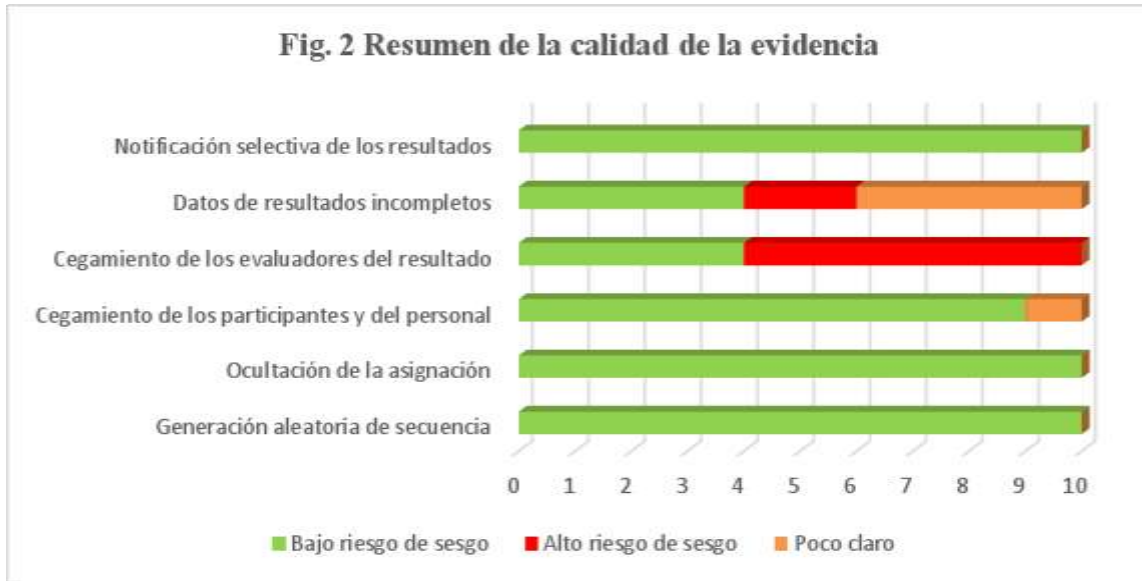


Calidad metodológica de los estudios

El resumen de la evaluación metodológica de los estudios incluidos se detalla en la Tabla 1. La mayoría de los estudios evaluados presentaron bajo riesgo de sesgo según la herramienta de colaboración Cochrane (35). Sin embargo, como se aprecia en la figura 2, en el dominio sesgo de desgate (datos de resultados incompletos) cuatro estudios (26,29,30,32) presentaron información poco clara o insuficiente. Mientras que dos (25,33) resultaron con alto riesgo de sesgo ya que no describen abandonos y exclusiones del análisis, ni las cantidades de estos en cada grupo y/o los motivos de las deserciones. En este sentido, el estudio de Helland et al (25) tuvo un 24.6% de deserción, en tanto que en Ramakrishnan et al. (33) tuvo un 66.7%. Por su parte, en el dominio sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del resultado) seis ECA (25,28-30,32,33) presentaron alto riesgo de sesgo ya que no mencionaron las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores sobre la intervención que recibieron los participantes. Aunque el resultado es objetivo se debe tener en cuenta la presencia del riesgo de sesgo de detección a la hora de evaluar los resultados del efecto en estos estudios.

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Autor (Año)	Generación aleatoria de secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados
I. Helland et al. 2003	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
J. Dunstan et al. 2008	Sí	Sí	Sí	Sí	Poco claro	Sí
M. Makrides et al. 2010	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
C. Campoy et al. 2011	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
S. van Goor et al. 2011	Sí	Sí	Sí	No	Poco claro	Sí
J. Gould et al. 2014	Sí	Sí	Sí	No	Poco claro	Sí
M. Makrides et al. 2014	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
C. Campoy et al. 2015	Sí	Sí	Poco claro	No	Poco claro	Sí
U. Ramakrishnan et al. 2015	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
J. Gould et al. 2017	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí



Participantes

En los estudios considerados se involucró un total reportado de 4506 gestantes entre los 18 y 40 años de edad y un total de 2045 niños seleccionados para la evaluación (ver Tabla 2). La mayoría de los ensayos (27-29,31-33) enroló a las gestantes con menos de 21 semanas de embarazo, mientras que uno (29) a partir de las 14 semanas. La edad de evaluación en los niños fluctuó entre un año y seis meses (27,29,33) hasta los 6.5 años (28). Los tamaños muestrales variaron entre 98 (26) y 2399 gestantes (27,31,34). Esta diversidad es un factor que limita la generalización de los hallazgos. Los estudios fueron realizados en Noruega (25), Holanda (29), Australia (26,27,30,31,34), España (32) considerados de alto ingreso económico y México (33). Un estudio (28) fue multicéntrico desarrollado en tres países europeos.

Tabla 2. Población considerada, criterios de inclusión y exclusión.

