

6

La buena Nutrición

Distribución gratuita

Nº 6 - Año 2 / 2016



Revista para Profesionales
de la Salud



Efecto del DHA en niños preescolares



DALES

FÓRMULA + TIEMPO
PREMIUM + PREMIUM

CONTIENE **DHA** Y LOS NUTRIENTES QUE TU HIJO NECESITA

Editorial

En esta 6ta edición queremos difundir conocimientos vinculados con la importancia de los ácidos grasos esenciales Omega 3 – Acido Docosahexaenoico en la alimentación infantil.

El instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM siglas en inglés) recomienda un rango de 0.6 - 1.2% de la dieta diaria para los ácidos grasos Omega 3 y un rango de 5 -10% de la dieta diaria para los ácidos grasos Omega 6 en niños y adultos.

Prestigiosos investigadores internacionales nos presentan un estudio Randomizado, controlado con placebo y doble ciego donde se evaluó el efecto del ácido Docosahexaenoico en las funciones Cognitivas en Niños.

La administración de una dosis mayor de DHA o de la misma dosis por un período más largo puede mejorar el desarrollo cognitivo durante la infancia.

También recomiendan realizar más investigaciones para elucidar los efectos de la suplementación con DHA en la función cognitiva en niños.

Así mismo es importante referir que los ácidos grasos de cadena larga Omega - 3, EPA y DHA se encuentran, principalmente en los aceites marinos, como el pescado; éstos ácidos grasos son esenciales en la dieta del niño.

Esperamos que este estudio pueda servirles de apoyo para su asesoría profesional que vienen realizando tan eficazmente.

Atentamente.

Youmi Paz Olivas

Jefe de Nutrición

La buena Nutrición

Revista para Profesionales de la Salud

EDICIÓN

Departamento de Nutrición

Junio 2016

DISEÑO

Brandtree Group S.A.

IMPRESIÓN

MAGNUS

© GLORIA S.A.

Av. República de Panamá 2461
Urb. Sta. Catalina, La Victoria.

www.gloria.com.pe

ÍNDICE



4

Evaluación del efecto del DHA en las funciones cognitivas en niños saludables preescolares

Conclusiones

13



Evaluación del efecto del Ácido Docosahexaenoico en las funciones cognitivas en niños saludables preescolares: un estudio randomizado, controlado con placebo y doble-ciego

Alan S. Ryan, PhD, and Edward B. Nelson, MD, PhD

Se evaluó la utilidad de la metodología de prueba cognitiva multicéntrica y los resultantes de suplementación con ácido docosahexaenoico en niños saludables de 4 años de edad en un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo. Los sujetos recibieron 400mg/d de ácido docosahexaenoico (n=85) o placebo correspondiente (n=90) en cápsulas por 4 meses. Las pruebas cognitivas incluyeron la Prueba Leiter-R de atención sostenida, la prueba de vocabulario con Imágenes de Peabody, la Prueba Stroop día-noche y la prueba de Desempeño Continuo en Niños Pequeños de Conners. Se evaluó la relación de los niveles de ácido docosahexaenoico en la sangre completa capilar a partir de una sub-muestra (n=93) con puntajes en pruebas cognitivas para cada prueba, los resultados indicaron que los cambios desde la línea de base hasta el final del tratamiento no fueron estadísticamente significativos entre el grupo con ácido docosahexaenoico y el grupo con placebo. Sin embargo, un análisis de regresión arrojó una asociación positiva estadísticamente significativa ($p=.018$) entre el nivel de sangre del ácido docosahexaenoico y puntajes más altos en la prueba de vocabulario con imágenes de Peabody, una prueba de comprensión oral y de adquisición de vocabulario.

Palabras claves: ácido docosahexaenoico; funciones cognitivas; ácidos grasos omega-3

Existe un interés considerable en el papel que el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) desempeña en el desarrollo visual y cognitivo durante la infancia y la niñez. El ácido docosahexaenoico es el ácido graso omega-3 más abundante en el cerebro(1)(2). Los seres humanos obtienen el DHA, ya sea como DHA por sí mismo o de su precursor, el ácido α -linolénico para su conversión a DHA es limitada (3). Para los infantes, la leche humana es el medio más apropiado de proveer nutrición óptima. Los lípidos en la leche humana proveen aproximadamente la mitad de las necesidades energéticas del niño en crecimiento y también proveen ácidos grasos esenciales, incluyendo DHA (4). El nivel de DHA en la leche humana depende mucho de la ingesta dietética (4). Las mujeres que consumen pescado y otros alimentos que contienen altos niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena



larga de omega 3 (LC-PUFA) tienen niveles de DHA mayores en la leche materna en comparación con aquellas que consumen dietas bajas en esos ácidos grasos(4). Para los infantes que no se alimentan de leche materna, las fórmulas para



infantes disponibles comercialmente son suplementadas con DHA y ácido araquidónico (ARA,20:4n-6). Para los niños la dieta estadounidense típica provee niveles relativamente bajos de DHA y de otros lc-pufa en comparación con dietas de otras naciones industrializadas (5).

