

Rebeca Tur Gómez*

**SUPLEMENTACIÓ AMB LCPUFA EN DONES
GESTANTS, NADONS NASCUTS A TERME I NADONS
PREMATURS : UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA**

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit per la Dra. Verònica Luque Moreno

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

REUS

2021

***Treball grupal realitzat amb: Anna Jordi Paños i María Ventura Fonfria**

RESUM

Els àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga, i més concretament l'àcid docosahexaenoic (DHA) participen en la neurogènesi, la transducció de senyals i la neurotransmissió. Per tant, una aportació inadequada de DHA durant la gestació pot comprometre el desenvolupament neurològic infantil.

En aquesta revisió, mostrem el que indica la literatura científica sobre els efectes beneficiosos de la suplementació amb DHA durant els primers 1000 dies de vida. Hem tingut en compte la suplementació en dones gestants, en nadons nascuts a terme i en nadons prematurs (<37 setmanes de gestació) i/o de baix pes al néixer mitjançant la recerca de diferents ACA i comprovant els mètodes utilitzats, les mesures objectives i tècniques d'imatge utilitzades.

Amb l'evidència disponible no es poden demostrar els efectes positius de la suplementació amb LCPUFA sobre el desenvolupament neurològic dels infants a llarg termini. Per altra banda, si es posa de manifest la importància d'una aportació adequada de LCPUFA durant la gestació.

Tot i això és necessari realitzar més estudis per sustentar aquestes hipòtesis que no acaben de confirmar-se a causa de la gran quantitat de limitacions que s'han observat.

INTRODUCCIÓ

La nutrició durant l'embaràs, la lactància i la primera infància pot tenir una influència fonamental en el desenvolupament general. L'estat nutricional durant períodes crítics del desenvolupament (com la vida intrauterina i els primers mesos de vida) pot tenir efectes sobre el creixement i desenvolupament de tots els sistemes i òrgans, i té el potencial d'exercir programació metabòlica, influint en el risc de patir malalties metabòliques posteriorment i/o afectant el desenvolupament neurocognitiu (1).

L'estat nutricional del fetus es pot veure modificat per la funció placentària, la durada de l'embaràs i l'estat nutricional de la mare. L'estat nutricional postnatal

dependrà de la nutrició materna (en cas de lactància materna), del tipus d'alimentació amb fórmula (per a nadons alimentats de forma artificial) i del moment de la introducció de l'alimentació complementària. L'estat nutricional postnatal, el ritme de creixement i el desenvolupament de la microbiota intestinal també tenen efectes extensos sobre la digestió, l'homeòstasi metabòlica, la funció immune i el desenvolupament cerebral (2).

La programació metabòlica dels primers 1000 dies de vida es defineix com un procés d'adaptació en el qual la nutrició i altres factors ambientals alteren les vies de desenvolupament durant períodes crítics del desenvolupament, induint a canvis en el metabolisme postnatal i a la susceptibilitat a malalties cròniques en l'edat adulta (3).

Aquesta programació precoç pot produir-se a través de diversos mecanismes. Per exemple, diversos nutrients i components bioactius dels aliments poden produir fenòmens epigenètics i alterar l'expressió dels gens a nivell transcripcional, tenint efectes sobre la salut a llarg termini.

Entre els nutrients considerats essencials en aquestes fases crítiques del desenvolupament, s'hi troben els àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (LCPUFA), especialment l'àcid docosahexaenoic (DHA; 22:5n-3) i l'àcid araquidònic (AA; 20:4n-6), ja que són essencials pel creixement cerebral i el desenvolupament cognitiu. L'estructura del cervell és lipídica i consisteix principalment en fosfolipídics i colesterol rics en AA i DHA. Aquests s'acumulen ràpidament en el cervell i a la retina durant les últimes etapes de gestació i la vida postnatal primerenca (4).

Els LCPUFA es denominen "essencials" perquè no poden ser sintetitzats de manera eficient pel cos humà i provenen de la dieta materna en lactants als quals donen el pit (5). Durant la gestació, el fetus rep una aportació contínua de tots els nutrients a través de la placenta. Pel que fa als LCPUFAs, la seva aportació depèn de la dieta materna, de les reserves en el teixit adipós i de la síntesi materna. Al igual que altres elements hi ha una acumulació o acreció d'aquests durant la gestació.

La importància del DHA en l'estructura i funció del cervell és deu a què es troba altament co

ncentrat en aquest teixit (6). Tot i que l'AA s'acumula en major quantitat en l'organisme fetal que el DHA, a les 40 setmanes de gestació, aproximadament la quarta part de DHA es troba en teixit cerebral (26%), mentre que l'AA ocupa només l'11% (7). El DHA és doncs l'àcid gras predominant en els fosfolípids de les membranes de neurones a l'escorça cerebral i dels fotoreceptors de la retina. La seva acreció durant la vida fetal es dona durant el període de gènesi i diferenciació neuronal, aproximadament a partir del sisè mes de gestació, així com en el desenvolupament de la sinaptogènesi i mielinització intensa durant el període postnatal primerenc, que continua durant els primers dos anys de vida.

És important tenir en compte la repercussió de les finestres crítiques, aquestes es poden definir com aquells períodes de temps sensibles de desenvolupament primerenc on la dieta i altres influències ambientals indueixen efectes duradors en la fisiologia, la funció, la salut i el risc de malaltia (8). Pel que fa al desenvolupament cognitiu, les finestres crítiques succeeixen en el desenvolupament del cervell, durant els períodes més ràpids de creixement, diferenciació i acumulació de lípids. La gestació és un període molt crític i els nascuts prematurs són més vulnerables als efectes de la programació neurocognitiva de la nutrició que els nascuts a terme (9). A més a més, ja que el creixement neurològic continua durant el període postnatal precoç, probablement aquest també sigui un període crític en el qual, el subministrament de nutrients selectius com el DHA (8), pugui tenir efectes a llarg termini.

Existeix escassa evidència, tot i que d'alta qualitat que indica que la suplementació amb LCPUFA durant la gestació, la lactància i els primers mesos de vida és beneficiosa a llarg termini en el desenvolupament cognitiu dels infants. Aquestes troballes suggereixen que la suplementació amb LCPUFA durant els primers 12 mesos de vida exerceix un efecte de programació de desenvolupament que es manifesta en l'electrofisiologia cerebral (10). També s'han trobat millores en el coeficient intel·lectual verbal i

en les puntuacions de memòria per als nadons suplementats amb fórmules que contenien LCPUFA ([11](#)).

La suplementació dels LCPUFA en les fórmules ha sorgit de l'observació del fet que els nadons prematurs alimentats amb fórmules, no reben una aportació de DHA exògen, de manera que no assoleixen els mateixos nivells de DHA en sang que els nadons alimentats amb llet de la mateixa mare, independentment del contingut del seu precursor (ALA) en la fórmula. Per altra banda, estudis en necropsies van mostrar que l'acumulació de DHA en cervell, va ser major en els nadons alimentats amb llet materna que els que es van alimentar amb fórmula sense suplement amb DHA no passava el mateix amb l'AA, ([12](#))([13](#))([14](#)). Per això, està clar que els nivells de DHA en sang i teixits dels infants depenen tant de l'aportació exògena com de la llet materna, per cobrir els seus requeriments, en els nadons prematurs, en els quals no es pot completar l'acreció de DHA durant el tercer trimestre és important aquesta suplementació ([15](#)).