Autor (año)	Número de participantes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Efecto en procesos cognitivos
I. Helland et al. 2003	Madres:341 Niños:84	Mujeres sanas con embarazos únicos entre los 19 a 35 años, primíparas y sin recibir suplementación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.	Nacimientos prematuros, asfixia de nacimiento, anomalías en los lactantes (atención especial) e infecciones generales.	+
J. Dunstan et al. 2008	Madres:98 Niños:72	Mujeres sanas en estado de gestación	Mujeres fumadoras, problemas médicos, embarazo complejo, alergia a los mariscos o si su ingesta superaba el consumo de pescado por más de dos veces a la semana. En los niños la exclusión fue considerada cuando nacían antes de las 36 semanas de gestación, teniendo una enfermedad grave o si no se tomó muestra de sangre del cordón umbilical.	+
M. Makrides et al. 2010	Madres:2399 Niños:726	Mujeres sanas con embarazos únicos menores de 21 semanas	Consumo previo de un suplemento con DHA, presencia de anomalías en el feto, trastorno de sangrado, terapias anticoagulantes, antecedentes en el consumo de drogas o alcohol, participación en otro ensayo con DHA o algún tipo de ácido graso, no pudieran responder por escrito el consentimiento informado, o si el inglés no era idioma principal.	-

	Madres:270			
C. Campoy et al. 2011	Niños:161	Mujeres sanas entre 18 y 40 años en estado de gestación con embarazos únicos menores de 20 semanas.	Las mujeres con enfermedades crónicas graves (diabetes, hepatitis o enfermedad entérica crónica) o que usaron suplementos de aceites de pescado desde el comienzo del embarazo o suplementos de folato o vitamina B-12 después de la semana de gestación 16.	-
S. van Goor et al. 2011	Madres:119 Niños:114	Mujeres aparentemente sanas entre la semana 14 a la 20 de embarazo, siendo la mayoría entre 15,6 a 17,4 semanas de edad postmenstrual (media de 16,5 semanas).	Consumo de una dieta vegana, diabetes mellitus gestacional y parto prematuro (<37 semanas)	-
J. Gould et al. 2014	Madres:185 Niños:158	Mujeres con embarazos únicos de 18 a 21 semanas de gestación sin anomalías fetales.	Nacimientos prematuros (<37 semanas), bajo peso al nacer (<2500g), patologías neurológicas o visuales diagnosticadas.	-
M. Makrides et al. 2014 ^a	Madres:2399 Niños:726	Mujeres sanas con embarazos únicos menores de 21 semanas	Las mujeres con consumo previo de un suplemento con DHA, presencia de anomalías en el feto, trastorno de sangrado, terapias anticoagulantes, antecedentes en el consumo de drogas o alcohol, participación en otro ensayo con DHA o algún tipo de ácido graso, no pudieran responder por escrito el consentimiento informado, o si el inglés no era idioma principal.	-
C. Campoy et al. 2015 ^b	Madres:154	Mujeres sanas entre 18 y 40 años en estado de gestación con embarazos únicos menores de 20 semanas.	Las mujeres con enfermedades crónicas graves (diabetes, hepatitis o enfermedad entérica crónica) o que usaron suplementos de aceites de pescado desde el comienzo del	-

			embarazo o suplementos de folato o vitamina B-12 después de la semana de gestación 16.	
	Niños:147			
	Madres: 1094	Mujeres entre 18 y 35 años en estado de gestación con embarazos entre las 18 a 21 semanas de gestación.	Las mujeres con embarazo de alto riesgo (antecedentes y prevalencia de complicaciones del embarazo, incluyendo preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo, cualquier episodio hemorrágico grave en el embarazo actual, y/o referencia médica); trastornos del metabolismo lipídico o de absorción; consumo regular de aceite de pescado o suplementos de DHA; o el uso crónico de ciertos medicamentos.	-
U. Ramakrishnan et al. 2015	Niños:730			
	Madres:2399			
J. Gould et al. 2017a	Niños:543	Mujeres sanas con embarazos únicos menores de 21 semanas	Consumo previo de un suplemento con DHA, presencia de anomalías en el feto, trastorno de sangrado, terapias anticoagulantes, antecedentes en el consumo de drogas o alcohol, participación en otro ensayo con DHA o algún tipo de ácido graso, no pudieran responder por escrito el consentimiento informado, o si el inglés no era idioma principal.	-

a Artículos que reportan un seguimiento de la población considerada en Makrides, 2010. b Artículo que reporta un seguimiento de la población considerada en Campoy, 2011.

Intervención

Todos los estudios incluidos utilizaron la administración oral a través del consumo de aceite o cápsulas a base de AGPICL ω -3 como el DHA, EPA y ARA, procedentes del aceite de pescado o algas (ver tabla 3). Las dosis en los estudios seleccionados oscilaban de una a cuatro cápsulas diarias que contenían entre 200 a 1183 mg. de DHA, 100 a 1100 mg. de EPA y 220 mg. de ARA. Todos los ensayos incluyeron un grupo control. La mayoría utilizó como placebo un tipo de aceite como el de oliva, colza, girasol, soya y hasta una mezcla de aceites vegetales libres de AGPICL ω -3. Solo un ensayo (25) utilizó el consumo de 10 ml. de aceite de hígado de bacalao, mientras que otro (29) asignó de forma aleatoria 3 grupos diferentes de suplementación. El período de suplementación comenzó entre las semanas 15 y 20 de gestación. El mismo terminó en ocho ensayos en el momento del parto (26-28, 30-34) y en otros dos estudios a los tres meses después del parto (25, 29).

Tabla 3. Duración y diferencias en las suplementaciones con DHA.