Una revisión reciente concluyó que la suplementación materna con LC-PUFA de omega-3, durante el embarazo y la lactancia mejora el desarrollo cognitivo de los infantes y los niños (6). Cohen et al (7), reportaron que un incremento en la ingesta materna de DHA durante el embarazo (de un gramo por día) incrementa el IQ de un niño en 0.8 a 1.8 puntos. Para los infantes prematuros y para los que nacen a término hay evidencia que sustenta el efecto benéfico de la suplementación con LC-PUFA en el desarrollo cognitivo (6). La suplementación con DHA y ARA en infantes que nacen a término mejora el desarrollo visual tal como se mide en pruebas electrofisiológicas (6).

Actualmente, no existen datos sobre los efectos del desempeño cognitivo de DHA solo administrado a niños saludables de más de 2 años. Jensen et al (7), consideraron a niños de mujeres en lactancia que recibían cápsulas que contenían 200mg de DHA diarios o un placebo de aceite vegetal por 4

meses luego del parto. Las variables resultantes incluyeron medidas de cognición a los 30 meses de edad. La suplementación con DHA resultó en puntajes significativamente más altos en el Índice de Desarrollo Psicomotor de Bayley, pero no en el Índice de Desarrollo Mental (8). Birch et al (9), hicieron seguimiento a niños durante 4 años a quienes se alimentó con fórmula suplementada con DHA y ARA durante las primeras 17 semanas de vida. La suplementación con ácido docosahexaenoico y ARA de fórmula para infantes apoyó la agudeza visual y el desarrollo cognitivo de manera similar a la de los infantes alimentados con leche materna (9). Bakker et al (10) evaluó la relación entre el desempeño cognitivo (Batería de Evaluación de Kaufman para Niños) a los 7 años de edad y los niveles de LC-PUFA en fosfolípidos de plasma venoso umbilical. No se reportó relaciones significativas. El uso de datos de ingesta dietética inter-seccional de la tercera encuesta nacional de examen a la salud y a la nutrición, 1988-1994, Zhang et al (11), consideraron la asociación entre la ingesta de LC-PUFA y el desempeño psicosocial y cognitivo de los niños entre 6 y 16 años. Se asoció una mayor ingesta de LC-PUFA con un mejor desempeño en la prueba de rango numérico, una medición de la memoria de trabajo de un niño. Sin embargo, no se reportó ingestas específicas de ácidos grasos (omega 3 y omega 6).



Parece haber más evidencia respecto del efecto benéfico de la suplementación con DHA en niños a quienes se diagnosticó problemas de comportamiento y aprendizaje. En 3 de 5 estudios controlados randomizados y doble ciego (12) (13) (14), la suplementación con LC-PUFA disminuyó algunos problemas conductuales y cognitivos en niños en edad escolar con desorden de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o con desorden de coordinación en el desarrollo. Los otros 2 estudios reportaron que la suplementación con DHA solamente (15) o DHA con ácido eicosapentaenoico (EPA.20:5n-3)(16) no fue eficaz. El estudio de Voigt et al (15), incluyó sujetos que recibieron medicación estimulante, mientras que el estudio de Hirayama et al (16) consideró una pequeña muestra de 40 niños suplementados solamente por 2 meses.

Dada la falta de información respecto al efecto del DHA por sí solo en los niños, evaluamos los efectos de suplementación con 400mg/d de DHA por 4 meses en mediciones de funciones cognitivas entre niños de 4 años de edad en un estudio controlado con placebo doble ciego randomizado y multicéntrico. Se estandarizó las medidas primarias resultantes, las medidas de atención apropiadas a la edad, la memoria, la velocidad de procesamiento y la tasa de error. Se utilizó 4 pruebas cognitivas: Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R, Prueba de Vocabulario con Imágenes de Peabody (PPVT), Prueba Stroop Día-Noche y Prueba de Desempeño Continuo en Niños Pequeños de J Conners (kCPT). La hipótesis fue que la suplementación con DHA por 4 meses llevaría a mejoras significativas en comparación con el placebo en estas áreas claves de función cognitiva.

Sujetos y métodos

Se reclutó a niñas y niños con edades entre 4 años 0 meses a 4 años 8 meses en un total de 11 sitios, uno en cada lugar, en California, Georgia, Kentucky, Illinois, Nevada, Oklahoma, Tennessee, Texas, Ohio y en 2 sitios en Virginia. Se seleccionó a todos los niños en entrevistas telefónicas con sus padres o apoderado. Los padres o apoderado proporcionaron el consentimiento escrito para que sus hijos participaran. La New England Institutional Review Board aprobó el estudio. La prueba se registró en la página web de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

Para ser elegible para participar en el estudio, los sujetos tenían que satisfacer hitos de desarrollo normal, ser capaces de comprender instrucciones que se les proporcionaba en las pruebas cognitivas (por ejemplo, el inglés era la lengua principal en el hogar), y tenían que estar entre el décimo y el nonagésimo quinto percentil de peso y talla de las curvas de crecimiento del Centro Nacional para Estadísticas de Salud (17). Los niños prematuros en el nacimiento (≤ 36 semanas de gestación) fueron excluidos de participar, así como los que tenían una historia familiar de ADHD, consumían 3 onzas o más de pescado más de 2 veces por semana, consumían suplementos dietéticos o alimentos que contenían o estaban fortificados con LC-PUFA de omega-3, veían con correctores o tenían dificultades para oír, tenían ADHD o un error de metabolismo congénito o cualquier otro trastorno médico que el investigador considerara impediría de antemano una respuesta o resultado exitoso.