L'objectiu d'aquesta revisió va ser avaluar els efectes que té la suplementació amb LCPUFA durant la gestació i els dos primers anys de vida en el desenvolupament neurològic posterior en la infància (≥ 3 anys).

METODOLOGIA

Recerca sistemàtica

La revisió es va dur a terme utilitzant la base de dades electròniques PubMed® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) i el Registre Cochrane Central d'Assaigs Controlats (<https://www.cochranelibrary.com/central>) i mitjançant la recerca d'assaigs clínics (ACA), revisions sistemàtiques i metaanàlisis publicades fins al 28 de gener de 2021. Els termes de cerca realitzats a cada base de dades es presenten a l'[annex 1](#).

Es van incloure a l'anàlisi els estudis realitzats en els darrers 15 anys. Per a la revisió sistemàtica es va decidir acceptar únicament assajos clínics controlats. Es van excloure de l'anàlisi les revisions sistemàtiques i els metaanàlisis, però

es van incloure en la cerca inicial com a estratègia de suport per a no perdre informació. Es va fer una cerca limitada als 3 tipus de poblacions suplementades: dones embarassades, nadons nascuts de forma prematura i nadons nascuts a terme. L'estratègia de cerca per a cada població suplementada es detalla a l'[annex 1](#).

Selecció d'estudis

Vam seleccionar tots els estudis en humans que tenien com a objectiu avaluar l'eficàcia de la suplementació en LCPUFA durant els primers 1000 dies de vida (gestació i lactància) sobre el desenvolupament neurològic (cognitiu i de comportament) posterior en la infància (≥ 3 anys), publicats tant en anglès com en espanyol, sense restricció de resultats.

La població de l'estudi es va limitar a dones sanes embarassades, nounats a terme sans i nadons prematurs o de baix pes al néixer. Donat que la suplementació durant la vida intrauterina podria tenir diferents efectes sobre el desenvolupament cognitiu del nadó a la suplementació durant la lactància, i donat que la necessitat d'aquesta suplementació podria ser diferent en nadons nascuts a terme que preterme, vam realitzar una revisió sistemàtica diferent per als tres tipus diferents de població suplementada: dones embarassades, nadons nascuts preterme i nadons nascuts a terme.

Vam utilitzar els criteris PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) per revisar sistemàticament els articles que avaluen els efectes de la suplementació de LCPUFA i més concretament del DHA durant la gestació i els 1000 primers dies de vida sobre el desenvolupament neurològic dels nadons.

La cerca bibliogràfica inicial va consistir en la selecció de títols i resums, i el segon pas va consistir en revisar els articles de text complet per confirmar o descartar la selecció de l'estudi (tenint en compte que l'edat en què s'avalués el possible efecte de la suplementació fos ≥ 3 anys) i el disseny de l'estudi.

La informació extreta de cada estudi individual va ser la següent: títol, autors i any de publicació, població i grandària de la mostra, avaluació de la ingesta de LCPUFA (mètodes i mesures), avaluació cognitiva i/o proves d'imatge, comentaris, i qualitat de l'evidència.

Per a cada estudi inclòs, la qualitat de l'evidència es va avaluar seguint el mètode SING que classifica l'evidència en vuit graus, utilitzant únicament el rang 1 [1++ (Metaanàlisi d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix); 1+ (Metaanàlisi ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix); 1- (Metaanàlisi, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix)] ([16](#)). Aquest mètode va ser desenvolupat per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network per al NHS a Escòcia per millorar el sistema actual per qualificar les recomanacions de les guies.

RESULTATS

Amb la cerca d'articles per a suplementació en la dona gestant, es van obtenir un total de 244 referències. Després de llegir el títol i el resum, es van excloure un total de 204 estudis i es van avaluar 28 articles pel seu outcome, a continuació, van quedar excloses pel tipus d'estudi 13 revisions sistemàtiques i després d'haver llegit l'article van quedar exclosos 5 ACA ([annex 1](#), [annex 2](#) [Taula A1]). Finalment, 10 van ser inclosos en la revisió sistemàtica ([Figura 1](#)).

Per altra banda, amb la cerca de suplementació en el nadó prematur o amb baix pes, es van revelar un total de 52 referències. Després de llegir el títol i el resum, es va excloure un total de 28 estudis i es van avaluar 18 articles pel seu outcome, a continuació, van quedar excloses pel tipus d'estudi 9 revisions sistemàtiques i després d'haver llegit l'article van quedar exclosos 3 ACA ([annex 1](#), [annex 2](#)[Taula A2]). Quedant 6 ACA inclosos a la revisió sistemàtica ([Figura 1](#)).

Finalment, l'última cerca va ser la suplementació en el nadó nascut a terme, on es van registrar un total de 66 referències. Després de llegir el títol i el resum, es va excloure un total de 28 estudis i es van avaluar 24 articles pel seu outcome, a continuació, van quedar excloses pel tipus d'estudi 14 revisions sistemàtiques i després d'haver llegit l'article van quedar exclosos 3 ACA ([annex 1](#), [annex 2](#)[Taula A3]). Realitzant la revisió sistemàtica amb 7 ACA inclosos ([Figura 1](#)).

El 20% dels estudis van avaluar el desenvolupament neurològic a través de mesures objectives i/o tècniques d'imatge. El 80% dels estudis, van avaluar únicament el desenvolupament cognitiu. Aquests estudis van realitzar els diferents tests en diferents moments durant la infància, englobant entre els 36 mesos i 10 anys de vida. Diferents autors van analitzar les dades amb diferents enfocaments: alguns estudis van abordar la ingesta total de LCPUFA mentre que altres van diferenciar entre totes les fonts de LCPUFA (n-3, n-6 i n-9). Alguns dels estudis van utilitzar la ingesta de LCPUFA com a variable contínua mentre que altres van categoritzar els subjectes en grups d'ingesta baixa versus alta o van comparar grups d'intervenció segons el contingut de LCPUFA en la fórmula amb la qual es va suplementar. Els principals tests utilitzats es presenten a continuació:

- Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)
- The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-II, WISC-III, WISC-IV) i The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
- Prova de desenvolupament visual-motor integration Beery-Buktenica (VMI)
- Proves Woodcock-Johnson d'habilitats cognitives (processament de velocitat d'informació) i prova stroop (funcionament cognitiu d'ordre superior)
- Els efectes a llarg termini de la intervenció sobre el llenguatge, la conducta i el temperament es van mesurar mitjançant the MacArthur Communicative Development Inventory (MCDI)
- National Assessment Program – Literacy and Numeracy (NAPLAN)

- Ressonància magnètica cerebral i anàlisi DTI (image by diffusion tensor – prova anatòmica).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