Autor (año)	Intervención del grupo DHA	Dosis al día	Tiempo de suplementación	Efecto en procesos cognitivos
I. Helland et al. 2003	10 ml de aceite de hígado de bacalao	DHA = 1183 mg y EPA = 800 mg	Desde la semana 18 del embarazo hasta 3 meses después del parto.	+
J. Dunstan et al. 2008	4 cápsulas con aceite de pescado	DHA = 2200 mg y EPA = 1100 mg	Desde la semana 20 del embarazo hasta el parto.	+
M. Makrides et al. 2010	3 cápsulas de concentrado de aceite de pescado	DHA = 800 mg y EPA = 100 mg	Desde el primer día de la inscripción (<21 semanas de gestación) hasta el parto.	-
C. Campoy et al. 2011	1 bolsita por día con un suplemento a base de leche	DHA = 500 mg y EPA = 150 mg.	Desde el primer día de la inscripción (semana 20 del embarazo) hasta el parto.	-
S. van Goor et al. 2011	1 cápsula de DHA y 1 cápsula de ARA	DHA = 220 mg y ARA = 220 mg.	Desde el primer día de la inscripción (entre la semana 15 y 17) hasta 3 meses después del parto.	-

J. Gould et al. 2014	3 cápsulas de concentrado de aceite de pescado	DHA = 800 mg y EPA = 100 mg	Desde el primer día de la inscripción (entre las semana 18 y 21) hasta el parto.	-
M. Makrides et al. 2014 ^a	3 cápsulas de concentrado de aceite de pescado	DHA = 800 mg y EPA = 100 mg	Desde el primer día de la inscripción (<21 semanas de gestación) hasta el parto.	-
C. Campoy et al. 2015 ^b	1 bolsita por día con un suplemento a base de leche	DHA = 500 mg y EPA = 150 mg.	Desde el primer día de la inscripción (semana 20 del embarazo) hasta el parto.	-
U. Ramakrishnan et al. 2015	2 cápsulas de DHA proveniente de algas	DHA = 400 mg	Desde el primer día de la inscripción (entre las semana 18 y 22) hasta el parto.	-
J. Gould et al. 2017 ^a	3 cápsulas de concentrado de aceite de pescado	DHA = 800 mg y EPA = 100 mg	Desde el primer día de la inscripción (<21 semanas de gestación) hasta el parto.	-

a Artículos que reportan un seguimiento de la población considerada en Makrides 2010. b Artículo que reporta un seguimiento de la población considerada en Campoy 2011.

Instrumentos y variables estudiadas

En los artículos se evaluó una muestra compuesta por 2045 niños entre un año y seis meses a cuatro años. En algunos estudios se realizaron revaluaciones a los participantes al año y medio (32), a los cuatro (31) y siete años de edad (25,34). En total se consideraron seis instrumentos y dos baterías de ejecución que midieron diversos procesos cognitivos (ver tabla 4). Se utilizó la escala de desarrollo mental de Griffiths y la prueba de vocabulario de imagen Peabody (PPVT)(26), la escala de Bayley en su tercera (27), segunda (29,33) y primera edición (32), Escalas de capacidad diferencial/Differential ability scales (DAS II) (31), la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WAIS) (34), y las baterías de ejecución "A-not-B" task (30) y de Kaufman para niños (K-ABC) (25,28) (ver tabla 4).

Tabla 4. Procesos cognitivos, modalidad y edad de evaluación en los estudios.

Autor (año)	Instrumento	Procesos cognitivos	Edad de evaluación	Revaluación	Efecto en procesos cognitivos
I. Helland et al. 2003	Batería de evaluación de Kaufman para niños: K-ABC	Resolución de problemas, procesamiento de información	4 años	7 años	+
J. Dunstan et al. 2008	Escala de desarrollo mental de Griffiths	Lenguaje y escucha, coordinación visomotora, resolución de problemas	2 años	-	
	Prueba de vocabulario de imagen Peabody				+
M. Makrides et al. 2010	Escala de Bayley (BSID - III)	Lenguaje receptivo Agudeza sensorial, constancia visual memoria, aprendizaje, resolución de problemas, generalización y clasificación, lenguaje	1 año y 6 meses	-	-
C. Campoy et al. 2011	Batería de evaluación de Kaufman para niños: K-ABC	Resolución de problemas, procesamiento de información	6 años y 5 meses	-	-

S. van Goor et al. 2011	Escala de Bayley (BSID - II)	Agudeza sensorial, constancia visual memoria, aprendizaje, resolución de problemas, generalización y clasificación, lenguaje	1 año y 6 meses	-	-
J. Gould et al. 2014	"A-not-B" task	Atención, memoria de trabajo, control inhibitorio	Entre los 2 años 1 mes y 2 años 5 meses	-	-
M. Makrides et al. 2014 ^a	Differential Ability Scales (DAS II)	Memoria, memoria de trabajo, reconocimiento visual, lenguaje receptivo y comprensión de los conceptos numéricos básicos	4 años	-	-
C. Campoy et al. 2015 ^b	Escala de Bayley (BSID)	Agudeza sensorial, constancia visual memoria, aprendizaje, resolución de problemas, generalización y clasificación, lenguaje	6 meses	20 meses	-
U. Ramakrishnan et al. 2015	Escala de Bayley (BSID - II)	Agudeza sensorial, constancia visual memoria, aprendizaje, resolución de problemas, generalización y clasificación, lenguaje	1 año y 6 meses	-	-
J. Gould et al. 2017 ^a	Escala abreviada de inteligencia de Wechsler	Pensamiento secuencial, memoria inmediata, coordinación visomotora, lenguaje verbal, memoria de dígitos y símbolos, atención, concentración.	7 años	-	-

a Artículos que reportan un seguimiento de la población considerada en Makrides 2010. b Artículo que reporta un seguimiento de la población considerada en Campoy 2011.

En los estudios de Belland et al. (25) y de Campoy et al. (28) se utilizó la K-ABC (37). La cual se aplica en niños de 2,5 y 12,5 años, mide la resolución de problemas y procesamiento de información. Este instrumento comprende cuatro escalas como el procesamiento secuencial, procesamiento simultáneo, logro y habilidades no verbales. El procesamiento secuencial y simultáneo fueron formulados para reflejar el estilo de resolución de problemas y el procesamiento de información. Las puntuaciones de estas dos escalas fueron combinadas para formar una sola variable como medida de la inteligencia. La escala no verbal se midió de forma independiente.