En el momento del enrolamiento, los sujetos no estaban tomando ninguna medicina para trastornos



con convulsiones, trastornos de ansiedad, psicosis infantil, depresión, o para trastornos bipolares. No se retiraba a un sujeto de la prueba si él o ella necesitaban tomar una de estas medicaciones luego del enrolamiento. No se administró antihistamínicos dentro de las 24 horas de las pruebas cognitivas. Si un sujeto estaba tomando un antihistamínico en el día de las pruebas cognitivas, se reprogramaban las pruebas

Randomización

Se asignó al azar a todos los sujetos en el modo doble ciego de acuerdo con un esquema de randomización generado por computadora para que recibieran 400 mg de DHA (DHASCO-S, Martek Biosciences Corporation, Columbia, Maryland) como un triglicérido suministrado en forma de 2 cápsulas masticables de gel suave con sabor a chicle de 200mg o placebo de aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico en forma de gel suave por 4 meses. El DHA se obtuvo de la micro-alga *Schizochytrium spp*,

autorizada para su utilización como suplemento dietético y reconocida generalmente como segura para su utilización en alimentos. Las cápsulas de placebo y de DHA fueron proporcionadas por Martek Biosciences Corporation y tenían apariencia idéntica.

Se dispuso el producto en investigación en cada lugar de acuerdo con el esquema de randomización. Las cifras de randomización generadas por computadora fueron asignadas secuencialmente a través de un sistema interactivo de respuesta de voz en el momento en que se ingresó a los sujetos al estudio. Se estratificó el programa randomización por lugar y experiencia preescolar. Se definió experiencia preescolar como la participación de un niño en una guardería o centro de educación preescolar acreditado y licenciado (≥ 3 días por semana) dentro de los 6 meses anteriores a la selección.

El número de cápsulas dispensadas fue siempre mayor al necesario antes de la siguiente cita (2 meses). Se instruyó a los padres para que retornaran cualquier cápsula no

utilizada en el momento de la cita para determinar el cumplimiento.

Los ácidos grasos poliinsaturados en sangre capilar completa

En la visita de línea de base se pidió al padre o custodio que aliente a su hijo a proveer una muestra de sangre (obtenida por punción del dedo) para determinar los niveles de PUFA del niño antes de la suplementación con el producto en investigación y luego del periodo de tratamiento. La aceptación de proveer una muestra de sangre no fue un requisito para la participación en el estudio.

Se ha publicado en otros lugares detalles sobre el ensayo de punción en el dedo (18) y se describe brevemente aquí. Se obtiene una gota de sangre capilar de cada sujeto perforando la punta del dedo con un dispositivo de lanceta (BD Genie, lancet, Emergency Medical Products, Franklin Lakes, New Jersey). Se preparó papel filtro impregnado con 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (papel de cromatografía Whatman 3MM, Whatman Inc, Florham Park, New Jersey) de acuerdo con los métodos descritos por Ichihara et al (19) y se aplicó al dedo. Se secó la muestra de sangre de un día para otro a temperatura ambiente y se almacenó a -80°C hasta su análisis.

Las muestras en papel de filtro se transfirieron a tubos de ensayo con estándar interno de ácido graso 23:0, saponificado directamente con hidróxido de sodio y metilado con 14% de trifluoruro de boro en metanol sin ningún paso previo de extracción. Los ésteres de metilo del ácido graso fueron separados

por cromatografía de gas de columna capilar en un sistema Agilent Series 6890 (Agilent, Wilmington, Delaware) equipado con una columna FAREWAX de 30m (Restek, State Collage, Pensilvania). Se utilizó una ratio de flujo dividida 20:1 con helio como vehículo y una gradiente de temperatura programada de 130°C a 250°C . Se identificó los ésteres del metilo de ácido graso por detección de ionización de flama. Se comparó los tiempos de retención con un estándar de éster de metilo de ácido graso mixto de NuChekPrep, Elysian, Minnesota. Se cuantificó los ácidos grasos por comparación con el estándar interno 23:0 (NuChek Prep)

Resultados

Los resultados de eficacia primaria fueron los cambios observados desde la línea de base hasta el final del estudio en cuatro pruebas estandarizadas por edad: Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R, PPVT, Prueba Día-Noche de Stroop, kCPT.

La Atención Sostenida, un subconjunto de la batería sobre atención y memoria de Leiter-R (20), mide la habilidad de mantenerse atento durante tareas repetitivas. La PPVT mide la memoria y la función cognitiva (21) y evalúa el nivel de adquisición de vocabulario del niño en su relación con los procesos cognitivos. La PPVT es una prueba de comprensión oral y de vocabulario receptivo respecto de la palabra hablada en inglés estándar. La Prueba Día-Noche de Stroop mide la tendencia a la impulsividad (22). La kCPT mide la habilidad de un niño de sostener la atención y la exactitud durante una prueba con tiempo (23). Esta es una prueba computarizada

designada para medir atención, tiempo de respuesta, y tasa de error.