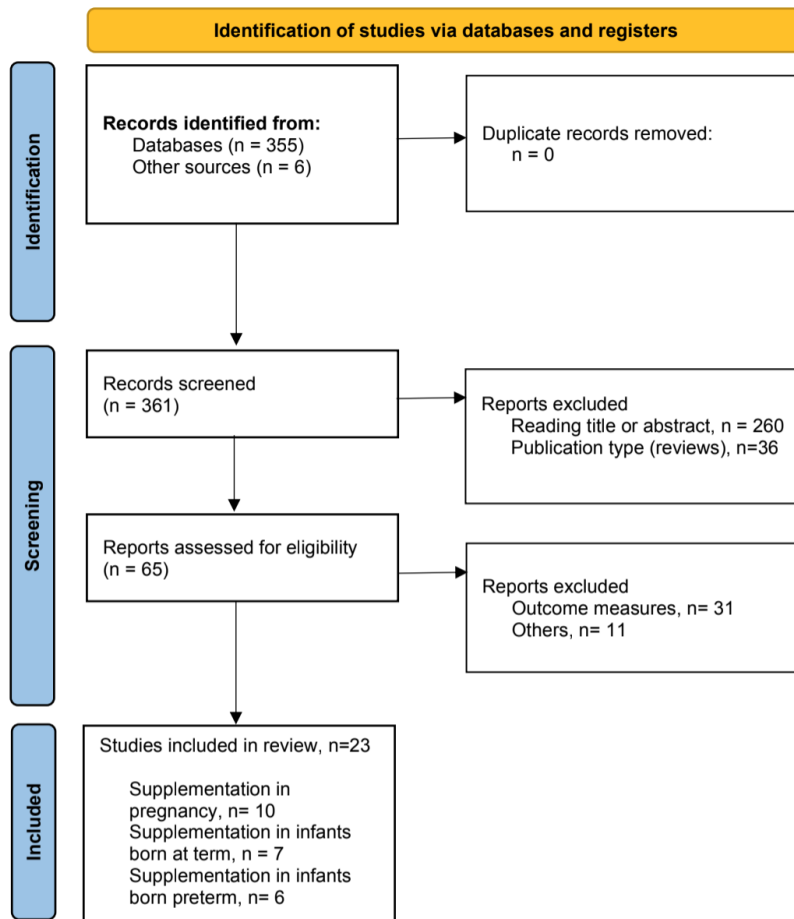


Figura 1. Diagrama de flux dels articles inclosos i exclosos de forma global.

La taula A1 ([annex 2](#)) resumeix els estudis inclosos a suplementació en la dona gestant, agrupats per resultats avaluats. De les 10 les referències incloses, 4 dels ACA es varen considerar amb poc risc de biaix, a causa de la baixa pèrdua de la mostra, així com una mida adequada. Per altra banda, a causa de l'elevada taxa d'abandonament i la baixa especificitat de les proves estadístiques utilitzades (17)(18)(19)(20), es varen classificar amb un alt risc de biaix i només Makrides 2014 (21) va mostrar molt poc risc de biaix degut al bon compliment de la intervenció, a l'elevada retenció i la mida de la mostra. A

L'hora d'interpretar els resultats dels diferents estudis, es va veure que 7 no van mostrar diferències significatives entre la suplementació amb DHA durant la gestació i el grup placebo. Tot i això, els altres 3 sí que van mostrar efectes positius sobre les capacitats cognitives generals en el grup de DHA en comparació amb el grup placebo.

La taula A2 ([annex 2](#)) resumeix els estudis inclosos a suplementació en el nadó prematur, agrupats per resultats avaluats. Els biaixos més rellevants es van trobar per la deserció. Tres dels ACA es varen considerar amb molt poc risc de biaix pel fet que van tenir elevades taxes de seguiment (76%)(92%) així com una igual participació entre grups. Després de la interpretació dels resultats, en 2 dels articles es van veure, millores en el quocient intel·lectual verbal, el quocient intel·lectual d'escala completa i les puntuacions de memòria en el grup que va rebre suplementació amb LCPUFA.

La taula A3 ([annex 2](#)) resumeix els estudis inclosos a suplementació en el nadó nascut a terme, agrupats per resultats avaluats. A més, vam detectar un ACA registrat (NCT00351624) a [clinicaltrials.gov](#) l'any 2006, el qual la data esperada de finalització era l'any 2014, però els resultats no han estat publicats; també es troba registrat a [cochrane database](#) l'any 2018, encara sense resultats. Per a aquest estudi ([22](#)), els criteris de selecció i les característiques de la mostra es van informar en la publicació, però no hi ha resultats publicats. Per tant, classifiquem l'estudi com a qualitat no avaluable. Dels 7 estudis, 3 d'ells van mostrar poc risc de biaix, però ([23](#))([24](#))([25](#)), a causa dels biaixos de selecció, la pèrdua del 25% durant el seguiment i que la mida de la mostra va ser molt petita, es varen classificar amb un alt risc de biaix. Un cop interpretats els resultats, en 3 dels ACA es van veure efectes positius en el test MFFT (processing speed to test family match figures) en el grup LCPUFA va ser significativament més ràpid (mitjana = 6,2 s) que en el grup control (mitjana = 7,8 s), per altra banda, en aquests estudis, també es va veure que la suplementació amb LCPUFA durant els primers 12 mesos de vida exerceix un

efecte de programació de desenvolupament que es manifesta en l'electrofisiologia cerebral.

En les [Taules A1, A2 i A3](#) es mostra un resum dels biaixos avaluats en totes les referències incloses.

DISCUSSIÓ

Els éssers humans són molt susceptibles a canvis en la vida primerenca i el seu desenvolupament està modulats pel medi ambient. Durant la vida fetal, els teixits i òrgans del cos travessen períodes de desenvolupament sensibles anomenats “finestres crítiques”, les quals estan presents des de la gestació fins a la primera infància ([26](#)).

Tot i que el creixement d'un fetus depèn dels seus gens, estudis realitzats en humans suggereixen que aquest creixement està influït pel medi ambient, en particular els nutrients i l'oxigen rebuts de la mare, que indueixen canvis a llarg termini en la fisiologia i la salut del nen ([1](#)). L'evidència científica mostra que els primers 1000 dies de vida són crucials per assolir el millor desenvolupament i salut a llarg termini i constitueixen un període estratègic en termes de prevenció. De manera que l'alimentació tant de la mare durant l'embaràs com del nen durant els 2 primers anys de vida són essencials. L'Organització Mundial de la Salut recomana la lactància materna exclusiva fins als 6 mesos d'edat i continuar la lactància materna mínim fins als 2 anys. A més a partir dels 6 mesos, s'han d'anar introduint aliments complementaris adequats ([27](#)).

En aquesta revisió ens centrem en els efectes a nivell neurocognitiu que determinats factors nutricionals poden tenir durant les finestres crítiques del desenvolupament. Aquestes finestres crítiques coincideixen amb els períodes més ràpids de creixement, diferenciació i acumulació de lípids. El desenvolupament del sistema nerviós i en especial del cervell, succeeix durant els últims tres mesos de l'embaràs. La gestació és un període molt crític i els nadons prematurs són més vulnerables als efectes de la programació neurocognitiva que els nascuts a terme. A més a més, el creixement neurològic continua durant el període postnatal precoç ([9](#)).

Pel que fa a la suplementació amb LCPUFA durant la gestació i els dos primers anys de vida en el desenvolupament cognitiu dels nadons, la nostra revisió mostra algunes indicacions de possibles efectes positius a llarg termini, però l'evidència disponible no permet fermes conclusions. La manca d'un patró coherent de resultats en els assajos realitzats tant en nadons prematurs com a terme, no és del tot sorprenent donada la complexitat d'aquests estudis.