Por otro lado, el estudio de Dunstan et al. (26) utilizó la Escala de Desarrollo Mental de Griffiths (GMDS) (38), que mide el desarrollo cognitivo conformado por el lenguaje y escucha, la coordinación visomotora y la resolución de problemas. Igualmente se empleó la Prueba de vocabulario de imagen de Peabody (PPVT) (39), que mide el lenguaje receptivo. La GMDS comprende seis subescalas de desarrollo (locomotor, personal social, habla y oído, coordinación ocular y de manos, desempeño y razonamiento práctico), calculando un coeficiente para cada subescala. El PPVT analizó, a través de la comprensión auditiva, el logro del vocabulario receptivo para el inglés estándar. El mismo calcula un puntaje estándar a partir del puntaje bruto, siendo su rango promedio para el lenguaje receptivo una puntuación media de 100.

En el ensayo controlado Makrides et al. (27) utilizó la escala de Bayley (BSID - III) (40) que evalúa siete capacidades para el desarrollo cognitivo: agudeza sensorial, la constancia visual, la memoria, el aprendizaje, la resolución de problemas, la generalización y clasificación y el lenguaje. Igualmente para la investigación de van Goor et al. (29) y de Ramakrishna et al. (33) se utilizó la escala de Bayley (BSID - II) (41) y en Campoy et al. (32) en su primera versión (42).

En la investigación realizada por Gould et al. (30) se utilizó el "A-not-B" task para medir la atención, la memoria de trabajo y el control inhibitorio (43). El mismo comprende tres tareas: atención a un solo objeto, atención a múltiples objetos y distracción. La memoria de trabajo y el control inhibitorio se evalúan a través de cinco tareas: aprendizaje, formulación, prueba establecida, entrenamiento y repetición (43). En la reevaluación del estudio de Makrides et al. (31) se empleó el DAS II (44). La prueba se administra desde la infancia en niños de 2 años y medio, hasta la adolescencia (17 años). Las subescalas de la prueba miden la memoria, memoria de trabajo, reconocimiento visual, lenguaje receptivo y comprensión de los conceptos numéricos básicos.

Por último, en el estudio de Gould et al. (34) se utilizó la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI II) (45). La misma se aplica a niños y adolescentes entre 6 y 16 años y 11 meses. Evalúa las capacidades intelectuales a través del cálculo del cociente intelectual. La escala está compuesta de 13 subtests divididos en dos grupos: verbales y de rendimiento. El test evalúa el pensamiento secuencial, la memoria inmediata, la coordinación visomotora, el lenguaje verbal, la memoria de dígitos y símbolos, la atención y la concentración.

Se evaluaron 19 procesos cognitivos mediante seis pruebas estructuradas y dos baterías de ejecución (ver tabla 4). Entre los procesos cognitivos se midieron: la resolución de problemas, el procesamiento de información, la generalización y clasificación. Estos procesos están relacionados al pensamiento. Igualmente, se midió el lenguaje y la escucha, la coordinación visomotora, la agudeza sensorial, la constancia visual, procesos conectados a la atención. Asimismo, fueron evaluadas la memoria y la memoria de trabajo. Por último, el aprendizaje y el control inhibitorio.

Resultados de los estudios

La síntesis cualitativa de los efectos de la suplementación aparece en la Tabla 5. En los estudios se evaluó el impacto de la suplementación en los procesos cognitivos midiendo diferentes procesos. De los diez estudios considerados solo dos (25,26) reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los efectos positivos reportados están vinculados al pensamiento (procesamiento secuencial) y a la atención (coordinación visomotora). En este sentido, en la investigación de Helland et al. (25) se encontraron diferencias significativas entre los niños suplementados con aceite de hígado de bacalao y los que no. El grupo experimental obtuvo puntuaciones más altas en cuanto al procesamiento secuencial simultáneo (106.4 [DS 7.4] vs 102.3 [DS 11.3]; $p=0.049$). En lo que corresponde a la investigación de Dunstan et al. (26) el grupo experimental tuvo un nivel más alto de coordinación visomotora que el grupo control (114 [DS 10.2] vs 108 [DS 11.3]; $p=0.021$), pero no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo cognitivo en los niños de dos años y medio.

Tabla 5. Efectos de la suplementación con DHA en los procesos cognitivos.

Autor (año)	Procesos cognitivos	n	GI M [DS]	GC M [DS]	Efecto en procesos cognitivos
I. Helland et al. 2003	Procesamiento de información	84	106.4[7.4]*	102.3[11.3]*	+
C. Campoy et al. 2011	Procesamiento de información	161	110.0[11.0]	110.0[14.5]	-
J. Dunstan et al. 2008	Lenguaje y escucha	72	112.0[15.0]	109.6[14.9]	+
	Coordinación visomotora		114.0[10.2]*	108.0[11.3]*	
	Resolución de problemas		114.3[14.5]	113.6[15.0]	
	Lenguaje receptivo		101.3[9.9]	97.4[9.7]	
J. Gould et al. 2014	Atención	158	238.8[51.1]	246.6[41.0]	-
	Memoria de trabajo y control inhibitorio		132.6[55.5]	120.0[63.4]	