La relación entre los niveles de DHA en sangre y los puntos finales de eficacia fue considerada como resultado secundario pre-planificado.

Análisis estadístico

Se codificó y analizó todos los datos gracias a una organización de investigación contratada independiente (Premier Research, Horsham, Pensilvania). Se llevó a cabo análisis estadísticos utilizando software SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Se usaron los datos nacionales para la Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R(20) para diseñar el estudio que detectara un efecto de tamaño 0.5 utilizando una prueba de 2-grupo t de un nivel de significancia de .05. Con una tasa de deserción esperada del 20%, un tamaño de muestra de 86 sujetos en cada grupo tenía 90% de potencia para detectar el efecto. Se randomizó a un total de 202 sujetos para lograr que 86 sujetos por grupo de tratamiento completaran el estudio.

Se definió a priori tres poblaciones para análisis estadísticos:

1. La población de análisis por protocolo incluyó a sujetos que cumplían con el protocolo y lo completaban, con la excepción de la extracción de sangre voluntaria.
2. La población de análisis a quien se intentó tratar (ITT) incluía a todos los sujetos randomizados con al menos una prueba cognitiva luego de la línea de base. Los análisis realizados para la población ITT se consideraron como primarios.

3. La población de análisis de sangre respecto de DHA incluía a todos los sujetos con niveles de PUFA en sangre medidos en la línea de base y al final del estudio.

Una población de seguridad, que no se consideró para análisis estadísticos, incluyó a todos los sujetos que fueron randomizados dentro del estudio y que recibieron al menos una dosis del producto en investigación.

El cambio desde la línea de base hasta el final del estudio para cada variable se analizó utilizando un análisis de covarianza con tratamiento, sitio, sexo, experiencia preescolar y edad promedio como factores y el valor de línea de base de la variable que se estaba analizando como covariable. Se realizó todas las pruebas como pruebas con dos colas y se consideró que todos los efectos eran estadísticamente significativos si $P \leq .005$. Se utilizó el análisis de regresión para determinar si el nivel de DHA en sangre (variable continua) era un predictor significativo para cada uno de los 4 resultados. El cambio desde la línea de base hasta el final del estudio para niveles de LC-PUFA en sangre se analizó utilizando una prueba t pareada para determinar si el cambio era estadísticamente significativo dentro de cada grupo de tratamiento.

Se utilizó la prueba t con 2 muestras para determinar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Resultados

El estudio seleccionó a 405 sujetos por teléfono y se randomizó a 202 dentro del estudio. De estos, 27

niños no completaron el estudio: 11 en el grupo de DHA y 5 en el grupo de placebo se perdieron para el seguimiento (n=16), 4 padres en el grupo de DHA y 3 en el grupo de placebo retiraron a sus hijos del estudio (n=7), 2 niños en el grupo de DHA y uno en el grupo de placebo no cumplieron con el conteo de cápsulas (n=3) y un sujeto en el grupo de placebo fue descontinuado prematuramente debido a un evento adverso ligero de ictericia ocular que no se consideró relacionado al producto en investigación. De este modo, completaron el estudio 175 sujetos con al menos una prueba cognitiva después de la línea de base (población ITT tabla 1). La población del análisis por protocolo incluyó a 163 sujetos, 77 sujetos en el grupo de DHA y 86 en el grupo de placebo, que cumplieron y completaron el protocolo con excepción de la extracción de sangre voluntaria (Tabla 1). La población de análisis de sangre respecto de DHA incluyó a 93 sujetos, 46 en el grupo de DHA y 47 en el grupo de placebo. A estos se les midió los niveles de PUFA en sangre en la línea de base y al final del estudio. La población de seguridad incluyó a 202 sujetos, 102 en el grupo de DHA y 100 en el grupo de placebo.

El producto en investigación fue bien tolerado. Ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento experimentó un evento adverso serio. La tasa de cumplimiento, determinada a partir del conteo de cápsulas, fue de casi 100% (Tabla 1). Sin embargo, se consideró que 4 sujetos en el grupo de DHA y 2 en el grupo de placebo no cumplieron debido a que sus niveles de DHA en sangre en la visita final fueron inconsistentes con su tratamiento asignado; es decir, no hubo cambio

en el nivel de DHA en la sangre de los sujetos en el grupo de DHA y un incremento de 2 veces el nivel de DHA en la sangre de sujetos en el grupo de placebo.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Características
Nº. de Sujetos
- Sexo, No. (%)
Niños
Niñas
- Edad, mes promedio (DS)
- Ancestro, No. (%)
Asiáticos
Negros
Blancos
Hispánicos/Latinos
Hispánicos o Latinos
No Hispánicos ni Latinos
- Talla, cm (DS)
- Percentil de talla promedio (DS) según NCHS,
- Peso, kilos promedio (DS)
- Percentil de peso promedio (DS) según NCHS,
- Experiencia preescolar, No. %
Se quedan en casa
Contexto Institucional
Cumplimiento, %



Se excluyó a estos 6 sujetos de los análisis de regresión que se utilizaron para determinar si los niveles de DHA en sangre estaban

asociados significativamente con cada uno de los 4 resultados.