Un dels motius per al qual creiem que hi ha diferències en els resultats dels estudis és degut a les diferents metodologies utilitzades, la naturalesa i la durada de la suplementació, l'ús d'eines insuficientment sensibles per mesurar petits canvis en el rendiment i les complexitats causades per la longevitat i la variabilitat de la dieta (28). Una limitació comuna a gran part dels assajos, podria ser que no s'haguessin controlat per altres factors dietètics. Aquesta podria ser una de les principals causes que expliquessin que la intervenció és eficaç en alguns estudis però no en altres. De manera que, per exemple, en les mares consumidores de peix amb aportació suficient de LCPUFA, la suplementació podria no ser eficaç, però si ser necessària i eficaç en mares on el consum de peix fos escàs.

Hem observat, que la major part dels estudis es centren en la suplementació amb DHA. Interpretem que això és degut al fet que és l'àcid gras predominant en les estructures cerebrals, i que per aquesta raó la investigació s'ha focalitzat majoritàriament en el DHA. La manca de DHA sembla ser crucial durant el període gestacional i durant la lactància, ja que durant aquests períodes hi ha un increment significatiu del cervell humà i de la quantitat cerebral de DHA i AA, augmentant la demanda fisiològica d'aquests nutrients (4).

Suplementació durant la gestació

Alguns ACA durant l'embaràs suggereixen que l'estat de DHA prenatal podria tenir efectes positius sobre el desenvolupament neurològic i el resultat del comportament (29)(30), però que aquests efectes es mantinguin més enllà de

la primera infància continua sent un tema de discussió (18)(31). Els assajos que aborden específicament la suplementació amb LCPUFA durant l'embaràs i/o la lactància mostren consistentment una relació dosi-resposta directa entre la ingesta de DHA i la concentració de DHA de les mares en el plasma, en els fosfolípids eritrocitaris o en la llet materna (17). Això és deu a què són components biològicament actius de la membrana de fosfolípids amb efectes sobre el sistema immunitari, modificant l'alliberació de citoquines i disminuint la peroxidació.

També presenten efectes sobre el desenvolupament neuronal i una major producció de mediadors antiinflamatoris. De manera que la seva suplementació durant la gestació pot contribuir a retardar un part prematur, donat que intervenen en processos inflamatoris i són capaços d'inhibir l'acció de les prostaglandines per frenar la contractilitat uterina.

Suplementació en el nounat amb baix pes/prematur (<37 setmanes de gestació)

El fetus depèn completament del subministrament matern d'àcids grassos essencials per al seu creixement i desenvolupament. La concentració més gran d'AA i DHA en lípids circulants i teixit cerebral del fetus té lloc durant el tercer trimestre, arribant a un total de 4g de DHA al cervell entre els dos i quatre anys d'edat, això suggereix que la ingesta de LCPUFA en els primers anys de vida pot ser important pel desenvolupament cerebral i per altra banda, fa que els nadons prematurs siguin potencialment vulnerables a les deficiències d'àcids grassos.

Els nadons prematurs necessiten un suport adient de LCPUFA per al desenvolupament cognitiu i del cervell. Un dels factors influents en la vida primerenca pot ser la nutrició. La llet materna és òptima per al neurodesenvolupament en infants prematurs. Quan la llet materna no està disponible, la fórmula fortificada amb LCPUFAs ha demostrat tenir efectes positius sobre el neurodesenvolupament, sobretot en els nadons prematurs (11)(32).

Suplementació en nounats sans nascuts a terme (>37 setmanes de gestació)

Durant el període postnatal el DHA que requereix el nadó és aportat per la llet materna, la qual conté una petita, però significativa quantitat de DHA (0,2-0,4% del greix làctic) i amb una alta biodisponibilitat, però que varia amb les condicions d'alimentació de la mare. Aquesta situació posa en dubte l'ús de fórmules que substitueixen a la llet materna i que no estan suplementades amb DHA.

És important assenyalar que alguns ACA han coincidit amb els resultats d'estudis d'observació i epidemiològics ([10](#)), el que indica que un millor estat d'AA / DHA durant l'embaràs i la lactància es relaciona amb un millor resultat del desenvolupament neurològic en els nadons nascuts a terme ([33](#)).

La suplementació postnatal per millorar el desenvolupament neurològic ha mostrat resultats contradictoris en els nadons a terme. Els resultats de seguiment en infants petits suggereixen que el desenvolupament neurològic i les capacitats cognitives també milloren amb la provisió primerenca de LCPUFA a través de la llet materna o aliments fortificats amb DHA.

Com a possibles limitacions de la revisió serien l'elevada heterogeneïtat dels estudis. També amb relació a l'estratègia de recerca, a causa de l'àmplia quantitat de processos cognitius, és possible que amb els termes utilitzats no detectéssim tots els ACA que avaluen la suplementació amb DHA en la gestació i els primers 1000 dies de vida.

La fortalesa d'aquesta revisió és que es basa en ACA limitant així possibles biaixos en els resultats dels estudis gràcies a l'aleatorització. A més a més distingeix entre els diferents moments i tipus de població suplementada.

Finalment, amb la finalitat d'evitar biaixos la recerca i validesa dels estudis la vam realitzar les tres autores del treball.

INTERÈS CIENTÍFIC I SOCIAL

Un correcte desenvolupament cognitiu és un fet important, ja que és indicatiu del coeficient intel·lectual en l'edat adulta, el nivell d'assoliment educatiu i l'ocupació laboral. De manera que una millora d'aquest seria beneficiós tant a escala individual com de societat.

CONCLUSIONS

Amb aquesta revisió arribem a la conclusió que, segons els estudis actuals, encara no hi ha resultats clars dels efectes positius o negatius de la suplementació amb LCPUFA sobre el desenvolupament neurològic a llarg terme en els nadons nascuts a terme.

Pel que fa als nadons prematurs, es van veure millores en el desenvolupament cognitiu al rebre suplementació amb LCPUFA, però així i tot, les diferències no eren significatives. De manera que, actualment no hi ha evidència que recolzi la suplementació rutinària en LCPUFAs en els nadons nascuts abans de les 37 setmanes de gestació.

Per tant, l'evidència disponible conclou que és necessari realitzar més estudis en un futur per sustentar aquestes hipòtesis que no acaben de confirmar-se a causa de la gran quantitat de limitacions que s'han observat, com per exemple, una molt comuna a gran part dels assajos, podria ser que no haguessin controlat altres factors dietètics. Respecte a la suplementació durant la gestació, es pot dir que en mares consumidores de peix amb aportacions suficients de LCPUFAs, la suplementació podria no ser eficaç, però si ser necessària, sent eficaç en mares on el consum de peix fos escàs. De manera que, aquesta podria ser una de les principals causes que expliquessin que la intervenció és eficaç en alguns estudis però no en altres.

En general el fet que alguns estudis trobin possibles efectes beneficiosos fa pensar que la suplementació amb LCPUFAs pot ser beneficiosa, però en nens amb característiques específiques, com podrien ser els que tinguessin una dieta deficitària.