			54.30[IC:53.29-53.31]	53.10[IC:52.10-54.10]	
	Memoria de trabajo				
	Lenguaje		93.51[IC:92.11-94.91]	94.44[IC:93.02-95.85]	
M. Makrides et al. 2014 ^a	Reconocimiento visual	726	48.88[IC:47.73-50.02]	49.44[IC:48.33-50.55]	-
	Comprensión de conceptos numéricos		49.94[IC:48.90-50.98]	50.99[IC:50.01-51.98]	
			116.9[11.7]	120.5[13.8]	
C. Campoy et al. 2015 ^b	IDM	147	123.4[13.2]	124.7[10.8]	-
	IDP				
			94.3[10.7]	95.2[9.3]	
U. Ramakrishnan et al. 2015	IDM	730	93.0[8.9]	93.3[9.8]	-
	IDP				
				101.75[12.5]	
M. Makrides et al. 2010	IDM	726	101.81[11.0]		-

Lenguaje				
				97.94[15.3]
			96.47[11.0]	
S. van Goor et al. 2011	Lenguaje	114	9[5-12] ^r	10[6-12] ^r
			92.77[IC:91.15-94.39]	92.98[IC:91.33-94.63]
J. Gould et al. 2017 ^a	Lenguaje verbal			
	Comprensión verbal	543	98.90[IC:97.50-100.29]	98.69[IC:97.34-100.03]
	Memoria de dígitos y símbolos		9.05[IC:8.74-9.35]	8.90[IC:8.62-9.19]

a Artículos que reportan un seguimiento de la población considerada en Makrides 2010. b Artículo que reporta un seguimiento de la población considerada en Campoy 2011.

GI Grupo de intervención, GC Grupo control.

IDM Índice de desarrollo mental de la Escala de Bayley (BSID) comprende: lenguaje, memoria, el aprendizaje, la resolución de problemas, la generalización y clasificación y el lenguaje.

IDP Índice de desarrollo psicomotor de la Escala de Bayley (BSID) comprende: agudeza sensorial, constancia visual.

[DS] desviación estándar, IC intervalo de confianza al 95%, r = rangos, *p≤0.05.

Por otro lado, en el estudio de Makrides et al. (27) no se encontraron resultados que evidencien diferencias significativas en el desarrollo neurológico en niños de 2 años y medio después de la suplementación materna con aceite de pescado durante el embarazo. Contrariamente, se hallaron diferencias entre las niñas del grupo control y las niñas del grupo experimental (98.73 [DS 13.66] vs 103.24 [DS12.99]; $p=0.001$). Las primeras obtuvieron una media de puntaje más alto en lenguaje que el grupo control, inclusive, con un menor riesgo del desarrollo tardío del lenguaje. En el resto de los estudios no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos del grupo control y experimental.

DISCUSIÓN

En la revisión sistemática se incluyeron publicaciones relacionadas a la suplementación con DHA y su asociación con los procesos cognitivos en niños. La evidencia proveniente de los ECA no muestra un beneficio claro y consistente de la suplementación materna con DHA en los procesos cognitivos de la descendencia. Solo dos (25,26) de los diez estudios mostraron efectos favorables en dos procesos cognitivos: la coordinación visomotora y el procesamiento secuencial simultáneo. Son numerosas las posibles explicaciones respecto a las diferencias entre estos resultados. Seguidamente se discuten algunas de ellas.

En promedio los estudios analizados comenzaron la administración de las sustancias entre las semanas 15 y 21 de gestación. Así mismo, varían el momento de inicio y duración de la suplementación. Igualmente no hay similitud respecto a las dosis diarias administradas a las participantes en los estudios. Las mismas varían entre 220 a 2200 mg. de DHA, 100 a 1100 mg. de EPA y solo en un artículo (29) se reportó el uso de 220 mg. de ARA. La investigación sobre el desarrollo del SNC permite identificar cuándo es probable que el mismo se vea favorecido por la suplementación (2,7). Desde la etapa embrionaria hasta el segundo año de vida el DHA se deposita rápidamente para la maduración del SNC, en aproximadamente 35 mg. por semana (4,5). El período óptimo de suplementación aún no se ha determinado con claridad (2,3), y las diferencias entre los estudios sobre el momento de la suplementación con AGPICL ω -3 pueden contribuir a la discrepancia en las medidas del efecto esperado (46). Esta dificultad se pudiera superar con la comparación entre grupos de gestantes con diferentes períodos de suplementación.

Por otro lado, son comunes las recomendaciones para la suplementación con AGPICL ω -3 durante el embarazo; sin embargo, la forma de suplementación (atún, aceite de pescado y aceite de algas) y las dosis son variables (1,3). Según las recomendaciones internacionales relativas al consumo de DHA para gestantes se debería cumplir con el consumo de 200 mg. diarios (47). Aunque se debe precisar que no existe un acuerdo general sobre las dosis recomendadas (1,3,48). Del mismo modo, en algunos de los estudios no se precisa si se realizó un control del aporte de DHA en la dieta de las gestantes. Otra revisión sistemática (23) sobre la suplementación con omegas reporta que el control de la ingesta de otros alimentos es relevante durante el proceso de investigación, ya que pueden modificar los resultados de la intervención.

Entre los estudios existe diversidad respecto a la edad en la que los sujetos fueron evaluados por primera vez. Las cuales oscilan entre el año y medio y los cuatro años. Los criterios para determinar la edad de evaluación no se reflejan en los artículos analizados. Se debe tener en consideración que los procesos cognitivos presentan distintos niveles de desarrollo en las diversas edades de evaluación (49). Respecto a la medición de los procesos cognitivos ha ganado fuerza su consideración desde un enfoque que los asume como procesos en desarrollo, en lugar de una visión en que se evalúan como productos conductuales en momentos concretos (50,51). En este sentido, se señala la necesidad de realizar estudios longitudinales y de utilizar medidas que consideren el curso evolutivo de las variables, para evaluar adecuadamente si los suplementos nutricionales afectan los procesos cognitivos (50,51).