Niveles de ácido graso polinsaturado de cadena larga en sangre capilar completa

Los niveles promedio de DHA, ARA y EPA en la sangre completa capilar fueron similares en la línea de base (Tabla 2). Luego de 4 meses, el contenido de DHA en sangre completa capilar en el grupo de placebo siguió siendo bajo, mientras que el contenido promedio en el grupo con DHA se incrementó en más de 300% ($P < .0001$). Este incremento en contenido de DHA en sangre completa capilar fue acompañado por un declive de 9% en el contenido promedio de ARA en sangre completa capilar. Luego de 4 meses de tratamiento, ocurrió un incremento de aproximadamente el doble de nivel promedio de EPA en sangre completa capilar en el grupo con DHA, mientras que en el grupo con placebo, el nivel promedio de EPA siguió siendo el mismo.

Medidas de funciones cognitivas

Los resultados no demostraron estadísticamente mejoras significativas en las medidas de conocimiento en la Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R, PPVT, Prueba Día-Noche de Stroop, o kCPT luego de 4 meses de suplementación con DHA. Los puntos finales primarios pueden haber sido comprometidos por lo siguiente:

- Se observó un gran efecto límite inesperado en la Prueba de Atención Sostenida Leiter-R que fue diseñada para niños de 4 a 5 años de edad. Un porcentaje relativamente alto de sujetos en la población de ITT - 36% en el

POBLACIÓN ITT EN SANGRE		POBLACIÓN PP		POBLACIÓN DHA	
DHA	Placebo	DHA	Placebo	DHA	Placebo
85	90	77	86	46	47
45 (53)	47 (52)	39 (51)	43 (50)	28 (61)	25 (53)
40 (47)	43 (48)	38 (49)	43 (50)	18 (39)	22 (47)
51.9 (2.3)	51.6 (2.4)	52.0 (2.3)	51.4 (2.4)	51.7 (2.4)	51.3 (2.4)
0 (0)	4 (4)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
7 (8)	14 (16)	6 (8)	13 (15)	5 (11)	9 (19)
78 (92)	72 (80)	71 (92)	70 (82)	41 (89)	38 (81)
11 (13)	5 (6)	10 (13)	4 (5)	8 (17)	3 (6)
74 (87)	85 (94)	67 (87)	82 (95)	38 (83)	44 (94)
104.6 (3.8)	104.0 (7.7)	104.7 (3.8)	104.0 (7.8)	103.9 (4.1)	102.7 (10.0)
55.3 (26.1)	56.8 (24.3)	56.6 (26.1)	57.5 (24.0)	50.3 (26.6)	54.0 (23.9)
17.7 (2.9)	17.7 (2.2)	17.7 (2.9)	17.7 (2.2)	17.8 (3.6)	17.5 (2.6)
59.0 (22.6)	60.1 (22.3)	59.2 (22.2)	59.8 (21.6)	54.4 (22.2)	57.2 (23.9)
22 (26)	23 (26)	21 (27)	22 (26)	11 (24)	13 (28)
63 (74)	67 (74)	56 (73)	64 (74)	35 (76)	34 (72)
98	99	99	99	96	99

Nota: Ácido = docosahexaenoico; ITT = intención de tratamiento; PP = por protocolo.
a. Cumplimiento (número de cápsulas consumidas / número de días x 2 x 100%, para línea de base a visita final).

Ninguno de los valores de línea de base fueron diferentes significativamente entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 1). Sin embargo, se encontró una diferencia menor entre grupos en etnicidad: el grupo con DHA tenía dos veces más de sujetos Hispánicos o Latinos que el grupo con placebo.

grupo de DHA (n = 31) y 19% en el grupo de placebo (n = 17) tuvieron un puntaje de 100% en la línea de base y al final del estudio. También se observó un efecto límite, en menor medida, en la Prueba Día-Noche de Stroop, con 2% en el grupo de DHA (n = 2) y 10% en el grupo de placebo (n = 9).

- La PPVT depende de la fluidez en inglés. Aunque el protocolo estipuló que sólo sujetos que hablaban inglés en el hogar fueran elegibles para participar, se randomizó dentro del estudio a un grupo relativamente grande de sujetos Hispánicos y Latinos – 11

en el grupo con DHA (13%) y 5 en el grupo con placebo (6%).

Análisis pre-planificados secundarios

El análisis de regresión arrojó una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de DHA en sangre completa capilar con puntajes más altos en la PPVT para la población ITT ($R^2 = 0.14$, $P = .018$, Figura 1). La asociación fue más fuerte cuando se eliminó a los sujetos Hispánicos/Latinos de los análisis: los niveles más altos de DHA en sangre fueron asociados con puntajes más altos en la PPVT

para la ITT ($R^2 = 0.21$, $P = .008$) y por poblaciones de protocolo ($R^2 = 0.16$, $P = .04$). Estos datos sugieren que para un incremento en el nivel de DHA en la sangre por peso de 1% del total de ácidos grasos, el rango de percentil de PPVT mejora de 6 a 9 puntos.