REFERÈNCIES

1. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001. 4(2b):611–24.
2. Marques AH, Bjørke-Monsen AL, Teixeira AL, Silverman MN. Maternal stress, nutrition and physical activity: Impact on immune function, CNS development and psychopathology. *Brain Res.* 2015. 1617:28–46.
3. Reyes RB, Carrocera LAF. Programación metabólica fetal. *Perinatol y Reprod Humana.* 2015. 29(3):99–105.
4. Bernardi JR, Escobar RDS, Ferreira CF, Silveira PP. Fetal and neonatal levels of omega-3: Effects on neurodevelopment, nutrition, and growth. *The Scientific World Journal.* 2012. 2012:202473.
5. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. (7): CD007901.
6. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. META-ANALYSIS Duration of Breastfeeding and Risk of Overweight: A Meta-Analysis *American Journal of EPIDEMIOLOGY.* *Am J Epidemiol.* 2005.162(5): 397–403.
7. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002. 75(5): 914-21.
8. Field CJ. Early risk determinants and later health outcomes: implications for research prioritization and the food supply. Summary of the workshop. *Am J Clin Nutr.* 2009. 89(5): 1533S-1539S.
9. Lucas A. Long-Term Programming Effects of Early Nutrition Implications for the Preterm Infant. *J Perinatol.* 2005. 2:S2-6.
10. Liao K, McCandliss BD, Carlson SE, Colombo J, Shaddy DJ, Kerling EH, et al. Event-related potential differences in children supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Dev Sci.* 2017. 20(5): e12455.
11. Isaacs EB, Ross S, Kennedy K, Weaver LT, Lucas A, Fewtrell MS.

- 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics*. 2011. 128(4): e890-8.
12. Innis SM, Nelson CM, Rioux MF, King DJ. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte ω -6 and ω -3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr*. 1994. 60(3):347–52.
 13. Tomobe YI, Morizawa K, Tsuchida M, Hibino H, Nakano Y, Tanaka Y. Dietary docosahexaenoic acid suppresses inflammation and immunoresponses in contact hypersensitivity reaction in mice. *Lipids*. 2000. 35(1):61–9.
 14. Hamosh M, Salem N. Long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biol Neonate*. 1998. 74:106–20.
 15. Farquharson J, Jamieson EC, Logan RW, Cockburn F, Ainslie Patrick W. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. 1992. 340(8823): 810–3.
 16. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2012. 15(3): 285-92.
 17. Helland IB, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's iq and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*. 2008. 122(2): 472-9.
 18. Campoy C, Escolano-Margarit M V., Ramos R, Parrilla-Roure M, Csábi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. 94 (6): 1880S-1888S.
 19. Catena A, Angela Muñoz-Machicao J, Torres-Espínola FJ, Martínez-Zaldívar C, Diaz-Piedra C, Gil A, et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016. 103(1):115–27.
 20. Meldrum S, Dunstan JA, Foster JK, Simmer K, Prescott SL. Maternal fish oil supplementation in pregnancy: A 12 year follow-up of a randomised controlled trial. *Nutrients*. 2015. 7(3):2061–7.
 21. Makrides M, Gould JF, Gawlik NR, Yelland LN, Smithers LG, Anderson

- PJ, et al. Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014. 311(17):1802–4.
22. Nobile M. Efectes de l'àcid docosahexaenoic (DHA) sobre la funció cognitiva en nens de 4 anys d'edat. *ClinicalTrials.gov.* 2015. NCT01796262.
 23. Cheatham CL, Nerhammer AS, Asserhøj M, Michaelsen KF, Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: Effects on cognition and behavior at 7 years of age. *Lipids.* 2011. 46(7):637–45.
 24. Brew BK, Toelle BG, Webb KL, Almqvist C, Marks GB. Omega-3 supplementation during the first 5 years of life and later academic performance: A randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2015. 69(4):419–24.
 25. De Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders-Algra M. The Groningen LCPUFA study: No effect of postnatal long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy term infants on neurological condition at 9 years. *Br J Nutr.* 2010. 104(4):566–72.
 26. Mehrotra S, Singh U, Gupta HP. A prospective double blind study using oral versus vaginal misoprostol for labour induction. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2010. 30(5):461–4.
 27. Geppert J, Demmelmair H, Hornstra G, Koletzko B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, γ -linolenic acid and dihomo- γ -linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr.* 2008. 99(2):360–9.
 28. Ten Eikelder MLG, Neervoort F, Rengerink KO, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf I, et al. Induction of labour with a Foley catheter or oral misoprostol at term: The PROBAAT-II study, a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013. 67: 1471-2393.
 29. Ramakrishnan U, Gonzalez-Casanova I, Schnaas L, DiGirolamo A, Quezada AD, Pallo BC, et al. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016. 104(4):1075–82.
 30. Colombo J, Jill Shaddy D, Gustafson K, Gajewski BJ, Thodosoff JM,

- Kerling E, et al. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: Long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2019.109(5):1380–92.
31. Mulder KA, Elango R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: A follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *Br J Nutr.* 2018. 119(3):271–9.
 32. Collins CT, Gibson RA, Anderson PJ, McPhee AJ, Sullivan TR, Gould JF, et al. Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: A follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015. 5(3): e007314.
 33. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev.* 2007. 83(5):279–84.

ANNEX 1:

Es va realitzar una recerca a les bases de dades que va incloure els articles publicats fins al 28 de gener del 2021 utilitzant la següent estratègia:

1. Cerca: Suplementació en la dona gestant. Filtres: Assaig clínic, revisió sistemàtica, revisió, metaanàlisi, prova controlada aleatòria, de 2006/01/01 - 2021/01/28.

("pregnancy" [tots els camps]) AND ("polyunsaturated fatty acid" [Tots els camps] OR "Docosahexaenoic acid" [Tots els camps] OR "EPA" [Tots els camps])) AND ("mental performance" [tots els camps] OR "cognition" [tots els camps] OR "neurodevelopment" [tots els camps] OR "behaviour" [tots els camps] OR "memory" OR "attention" [tots els camps])

2. Cerca: Suplementació en el nadó prematur. Filtres: Assaig clínic, revisió sistemàtica, revisió, metaanàlisi, prova controlada aleatòria, de 2006/01/01 - 2021/01/28.

("pre term" [Tots els camps])AND ("polyunsaturated fatty acid" [Tots els camps] OR "Docosahexaenoic acid" [Tots els camps] OR "EPA" [Tots els camps])) AND ("mental performance" [tots els camps] OR "cognition" [tots els camps] OR "neurodevelopment" [tots els camps] OR "behaviour" [tots els camps] OR "memory" OR "attention" [tots els camps])

3. Cerca: Suplementació en el nadó nascut a terme. Filtres: Assaig clínic, revisió sistemàtica, revisió, metaanàlisi, prova controlada aleatòria, de 2006/01/01 - 2021/01/28.

("at term" [tots els camps])AND ("polyunsaturated fatty acid" [Tots els camps] OR "Docosahexaenoic acid" [Tots els camps] OR "EPA" [Tots els camps])) AND ("mental performance" [tots els camps] OR "cognition" [tots els camps])

OR "neurodevelopment" [tots els camps] OR "behaviour" [tots els camps] OR "memory" OR "attention" [tots els camps])

En el Registre Cochrane Central d'Assaigs Controlats (<https://www.cochranelibrary.com/>), les cerques es van realitzar també el 28 de gener del 2021 seguint la mateixa estratègia que en la base de dades Pubmed®.