Un elemento relevante para evidenciar los efectos de una intervención con DHA en los procesos cognitivos sería la reevaluación de los participantes. Sin embargo, no todos los estudios considerados la efectuaron. Se debe considerar como un alcance limitado el tomar medidas a una edad particular, cuando en realidad se debería medir la evolución de la función cognitiva durante la infancia (49,50). De hecho, la reevaluación permitiría identificar diferencias importantes y comparar los cambios que en el tiempo la suplementación podría generar. Otros estudios, con suplementación posterior al nacimiento, han realizado reevaluaciones entre tres (52) y cinco (53) años evidenciado su importancia e indicando que tan solo una evaluación pudiera no ser suficiente para verificar un efecto sostenido. Lo anterior se debe a que puede no ser siempre evidente el efecto de la suplementación en procesos cognitivos evaluados a los 18 meses, ya que podrían surgir posteriormente efectos significativos en procesos más específicos (50,51).

En los estudios se evaluó el impacto de la suplementación en los procesos cognitivos midiendo diferentes procesos, aunque hay coincidencia respecto a las evaluaciones del pensamiento y funciones involucradas. Como premisa se debe considerar que la complejidad de la operacionalización de los diferentes procesos cognitivos plantea dificultades en su estudio (51,54). En este sentido, no existe un solo tipo de medición que sea ampliamente aceptado para la evaluación de los procesos cognitivos en niños (51,54, 55). No obstante, son conocidas y empleadas dos principales tipologías de evaluación: las pruebas psicométricas estandarizadas y las baterías de ejecución.

Los estudios incluidos en la revisión han empleado tanto las pruebas estandarizadas de comportamiento o de evaluación del desarrollo (escala de Bayley), como las baterías de ejecución

diseñadas para evaluar un proceso cognitivo específico ("A-not-B" task y la prueba de procesamiento mental K-ABC). Los nuevos planteamientos en torno a los procesos cognitivos han subrayado el tema de las ventajas y limitaciones de los instrumentos disponibles para su evaluación (56). En este sentido, la construcción de pruebas como la escala de Bayley para evaluar desarrollo cognitivo, motor y lingüístico se basa en el supuesto de que el resultado del desarrollo es un agregado de logros de hitos normativos en varios dominios como el motor y el lenguaje (40-42,51). La evaluación se realiza mediante la suma de ítems entre dominios produciendo un puntaje único (40-42). Lo anterior es atribuible a la suposición de que el rendimiento del niño es reducible a una puntuación que refleja la función cognitiva general (51,54). Por el contrario, otros estudios (51,57,58) sugieren que estas funciones diferentes son disociables en términos de sus sustratos neuronales subyacentes y el curso de su desarrollo.

Por su parte, estudios (54,59,60) señalan que las baterías de ejecución son más ventajosas respecto a las pruebas estandarizadas porque presumiblemente evalúan dominios cognitivos más específicos y con mayor profundidad. Sin embargo, se reporta como desventaja de su uso que no siempre están estandarizadas ni en su administración, ni en su interpretación (61,62). Como consecuencia, los resultados de diferentes estudios pueden variar en función de cómo se evalúan y realizan las tareas.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra la heterogeneidad en los tamaños poblacionales, las dosis suministradas y en la medición de los procesos cognitivos lo que impide un análisis cuantitativo del efecto en los datos. Respecto a la estrategia de búsqueda se señala que, dada la amplia gama de procesos cognitivos, es probable que bajo los términos utilizados no fuese posible identificar todos los ECA abocados a evaluar influencia de la suplementación con DHA en gestantes. Por su parte, entre las fortalezas se señala que acotar la revisión a ECA limitó la posibilidad de sesgos en los resultados, ya que la aleatorización es la modalidad que permite controlar diferencias notas entre grupos de comparación. Del mismo modo estos fueron evaluados con la herramienta de colaboración Cochrane presentando en su conjunto bajo riesgo de sesgo en sus diferentes dominios. No obstante, algunos estudios presentaron riesgo de sesgo de detección que se debe tener en cuenta a la hora de considerar el efecto explorado en estos estudios. Por otro lado, la búsqueda se realizó en cuatro bases de datos relevantes. Igualmente, a fin de disminuir el riesgo de sesgo, dos de los autores realizaron la búsqueda, la extracción de los datos y determinaron la validez de los estudios.