Discusión

Aunque los puntos finales primarios del estudio no se lograron, los resultados demostraron que la suplementación con DHA a 400 mg/d resultante de niveles más altos de DHA en sangre capilar completa estuvieron asociados de

TABLA 2. NIVELES DE ÁCIDO GRASO POLIINSATURADO EN SANGRE COMPLETA CAPILAR

Ácido Graso ^a	DHA (n = 42 ^b), peso % de ácidos grasos			Placebo (n = 45 ^b), peso % de ácidos grasos		
	Línea de Base	4 Meses	Cambio	Línea de Base	4 Meses	Cambio
DHA (22:6n-3)	1.0 (0.34)	3.3 (1.54) ^c	2.4 (1.46) ^d	1.0 (0.34)	1.1 (0.40) ^c	0.1 (0.37)
ARA (20:4n-6)	7.5 (1.89)	6.9 (2.14)	-0.6 (1.90)	7.9 (1.69)	7.8 (2.23)	-0.1 (2.17)
EPA (20:5n-3)	0.3 (0.39)	0.5 (0.70)	0.2 (0.86)	0.3 (0.40)	0.3 (0.20)	0.0 (0.47)

Nota: ARA = ácido araquidónico; EPA = ácido eicosapentaenoico; DHA = ácido docosahexaenoico.

a. Datos expresados como promedio (DS).

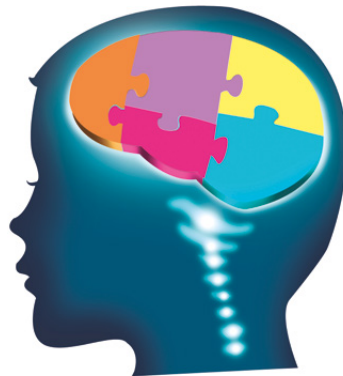
b. Se consideró que seis sujetos (grupo con DHA, n = 4; grupo con placebo, n = 2) no cumplieron porque sus niveles de DHA en sangre en la visita final fueron inconsistentes con su tratamiento asignado.

c. Diferencia entre el grupo con DHA y el grupo con placebo, $P < .0001$. Cambios de la línea de base a 4 meses, $P < .0001$.



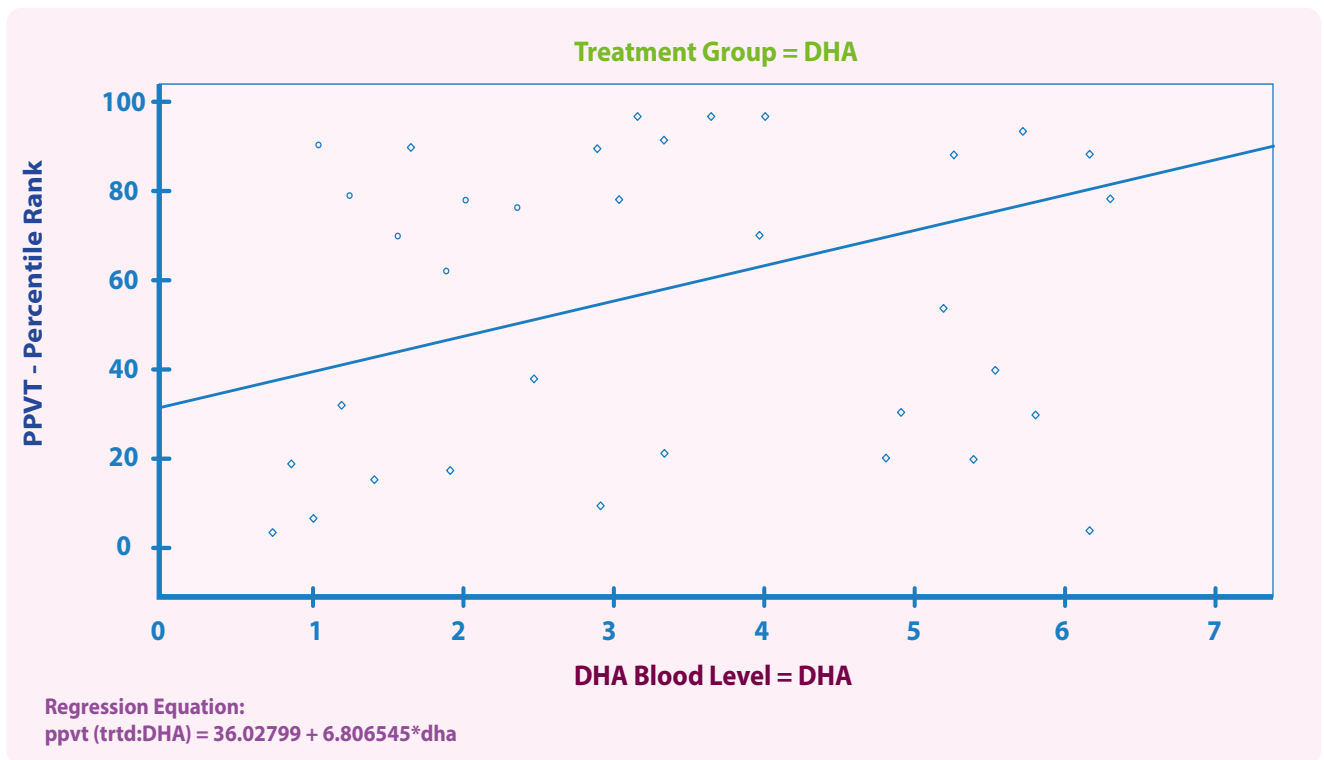
manera significativa y positiva con puntajes mejorados en la PPVT. Los resultados también indicaron que la suplementación con DHA de 400 mg/d durante 4 meses en niños preescolares fue segura y bien tolerada.