ANNEX 2 :

[TAULA A1]

Estudis d'avaluació de la suplementació en l'EMBARÀS					
Referència	Població	Intervenció	Resultats	Efectes i Comentaris	Anàlisi de qualitat
Helland IB, Smith L, Blomen B, et al. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. (2008)	n = 341 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 143 infants als 7 anys.	Suplementació aleatòria de 10 ml/dia d'oli de fetge de bacallà o oli de blat de moro des de la setmana 18 d'embaràs fins a 3 mesos després de el part. L'oli de fetge de bacallà contenia 1183 mg / 10 ml de DHA, 803 mg / 10 ml d'EPA; 20: 5n-3, i un total de 2494 mg/10 ml de n-3 PUFAs.	Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) als 4 i 7 anys d'edat.	No es van trobar diferències significatives en les puntuacions de K-ABC ni als 4 ni als 7 anys d'edat (tot i que als 4 anys hi havia una tendència a puntuacions més altes en el grup d'oli de fetge de bacallà. La comparació va des dels 6 mesos als 7 anys: correlacions positives per a l'escala de processament simultània i l'escala composta de processament mental (r = 0.17, P = 0,045; r = 0,19, P=0,024, respectivament). La Comparació dels 9 mesos als 7 anys: correlacions positives per a les puntuacions en l'escala de processament simultània (r = 0.28; P = .001), escala no verbal (r = 0,20; P = .020) i escala composta de processament mental (r = 0,26; P = .003)	1- Falten dades sobre la ingesta de LCPUFAs de la dieta. Els mètodes de proves cognitives utilitzades no són prou sensibles. Possibles biaxos per factors de confusió (com són la medicació, altres nutrients, estimulació social i malalties).
Campoy C, Escolano-margarit MV, Ramos R, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. (2011)	n = 270 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 161 infants als 6,5 anys.	Suplementació de 500 mg de DHA/dia desde la setmana 20 de gestació fins el part.	Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) als 6,5 anys.	No es van observar diferències significatives en les puntuacions de la K-ABC en els nens de 6 anys entre els grups d'intervenció (P > 0,05).	1- El poder de l'estudi és prou alt com per detectar diferències clínicament rellevants entre els grups. L'elevada pèrdua de mostra pot haver induït un biaix que ha fet difícil detectar diferències.
Mulder KA, Elangoo R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: A follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. (2018)	n = 271 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 98 infants als 5 - 6 anys.	Suplementació de 400 mg DHA/dia desde la setmana 16 de gestació fins el moment del part.	Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC), Prova d'integració visual motora Beery Buktenica, Prova de variables d'atenció TOVA, Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) Als 5-6 anys d'edat	No es van observar diferències significatives en el rendiment mig de les proves entre els nens dels grups de suplentació materna amb DHA i placebo (P > 0,05).	1+ Mesures instrumentals adequades. Possibles biaxos per factors de confusió (variables dietètiques postnatsals o d'altres tipus).

<p>Catena A, Muñoz-Machicao JA, Torres-Espínola FJ, et al.</p> <p>Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. (2016)</p>	<p>n = 270 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n =136 infants als 8,5 anys d'edat.</p>	<p>Assignació aleatòria de 4 fórmules des de la setmana 20 de gestació fins al part. La suplementació va consistir en 1 sobre de un suplement a base de llet / dia (Blemil Plus Matter; Ordesa Laboratories SL) conteniint 1 de 4 fórmules: 1) FO modificat, aportant 500 mg DHA + 150 mg EPA (Pronova Biocare); 2) 400 mg de 5-MTHF (BASF); 3) FO + 5-MTHF; o 4) placebo juntament amb vitamines i minerals.</p>	<p>Attention Network Test (mesures de comportament), Electroencefalografia/event-related potentials (ERPs) i Low-resolution standardized brain electromagnetic tomography (sLORETA).</p>	<p>No es van trobar diferències significatives entre els grups placebo i FO + 5-MTHF (P > 0,59). Aquests efectes es van mantenir fins i tot quan s'utilitzaven AA: DHA i folat plasmàtic com a confusors.</p>	<p>1- L'estudi no mostra tots els resultats per no ser significatius. Per tant, els resultats d'aquest estudi els interpretem amb precaució.</p>
<p>Makrides M, Gould JH, Gawlik N, et al.</p> <p>Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. (2014)</p>	<p>n = 2399 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 646 infants als 4 anys.</p>	<p>Suplementació de 800 mg/dia de DHA fins al part.</p>	<p>General Conceptual Ability (GCA) score of the Differential Ability Scales, segona edició.</p>	<p>Les puntuacions mitges de la GCA no van variar entre els grups (P = 0,73).</p>	<p>1++ Bon compliment de la intervenció, mostra gran i alta retenció. Possibles biaixos deguts a factors de confusió.</p>
<p>Brei C, Stecher L, Brunner S, et al.</p> <p>Impact of the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on offspring neurodevelopment: 5-year follow-up of a randomized controlled trial. (2017)</p>	<p>n = 208 dones embarassades amb suplementació fins 4 mesos després del part.</p>	<p>Suplementació diària d'oli de peix (1020 mg DHA + 180 mg EPA + 9 mg vitamina E), així com assessorament dietètic dirigit a reduir la ingesta d'àcid araquidònic (AA). Fins 4 mesos després del part.</p>	<p>Child development inventory (CDI), Prova de moviment de les mans que mesura els moviments del mirall (MM) i Concentracions de LCPUFA a la sang del cordó umbilical.</p>	<p>No van trobar diferències significatives en el Child development inventory (CDI) entre els grups d'estudi als 4 anys i als 5 anys, excepte per a l'àrea de les "lletres" als 5 anys d'edat (P = 0,043). Tampoc van observar diferències significatives en la MM (P = 0,631).</p>	<p>1- Estudi limitat per la mida de la mostra. Elevada taxa d'abandonament. Altres limitacions son la selecció de les proves diagnòstiques, la dosi i la durada de la suplementació.</p>
<p>Meldrum S, Dunstan JA, Foster J, et al.</p> <p>Maternal fish oil supplementation in pregnancy: a 12 year follow-up of a randomised controlled trial. (2015)</p>	<p>n = 98 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 50 infants als 12 anys.</p>	<p>Suplementació amb oli de peix (2,2 g d'àcid docosahexaenoic (DHA) i 1,1 g d'àcid eicosapentaenoic (EPA) / dia) o oli d'oliva des de la setmana 20 de gestació fins al part.</p>	<p>CI a escala completa de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Fourth Edition (WISC-IV), Subproves al WISC-IV, Child's behavior checklist (CBCL, formularis per a pares i nens), Visual-motor integration Beery-Buktenica (VMI) i la comunicació infantil.</p>	<p>No van trobar diferències significatives entre el grup intervenció i el grup control (P>0,05).</p>	<p>1- Nombre reduït de participants i elevada pèrdua de la mostra.</p>