CONCLUSIONES

Considerando la información evaluada no existe evidencia empírica suficiente para poder afirmar un efecto positivo o negativo de la suplementación prenatal con DHA en los procesos cognitivos infantiles. Por consiguiente, la evidencia no justifica la recomendación del uso de suplementos con DHA durante el período gestacional para favorecerlos. Igualmente, se señala que debido a la heterogeneidad entre los diez estudios seleccionados no resultó posible el desarrollo de metaanálisis. De esta manera son necesarios otros estudios que ofrezcan una mayor comprensión acerca del efecto del DHA en la función cognitiva. Teniendo en cuenta la información analizada y los resultados reportados por esta revisión se señalan las siguientes implicancias para la investigación sobre el efecto de la suplementación. Primeramente, los investigadores podrían profundizar en la composición de las cápsulas del suplemento considerando el ratio de DHA, EPA y ARA, sus dosis, así como la duración más adecuada para una efectiva suplementación. La evidencia empírica considerada señala la necesidad de una mejor evaluación del efecto de la suplementación en los procesos cognitivos en edad infantil que emplee un enfoque sistémico del desarrollo de los mismos. Los elementos necesarios para una evaluación integral deberían considerar, por un lado el estado basal de los AGPICL ω -3 disponibles en la mujer embarazada y, por el otro, el control de la ingesta de alimentos durante la suplementación. Por otra parte, en la literatura revisada la reevaluación de los procesos cognitivos no es una constante. En vista de ello, es relevante que futuros estudios sobre la suplementación temprana con DHA en gestantes empleen diseños longitudinales recopilando datos en diferentes momentos de la edad infantil a fin de reevaluar su efecto. Las futuras investigaciones, partiendo de un enfoque sistémico del desarrollo de los procesos cognitivos, evaluarían considerando la función cognitiva como un proceso en evolución. Añadido a lo anterior, los investigadores podrían utilizar instrumentos de medición teniendo en cuenta el proceso evolutivo de las variables para evaluar con mayor precisión. Igualmente, se recomienda una mayor homogeneidad en la manera de medir estos procesos. Igualmente, los futuros estudios deberían considerar con atención los enfoques teóricos sobre los que se fundamentan las pruebas psicométricas estandarizadas y la aplicación de baterías de ejecución. Ya que las características de los mismos pueden condicionar el modo de evaluar los procesos cognitivos. Igualmente, debido a la complejidad y diversidad en la operacionalización de estos procesos se puede incurrir en falencias de medición. De esta manera, las pruebas empleadas para la

evaluación deben ser estandarizadas en el contexto de aplicación a fin de evitar sesgos en la interpretación de los resultados. Una última implicación del empleo de un enfoque sistémico en la evaluación de los procesos cognitivos es la necesidad de verificar la hipótesis de que otras variables contextuales a la suplementación con DHA, pudieran actuar de manera sinérgica influyendo en su efecto. Los estudios de intervención revisados fueron realizados en su mayoría en países de alto índice de desarrollo humano donde el contexto socioeconómico y la dieta pudieran condicionar el efecto del DHA. Es probable que la suplementación tenga efectos menos relevantes en grupos poblacionales con un nivel elevado de calidad de vida, mientras que en poblaciones con condiciones ambientales menos favorables, sus efectos podrían ser más notorios. En este sentido, se debería profundizar la investigación siguiendo esta hipótesis en países en vías de desarrollo para conocer con mayor certeza la eficacia de la suplementación considerando el contexto socioeconómico.

CONTRIBUCIÓN ESPECÍFICA DE CADA AUTOR AL DOCUMENTO

En el diseño del estudio: YEC, GDG, DCR; en la recolección análisis e interpretación de la información: YEC, DCR, GDG; en la redacción del manuscrito: YEC, GDG, DCR.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no hay conflictos de interés al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual review of food science and technology*. 2018 Mar; 9(1):345-381.
- (2) Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005 Apr ;45(3):205-29.
- (3) Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of perinatal medicine*. 2008 Jan ;36(1):5-14.
- (4) Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Nèuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatrica*. 2001 Apr ;90(4):460-4.
- (5) Czyż K, Bodkowski R, Herbinger G, Librowski T. Omega-3 fatty acids and their role in central nervous system-a review. *Current medicinal chemistry*. 2016 Mar 1;23(8):816-31.
- (6) Rice D, Barone Jr S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*. 2000 Jun ;108(3):511.
- (7) Lauritzen LA, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress in lipid research*. 2001 Mar ;40(1):1-94.
- (8) Vinot N, Jouin M, Lhomme-Duchadeuil A, Guesnet P, Alessandri JM, Aujard F, Pifferi F. Omega-3 fatty acids from fish oil lower anxiety, improve cognitive functions and reduce spontaneous locomotor activity in a non-human primate. *PLoS One*. 2011 Jun 7;6(6):e20491.
- (9) Cutuli D, De Bartolo P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M, Rossi C, Neri C, Spalletta G, Caltagirone C, Farioli-Vecchioli S. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014 Aug 25;6:220.
- (10) Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:S129–38.

- (11)Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:121–9.
- (12)Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev* 1981;5:355–66.
- (13)Nettleton JA. Omega-3 fatty acids: comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*. 1991 Mar;91(3):331-7.
- (14)Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J, ALSPAC Study Team. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*. 2004 Jul 1;15(4):394-402.
- (15) 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. *The Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):578-85.
- (16) Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Díez S, Vioque J, Ballester F, Fernández MF. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environmental research*. 2010 Jan 1;110(1):96-104.
- (17)Mendez MA, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fitó N, Kogevinas M, Sunyer J. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public health nutrition*. 2009 Oct;12(10):1702-10.
- (18) Vandembroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials?. *The Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1728-31.
- (19) Vandembroucke JP. Why do the results of randomised and observational studies differ?. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2011 Nov 7;343.
- (20) Cole GM, Frautschy SA. DHA may prevent age-related dementia. *The Journal of Nutrition* 2010; 140:869–74.
- (21)Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62:275–280.
- (22)Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2012; 79:642–650.
- (23)Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los ácidos grasos Omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutrición Hospitalaria*. 2014 Sep; 30(3):467-77.