La PPVT es una prueba de comprensión oral para la palabra hablada en inglés estándar (21), está diseñada como una medida del vocabulario receptivo (escucha)



de un sujeto y se considera como una prueba de selección para la memoria y función cognitiva(21). Respecto de otras pruebas de función cognitiva como la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños, revisada, Wechsler notó que los puntajes de la sub-prueba de vocabulario se correlacionaban más altamente con puntajes de IQ de la escala completa que cualquier otro puntaje de sub-pruebas(24).

EFFECTO DEL DHA EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS/ RYAN, NELSON



- Treatment group: grupo de tratamiento DHA
- DHA blood level: nivel de DHA en sangre
- Percentile Rank: rango de percentiles
- Weight: peso
- Regression equation: ecuación de regresión



De acuerdo con Roid y Miller (20), quienes diseñaron la versión actual de la PPVT, hay evidencia sustancial de que la PPVT puede predecir éxito escolar y habilidad verbal (21).

Un periodo de suplementación de 4 meses con 400-mg/d de DHA incrementó los niveles promedio de DHA en sangre completa capilar en más del 300%, mientras que el nivel de DHA promedio en sangre en el grupo de placebo siguió prácticamente sin cambios. El incremento en el contenido de DHA en sangre completa capilar estuvo acompañado por un declive en el contenido promedio de ARA en sangre completa capilar y por un incremento en el nivel promedio de EPA. No sorprende que un incremento en el nivel de DHA en sangre esté acompañado por una reducción en ARA y un modesto de incremento en EPA (25). Este hallazgo es consistente con otros estudios clínicos que indicaron que tanto el DHA como el EPA reducen la concentración de ARA en sangre mientras que el DHA incrementa la concentración del EPA (25). El ácido docosahexaenoico, el EPA, el ARA, y el ácido linoléico (18:3n-3) compiten por la posición sn-2 en los fosfolípidos de las membranas (25). El ácido docosahexaenoico mismo sólo sirve como sustrato para la retro-conversión metabólica a EPA a través de la reacción de β oxidación. Los datos clínicos han mostrado que la tasa de retro-conversión de DHA en EPA puede llegar hasta el 12% (26).

Se identificó algunos problemas mientras se completaba el análisis estadístico que pueden haber reducido la probabilidad de alcanzar puntos finales estadísticamente significativos. El gran efecto límite observado para la Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R y en menor medida para la Prueba Día-Noche de Stroop no sólo redujo el tamaño de la muestra, sino que también indicó que el nivel de dificultad de las pruebas utilizadas en

el estudio fue inadecuado para los sujetos del estudio.

El uso de pruebas diferentes o más desafiantes podría haber evitado el efecto de límite y proporcionado datos analizables estadísticamente para un número de sujetos más grande. La dificultad en identificar efectos sutiles de desarrollo cognitivo durante la infancia puede estar relacionada con leves diferencias en las técnicas de las pruebas cognitivas entre sitios de estudio y psicólogos. Por ejemplo, un estudio conducido en un contexto clínico en un lugar único reportó resultados estadísticamente significativos en la Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R(27). Este estudio consideró a infantes que habían sido alimentados con leche materna con evaluaciones cognitivas que se les había realizado desde los 4 meses hasta los 5 años de edad. A las madres de estos infantes se les administró 200 mg/d de DHA o un placebo durante los primeros 4 meses de lactancia. En comparación con los infantes de madres que recibieron placebo, aquellos de madres que recibieron suplementación con DHA se desempeñaron significativamente mejor ($P<.008$) en la Prueba de Atención Sostenida de Leiter-R a los 5 años (27). Este estudio en un

sitio puede haber incrementado la probabilidad de encontrar un efecto estadísticamente significativo limitando la posibilidad de una alta varianza de medición.

El potencial respecto de la detección de un efecto benéfico de la suplementación con DHA en la cognición de niños mayores puede ser más difícil que la detección en infantes porque el desarrollo cerebral y, de este modo, el potencial de incorporación de DHA, se ralentiza considerablemente luego de la edad de 2 años (28). Sin embargo, sigue siendo posible que un suministro mayor de DHA al cerebro en este periodo resulte en cambios de composición de ácido graso del tejido cerebral o que el DHA tenga otros efectos metabólicos que pueden afectar la función cerebral (29). La administración de una dosis mayor de DHA o de la misma dosis por un periodo más largo puede mejorar las posibilidades de detectar efectos cognitivos sutiles durante la infancia.

Además, las nuevas tecnologías como las imágenes cerebrales y la resonancia magnética funcional podrían ayudar a detectar efectos ligeros del DHA en la estructura cerebral y también en la función (30).



CONCLUSIÓN

Existe evidencia que apoya una asociación significativa entre los niveles más altos de DHA en sangre y puntajes mejorados en una prueba de comprensión oral y vocabulario en niños preescolares saludables. Es prometedor que los niños pequeños puedan beneficiarse de suplementación con DHA. Se necesitan estudios futuros para elucidar más los efectos de la suplementación con DHA en la función cognitiva en niños.