<p>Ramakrishnan U, González-Casanova I, Schnaas L, et al.</p> <p>Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial. (2016)</p>	<p>n = 1094 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 797 infants als 5 anys.</p>	<p>Suplementació amb 400 mg de DHA/dia o placebo des de la setmana 18 - 22 de gestació fins al part.</p>	<p>McCarthy Scales of Children's Skills (MSCA), Parental scale of the Child Behavior Assessment System, second edition (BASC-2), Continuous performance test for Conners children (K-CPT).</p>	<p>No van trobar diferències significatives entre els dos grups per a les puntuacions de MSCA ($p > 0,05$), però van observar que un efecte positiu de l'entorn domèstic als 12 mesos sobre les capacitats cognitives generals s'atenuava en el grup de DHA en comparació amb el grup de placebo (interacció $P < 0,05$). No van trobar diferències significatives entre els grups en el BASC-2. En el K-CPT, els infants del grup de DHA van mostrar una millora en les puntuacions en comparació amb les del grup de placebo per a les omissions ($P < 0,01$) sense diferències significatives ($p > 0,05$) per a les altres puntuacions de K-CPT.</p>	<p>1+ Mida de la mostra adequada. Baixa pèrdua de la mostra. Possibles biaxos per utilització de mesures instrumentals inadequades.</p>
<p>Gould JF, Treyvaud K, Yelland L, et al.</p> <p>Seven-Year Follow-up of Children Born to Women in a Randomized Trial of Prenatal DHA Supplementation. (2017)</p>	<p>n = 2399 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 543 infants als 7 anys.</p>	<p>Suplementació amb 800 mg de DHA/dia o un oli vegetal placebo durant l'última meitat de l'embaràs.</p>	<p>CI de l'escala completa de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Second Edition (WPPSI-II), Executive operation (Fruit Stroop and the Figure of the King Complex), Prova d'Atenció Diària per a Infants, Prova d'Aprenentatge Verbal Auditiva Rei, Avaluació Clínica de Fonaments Lingüístics.</p>	<p>No van trobar diferències significatives entre els dos grups ($P > 0,05$).</p>	<p>1+. Poca pèrdua de la mostra. Alguns problemes en la metodologia.</p>
<p>Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K, et al.</p> <p>The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. (2019)</p>	<p>n = 301 dones embarassades amb suplementació fins el final de l'embaràs. n = 200 infants als 6 anys.</p>	<p>Suplementació amb 600 mg/dia de DHA o un placebo a partir de les 14,5 setmanes de gestació fins al part.</p>	<p>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III), Peabody vocabulary test (PVT), Tasca de classificació de targeta de canvi dimensional, Tasques stroop, Tasca de la torre de Hanoi (TOH).</p>	<p>En l'anàlisi WPPSI-III, de la puntuació estàndard PPVT als 60 mesos i de les puntuacions totals de l'DCCS no es va trobar diferències significatives entre els dos grups. En la TOH no van observar efectes significatius relacionats amb el grup DHA per la puntuació d'eficiència del processament. Per altra banda, en les taques Stroop no van observar diferències tot i que l'efecte principal per al grup DHA va mostrar un efecte en els fills de mares suplementades ($P = 0,087$).</p>	<p>1+ Mida de la mostra adequada. Possibles biaxos per utilització de mesures instrumentals inadequades.</p>

[TAULA A2]

Estudis d'avaluació de la suplementació en NENS PREMATURES I/O BAIX PES					
Referència	Població	Intervenció	Resultats	Efectes i Comentaris	Anàlisi de qualitat
Isaacs EB, Ross S, Kennedy K, et al. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. (2011)	n = 238 nadons de <35 setmanes de gestació i <2000g de pes al néixer. n = 107 infants als 10 anys.	Suplementació amb fórmula amb 0,5% de DHA durant 9 mesos.	Full-scale IQ (FSIQ), The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Provided measures of verbal IQ (VIQ) (vocabulary and similarities subtests), Performance IQ (matrix reasoning and block design subtests), Children's Memory Scale (CMS), Wechsler Individual Achievement Test, Second UK Edition.	Es van trobar augments en el coeficient intel·lectual verbal (P=0,0002), el coeficient intel·lectual d'escala completa (P=0,04) i les puntuacions de memòria (P=0,05) per al grup que van rebre només fórmula.	1- Mida de la mostra petita. Baixa taxa de seguiment (54%).
Almass AN, Tamnes C, Nakstad B, et al. Diffusion tensor imaging and behavior in premature infants at 8 years of age, a randomized controlled trial with long-chain polyunsaturated fatty acids. (2016)	n = 129 nadons amb molt baix pes al néixer. n = 98 infants als 8 anys.	Suplementació de 32 mg (0,86% del total d'àcids grassos) DHA i 31 mg (0,91%) AA per 100 ml de llet materna amb una durada de 9 setmanes.	Anàlisi DTI (image by diffusion tensor - prova anatòmica).	No es van trobar diferències significatives (P>0,05) entre el grup intervenció i el grup control en la microestructura de la matèria blanca o en les dades de comportament.	1+ Baix risc de biaix. Alta taxa de seguiment de 98/129.
Smithers LG, Collins CT, Simmonds LA, et al. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. (2010)	n = 143 nadons de <33 setmanes de gestació. n = 125 infants als 3-5 anys.	Suplementació amb llet que contenia un 1% de DHA per al grup intervenció i amb un 0,3% de DHA per al grup control, amb una durada entre 2 i 4 anys.	MacArthur Communicative Development Inventory (MCDI) als 26 mesos d'edat corregida, Questionnaire of strengths and difficulties (SDQ) i the Short Temperament Scale for Children (STSC) entre 3 i 5 anys d'edat corregida.	Les puntuacions mitjanes del MCDI, SDQ i STSC no van diferir significativament entre el grup intervenció i el grup control (P>0,05).	1++ Mesures instrumentals adequades. Mida de la mostra adequada. Baixa pèrdua de mostra.
Henriksen C, Almaas AN, Westerberg AC, et al. Growth, metabolic markers, and cognition in 8-year old children born prematurely, follow-up of a randomized controlled trial with essential fatty acids. (2016)	n = 129 nadons amb molt baix pes al néixer. n = 98 infants als 8 anys.	El grup d'intervenció va rebre l'oli amb 31 mg d'AA (0,86%) i 32 mg de DHA (0,91%) per 100 ml de llet materna, en canvi el grup de control va rebre la mateixa barreja d'oli de soja i oli de triglicèrids de cadena mitjana que el grup d'estudi, però sense DHA ni AA, amb una durada de 9 setmanes.	Escala d'intel·ligència abreujada de Wechsler (WASI), mesures de creixement (bàscula digital Soehnle) i els biomarcadors de sang es van avaluar mitjançant taques de sang seca (DBS).	Els nivells per al factor de creixement insulínic tipus 1 (IGF-1) van ser significativament més baixos (P=0,03) en el grup intervenció als 8 anys. No hi va haver diferències significatives entre grups amb el coeficient intel·lectual, el pes, l'alçada, el perímetre craneal, l'IMC o l'educació materna.	1- Mida de la mostra petita. Bon seguiment de la mostra. Mesures instrumentals dubtoses.