- (24) Baleztana J, Arana M, Bes-Rastrollo M, Castellanos MC, Gozalo MJ, Ruiz-Canela M. ¿ La ingesta o suplementación con ácidos grasos omega-3 a partir de los 65 años influye en la función cognitiva? Resultados de una revisión sistemática. *Anales Sis San Navarra*. 2017 Dec; 40(3):433-442.
- (25) 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 Jan; 111(1):e39-44. doi: 10.1542/peds.111.1.e39
- (26) Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2½ years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2008 Jan; 93(1):45-50.
- (27) Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010 Oct; 304(15):1675-83.
- (28) Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csábi G, Beyer J, Ramirez-Tortosa MC, Molloy AM, Decsi T, Koletzko BV. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2011 Aug; 94(6):1880S-8S.
- (29) van Goor SA, Dijck-Brouwer DJ, Erwich JJ, Schaafsma A, Hadders-Algra M. The influence of supplemental docosahexaenoic and arachidonic acids during pregnancy and lactation on neurodevelopment at eighteen months. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2011 May; 84(5-6):139-46.
- (30) Gould JF, Makrides M, Colombo J, Smithers LG. Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *The American journal of clinical nutrition*. 2014 Feb; 99(4):851-9.
- (31) Makrides M, Gould JF, Gawlik NR, Yelland LN, Smithers LG, Anderson PJ, Gibson RA. Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *Jama*. 2014 May 7;311(17):1802-4.
- (32) Campoy C, Altmäe S, Ramos R, Cruz F, Perez M, Salvatierra MT. Effects of prenatal fish oil and folic acid supplementation on infant psychomotor and mental Development: Results

- from NUHEAL randomized controlled trial. *Journal Pregnancy & Child Health*. 2015; 2(1).
doi: <https://doi.org/10.4172/2376-127X.1000131>
- (33) Ramakrishnan U, Stinger A, DiGirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, Schnaas L, Stein AD, Wang M. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and offspring development at 18 months: randomized controlled trial. *PloS one*. 2015 Aug; 10(8):e0120065.
- (34) Gould JF, Treyvaud K, Yelland LN, Anderson PJ, Smithers LG, McPhee AJ, Makrides M. Seven-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *Jama*. 2017 Mar; 317(11):1173-5.
- (35) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.** *Bmj*. 2011 Oct; 343:d5928. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- (36) Higgins JP, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Versión 5.0.1. [citado el 07 de junio de 2018]. Disponible en: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- (37) Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman assessment battery for children*. John Wiley & Sons; 1983.
- (38) Griffiths R. *The abilities of young children. A comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life*. London, Child Development Research Centre; 1970.
- (39) Dunn L, Dunn L. *Examiners manual for the Peabody Picture Vocabulary Test. Third edition Form IIIA and IIIB*. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1997.
- (40) Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition: Technical Manual*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
- (41) Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development 2nd ed.(Bayley-II)*. Psychological Corporation; 1993.
- (42) Bayley N. *Bayley scales of infant development: Manual*. Psychological Corporation; 1993.
- (43) Smith LB, Thelen E. Development as a dynamic system. *Trends in cognitive sciences*. 2003 Aug 1;7(8):343-8.
- (44) Elliott C. *Differential Ability Scales, 2nd ed: Introductory and technical handbook*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2007.
- (45) Weschler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - 2nd ed. (WASI-II)*. San Antonio, TX: NCS Pearson; 2011.

- (46) Meldrum SJ, D'Vaz N, Dunstan J, Mori TA, Prescott SL. The Infant Fish Oil Supplementation Study (IFOS): Design and research protocol of a double-blind, randomised controlled n- 3 LCPUFA intervention trial in term infants. *Contemporary clinical trials*. 2011 Sep 1;32(5):771-8.
- (47) Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2009 Aug ;81(2-3):99-104.
- (48) Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy and/or lactation on neurodevelopment and visual function in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Nutrition*. 2010 Oct 1;29(5):443-54.
- (49) Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, Gustafson KM, Brez C. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2013 Jun 26;98(2):403-12.
- (50) Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. n- 3 Fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Jun ;83(6):1458S-66S.
- (51) Colombo J, Brez CC, Curtindale LM. Infant perception and cognition. *Handbook of Psychology, Second Edition*. Hoboken, Wiley; 2012.
- (52) Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, Halter R, Qiu W, Jacobs JR, Connor WE, Connor SL. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*. 2003 Sep ;112(3):e177-83.
- (53) Jensen CL, Voigt RG, Llorente AM, Peters SU, Prager TC, Zou YL, Rozelle JC, Turcich MR, Fraley JK, Anderson RE, Heird WC. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. *The Journal of pediatrics*. 2010 Dec ;157(6):900-5.
- (54) Blair C, Zelazo PD, Greenberg MT. The measurement of executive function in early childhood. *Developmental Neuropsychology*. 2005; 28(2), 561–571. doi:10.1207/s15326942dn2802_1
- (55) Burgard P. Critical evaluation of the methodology employed in cognitive development trials. *Acta Pædiatrica*. 2003 Aug 1;92(s442):6-10.

- (56) Fiorello CA, Primerano D. Research into practice: Cattell Horn Carroll cognitive assessment in practice: Eligibility and program development issues. *Psychology in the Schools*. 2005 May ;42(5):525-36.
- (57) Colombo J. The development of visual attention in infancy. *Annual review of psychology*. 2001 Feb ;52(1):337-67.
- (58) Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychological bulletin*. 2008 Jan;134(1):31.
- (59) Maehler C, Schuchardt K. Working memory in children with specific learning disorders and/or attention deficits. *Learning and Individual Differences*. 2016 Jul 1;49:341-7.
- (60) Cabbage K, Brinkley S, Gray S, Alt M, Cowan N, Green S, Kuo T, Hogan TP. Assessing working memory in children: The Comprehensive Assessment Battery for Children–Working Memory (CABC-WM). *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2017(124).
- (61) Lam LF, Lawlis TR. Feeding the brain–The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2017 Aug 1;36(4):1007-14.
- (62) Collett BR, Kapp-Simon KA, Wallace E, Craddock MM, Buono L, Speltz ML. Attention and executive function in children with and without single-suture craniosynostosis. *Child Neuropsychology*. 2017 Jan 2;23(1):83-98.