Reconocimientos

Reconocemos con agradecimiento a los siguientes investigadores principales y centros de investigación clínica que contribuyeron al enrolamiento y las pruebas cognitivas:

Barney Blue, DO, Eminence Research, LLC, 305 Northwest Eubanks, Oklahoma City, Oklahoma; Umesh P. Goswami, MD, Northern Illinois Research Associates, 625 E Bethany Rd, Ste 3, DeKalb, Illinois; Lydie L. Hazan, MD, Impact Clinical Trials, 8500 Wilshire Blvd, Ste 700, Beverly Hills, California; Carroll E. Howard, MD, Pedia Research, LLC, 920 Frederica St, Ste 1010, Owensboro, Kentucky; Michael L. Levin, MD, MPH, Henderson Pediatrics, 220 E Horizon Dr, Ste A, Henderson, Nevada; David Matson, MD, PhD, Center for Pediatric Research, 855 W Brambleton Ave, Norfolk, Virginia; Lewis M. Purnell, MD, Southwest Children's Research Associates, PA, 5282 Medical Dr, Ste 311, San Antonio, Texas; Nathan Segall, MD, Clinical Research Atlanta, 175 Country Club Dr, Ste 100-A, Stockbridge, Georgia; Mark A. Smikle, PhD, Prevention & Strengthening Solutions Inc, 1803 E Main St, Humboldt, Tennessee; Paul P. Wisman, MD, Pediatric Associates of Charlottesville, PLC, 1011 E Jefferson St, Charlottesville, Virginia; Julie S. Shepard, MD, MPH, Ohio Pediatrics, 7371 Brandt Pike, Huber Heights, Ohio.

También agradecemos a Eileen Bailey-Hall por los análisis de las muestras de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev*. 2006; 64:S24-S33.
- (2) Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137:855-859.
- (3) Burdge G. α -linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implication. *Curr Opin Clin Nutr Care*. 2004;7:137-144.
- (4) Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids*. 2006;41:851-858.
- (5) Ervin RB, Wright JD, Wang C-Y, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of fats and fatty acids for the United States population: 1999-2000. *Adv Data*. 2004;Nov 8 (348):1-6.
- (6) Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, et al. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: A review of human studies. *Prostag Leukotr Ess*. 2007;76:189-203.
- (7) Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*. 2005;29:366-374.
- (8) Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:125-132.
- (9) 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;83:279-84.
- (10) Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:89-95.
- (11) Zhang J, Hebert JR, Muldoon MF. Dietary fat intake is associated with psychosocial and cognitive functioning of school-aged children in the United States. *J Nutr*. 2005;135:1967-1973.
- (12) Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:233-239.
- (13) Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham Study: A randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115:1360-1366.
- (14) Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003;38:1007-1021.
- (15) Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2001;139:189-196.
- (16) Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:467-473.
- (17) National Center for Health Statistics. CDC Growth Charts: United States. Available at <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accessed Nov 6, 2007.
- (18) Bailey Hall E, Nelson E, Ryan AS, McCarthy D. Validation of a rapid measure of blood PUFA levels in humans. 98th AOCs Annual Meeting & Expo Abstracts. 2007:83.
- (19) Ichihara K, Waku K, Yamaguchi C et al. A convenient method for determination of the C 20-22 PUFA composition of glycerolipids in blood and breast milk. *Lipids*. 2002;37:523-526.
- (20) Roid GH, Miller LJ. Leiter International Performance Scale—Revised. Wood Dale, IL: Stoelting Co, 1997.
- (21) Dunn LM, Dunn LM. Peabody Picture Vocabulary Test, Examiner's Manual. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1997.
- (22) Gerstadt CL, Hong YJ, Diamond A. The relationship between cognition and action: performance of children 3½ - 7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition*. 1994;53:129-153.
- (23) Conners CK. Conners' Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT). Computer Program for Windows™ Technical Guide and Software Material. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, 2001.
- (24) Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised. New York: The Psychological Corporation, 1974.
- (25) Arterburn LM, Bailey Hall E, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1467S-1476S.
- (26) Conquer JA, Holub BJ. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids*. 1997;32:341-345.
- (27) Jensen C, Voigt R, Llorente A, et al. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on neuropsychological and visual status of former breast-fed infants at five years of age. *Pediatr Res*. 2004;55:1021^a.
- (28) Martinez M. Polyunsaturated fatty acids in the developing brain, red cells and plasma: influence on nutrition and peroxisomal disease. *World Rev Nutr Diet*. 1994;75:70-78.
- (29) Yehuda S. Omega-6/omega-3 ratio and brain related functions. *World Rev Nutr Diet*. 2003;92:37-56.
- (30) Thomas KM. Assessing brain development using neurophysiologic and behavioral measures. *J Pediatr*. 2003; 143:S46-S53.



DALES

FÓRMULA + TIEMPO
PREMIUM + PREMIUM

CONTIENE **DHA** Y LOS NUTRIENTES QUE TU HIJO NECESITA



Comunicate con nosotros al:
0800-1-4441
o visita: www.gloria.com.pe