<p>Almaas AN, Tamme CK, Nakstad B, et al.</p> <p>Long-chain polyunsaturated fatty acids and cognition in VLBW infants at 8 years: an RCT. (2015)</p>	<p>n = 129 nadons amb molt baix pes al nèixer. n = 98 infants als 8 anys.</p>	<p>Suplementació amb 32 mg (0,86%) de DHA i 31 mg (0,91%) AA per 100 ml de llet materna, amb una duració mitjana de 9 setmanes després del naixement.</p>	<p>Wechsler Intelligence Scale for Children III Digit Span Forward, California Verbal Learning Test II (CVLT-II), Grooved Pegboard i Ressonància magnètica cerebral.</p>	<p>No hi va haver diferències significatives entre el grup intervenció i el grup control en cap de les mesures cognitives (P>0,05). Igualment, les dades de ressonància magnètica sobre els volums cerebrals segmentaris i el volum, àrea i gruix de l'escorça cerebral no van suggerir cap efecte de grup global.</p>	<p>1++ Mida de la mostra adequada. Alta taxa de seguiment de 98 de 129 (76%). Possible risc de biaix per criteris d'exclusió.</p>
<p>Collins CT, Gibson RA, Anderson P, et al.</p> <p>Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: a follow-up of a randomised controlled trial. (2015)</p>	<p>n = 657 nadons de <33 setmanes de gestació. n = 626 infants als 7 anys.</p>	<p>Suplementació mitjançant nutrició enteral amb DHA (1% d'àcids grassos totals) i dieta estàndard, entre els 2 a 4 dies d'edat fins a les 40 setmanes d'edat corregida.</p>	<p>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), WASI Full Scale IQ, Rey Auditory Verbal Learning Test i Wide Range Achievement Test fourth edition.</p>	<p>El grup suplementat amb DHA va obtenir puntuacions significativament més altes (P=0,003).</p>	<p>1++ Mida de la mostra adequada. Baixa pèrdua de la mostra. Baix risc de biaix degut al triple cec.</p>

Estudis d'avaluació de la suplementació en NENS NASCUTS A TERME					
Referència	Població	Intervenció	Resultats	Efectes i Comentaris	Anàlisi de qualitat
Willats P, Forsyth, Agostoni C, et al. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. (2013)	n = 235 infants als 6 anys.	Un grup amb fórmula que contenia DHA i AA i per a l'altre un grup amb fórmula sense LCPUFA durant un període de 4 mesos.	Quocient d'intel·ligència (QI), control d'atenció (prova dia-nit) i processing speed to test family match figures (MFFT).	Els grups de fórmules no diferien en les mesures del coeficient intel·lectual a escala completa o control d'atenció. Per altra banda, les puntuacions d'errors MFFT van ser les mateixes per als dos grups tot i que el grup amb fórmula que contenia DHA i AA va ser significativament més ràpid (P=0,015).	1- Biaixos de selecció i de confusió.
Liao K, McCandliss B, Carlson SE, et al. Event-related potential differences in children supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids during infancy. (2016)	n = 69 infants als 6 anys.	Grup control amb fórmules que no contenien LCPUFA i el grup intervenció va rebre fórmules amb 0,64% del total d'àcids grassos durant els primers 12 mesos de vida.	Behaviors and potentials related to events (ERP), Tasca d'inhibició de resposta (Go / No-Go).	L'anàlisi topogràfic d'ERP va revelar (P<0,001) que el grup suplementat amb LCPUFA va desenvolupar un període nou d'activació sincrònica (microestat) que implica una activació del cervell més àmplia. Això suggereix que la suplementació amb LCPUFA durant els primers 12 mesos de vida exerceix un efecte de programació de desenvolupament que es manifesta en l'electrofisiologia cerebral.	1- Mida de la mostra inadequada i desequilibrada. Biaixos per pèrdua de mostra.
Cheatham CL, Nerhammer AS, Asserhøj M, et al. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. (2011)	n = 98 infants de 7 anys.	Les dones del grup de baixa ingesta van rebre aleatòriament el suplement d'oli de peix que contenia 1,5g/ dia de n-3 LCPUFA, dels quals 0,62 g EPA i 0'79g de DHA durant 4 mesos de lactància.	Proves Woodcok-Johnson d'habilitats cognitives (prova de processament de velocitat d'informació), Prova stroop (prova de funcionament cognitiu d'ordre superior) i Questionnaire of strengths and difficulties (SDQ).	No es van observar diferències significatives en el resultat de la velocitat de la puntuació de processament o la puntuació Stroop als 7 anys d'edat (P>0,05). Tenint en compte que no es controlava el grau d'al·letament, van repetir les anàlisis controlant la ingesta del lactant, tot i això, els resultats no van canviar. Per altra banda, tampoc hi va haver diferències significatives en les dades de comportament socioemocional de la SDQ, tot i que la puntuació va ser superior en el grup control.	1+ Bona aleatorització i inclusió d'un grup de referència amb elevada ingesta de peix.

<p>Brew BK, Toelle BG, Almqvist C, et al.</p> <p>Omega-3 supplementation during the first 5 years of life and later academic performance: a randomised controlled trial. (2014)</p>	<p>n = 239 infants als 5 anys.</p>	<p>El grup control va rebre olis de cuina poliinsaturats i margarines que contenien aproximadament 40% d'omega-6 i 1,2% d'omega-3 PUFA , per altra banda, el grup intervenció va rebre càpsules d'oli de peix que comprenia 37% de LCPUFA (inclosos 135 mg de DHA i 32 mg d'EPA per càpsula) i 6% d'omega -6 (àcid linoleic, àcid araquidònic i àcid docosapentaenoic), olis de cuina i margarines que contenien aproximadament un 16% d'omega-6 i un 6% d'omega-3. L'intervenció es va iniciar als sis mesos i va durar fins els 5 anys.</p>	<p>NAPLAN (National Assessment Program – Literacy and Numeracy).</p>	<p>No hi va haver diferències significatives en les puntuacions NAPLAN entre els grups intervenció i control (P>0,05).</p>	<p>1+ Poder estadístic adequat, interval de confiança del 95%.</p>
<p>De Jong C, Kikkert HK, Fidker V, et al.</p> <p>The Groningen LCPUFA study: no effect of postnatal long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy term infants on neurological condition at 9 years. (2010)</p>	<p>n = 474 infants als 9 anys.</p>	<p>Un grup de fórmules estàndard i un grup de fórmules enriquides amb LCPUFA , durant 2 mesos.</p>	<p>Minor neurological dysfunction (MND)</p>	<p>La suplementació amb fórmula que contenia LCPUFA durant els primers 2 mesos postnatsals en lactants sans a terme, no va alterar la funció neurològica en l'edat escolar (P>0,05).</p>	<p>1+ Bon disseny de l'estudi i avaluació cega per part de l'avaluador. Per a l'avaluació de la condició neurològica es va utilitzar una tècnica sensible i reconeguda.</p>
<p>Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, et al.</p> <p>Effects of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cognitive Function in Children 4 Years of Age. (2006)</p>	<p>n = 216 infants als 4 anys.</p>	<p>Suplementació amb 400 mg/dia de DHA versus placebo durant 4 mesos.</p>	<p>Prova leiter d'atenció sostinguda, Continuous performance test for children (KCAP), Prova de vocabulari d'imatge peabody i Prova stroop dia-nit.</p>	<p>Resultats no publicats, ACA registrat a clinicaltrials.gov l'any 2006, data esperada de finalització 2014, registrat a cochrane database 2018 encara sense resultats.</p>	<p>Qualitat no evaluable.</p>
<p>Birch E, Garfield S, Castañeda Y, et al.</p> <p>Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. (2007)</p>	<p>n = 84 infants als 4 anys.</p>	<p>Tres grups, per una banda, un grup va rebre dieta placebo, un altre grup contenia 0,35% DHA (d'àcids grassos totals) i finalment, un grup amb 0,36% DHA i 0,72% ARA, durant les 17 setmanes d'edat.</p>	<p>Agudesa visual i Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence revised.</p>	<p>Els grups suplementats amb fórmula tenien puntuacions de CI verbal més deficientes que el grup placebo (P<0,02).</p>	<p>1- Elevada pèrdua de seguiment de la mostra (25%).</p>