

Universidad de Granada

Facultad de Psicología

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico



**ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO HASTA LOS 4 AÑOS DE
EDAD DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS CUYAS MADRES HAN
SIDO SUPLEMENTADAS CON DHA DURANTE
LA SEGUNDA MITAD DE LA GESTACIÓN**

ROSA MARÍA RAMOS DÍAZ

TESIS DOCTORAL

Granada, 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rosa María Ramos Díaz
D.L.: GR. 3062-2009
ISBN: 978-84-692-5082-2

**ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO HASTA LOS 4 AÑOS DE
EDAD DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS CUYAS MADRES HAN
SIDO SUPLEMENTADAS CON DHA DURANTE
LA SEGUNDA MITAD DE LA GESTACIÓN**



D. Miguel Pérez García, Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Granada,

D. Francisco Cruz Quintana, Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico y

Dña. Cristina Campoy Folgoso, Profesora Titular del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que la Lda. Dña. ROSA MARÍA RAMOS DÍAZ ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada “**ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO HASTA LOS 4 AÑOS DE EDAD DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS CUYAS MADRES HAN SIDO SUPLEMENTADAS CON DHA DURANTE LA SEGUNDA MITAD DE LA GESTACIÓN**”, que presenta para aspirar al grado de Doctora en Psicología. Revisada la misma, la encuentran conforme para ser juzgada por el tribunal designado por la Universidad de Granada. Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmamos el presente certificado.

D. Miguel Pérez García D. Francisco Cruz Quintana Dña. Cristina Campoy Folgoso

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **“ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO HASTA LOS 4 AÑOS DE EDAD DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS CUYAS MADRES HAN SIDO SUPLEMENTADAS CON DHA DURANTE LA SEGUNDA MITAD DE LA GESTACIÓN”**, ha sido presentada por la **Lda. Rosa María Ramos Díaz** para aspirar al grado de Doctora en Psicología, habiendo sido dirigida por **D. Miguel Pérez García**, Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Granada, **D. Francisco Cruz Quintana** Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico y **Dña. Cristina Campoy Folgoso**, Profesora Titular del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada.

Granada, 26 de junio de 2009

Fdo. Rosa María Ramos Díaz

El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado gracias a los proyectos europeos de investigación **“Nutraceuticals for a healthy life” NUHEAL** (CLK1-CT-1999-00888) del 5º Programa Marco de la Unión Europea (1999-2003), **“The Early Nutrition Programming Project” EARNEST** (FOOD-CT-2005-007036) del 6º Programa Marco (2005-2010) y al **“Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” CIBERESP** (nº CB/06/02/0049) (2006-2011).

Se agradece, igualmente, la ayuda recibida de la Fundación Hospital Clínico de Granada.

Fdo. Cristina Campoy Folgoso
Responsable de la Universidad de Granada de los
Proyectos NUHEAL y EARNEST
Investigador co-responsable del CIBERESP
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina
Universidad de Granada



AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a la realización de esta memoria de tesis y muy especialmente quiero dar las gracias:

A mis directores de tesis, el Dr. Miguel Pérez García, el Dr. Francisco Cruz Quintana, profesores del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Granada y la Dra. Cristina Campoy, profesora del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por el apoyo incondicional, la paciencia, el esfuerzo, la comprensión y el asesoramiento recibidos durante el tiempo de realización de la presente memoria de tesis sin los cuales no hubiese sido posible hacer realidad dicho proyecto.

Al equipo de la Unidad de Seguimiento y Atención Temprana (USEP) del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada por su acogida y su colaboración constante. En especial, a la Dra. Concepción Robles Vizcaíno, neuropediatra de la USEP, a la Dra. María Teresa Salvatierra Cuenca, psicóloga de la USEP, a Ángela Benitez Feliponi, fisioterapeuta de la USEP y en especial, a María Molina mi inseparable compañera en las numerosas tardes en las que hemos estado evaluando a los niños.

Al Dr. Nicolás Olea y a la Dra. Marieta Fernández por su confianza en mi trabajo, su apoyo y su constante asesoramiento.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Investigaciones Médicas del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" por apoyarme y animarme en la realización de esta tesis. En especial a Carmen (por estar siempre ahí ayudándome, animándome y orientándome cuando más lo necesito), Noemí, Esperanza, María, Laura, Reme, José Manuel, Pepi, Ángel y Jorge (porque con su compañía, ánimos y apoyo me han ayudado a llevar a cabo esta tesis y el trabajo de cada día).

A todos los niños y a sus padres, de los que tanto he aprendido y sin los cuáles no hubiera sido posible realizar este trabajo.

Y por último pero no menos importante, también quisiera expresar mi agradecimiento a mis padres y hermanas, que de forma incondicional me han apoyado, animado y alentado en todo momento. Y a mí sobrina porque con su llegada ha traído una gran alegría a mi vida.

A mis padres
A mis hermanas
A mi sobrina

ÍNDICE Y ABREVIATURAS

ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	3
1. Neuropsicología infantil	3
1.1. Características de la Neuropsicología infantil.....	4
1.2. Objetivos de la Neuropsicología infantil	7
1.2.1. Objetivos diagnóstico.....	7
1.2.2. Objetivos neuropsicológico.....	8
1.2.3. Objetivos educativo.....	8
1.2.4. Objetivos investigador.....	9
1.3. Tipos de evaluación neuropsicológica.....	10
1.3.1. Evaluación de cribaje o screening.....	10
1.3.2. Evaluación de diagnóstico.....	10
1.3.3. Evaluación prescritita.....	11
1.4. Proceso evaluador y exploración neuropsicológica.....	11
1.5. Áreas y funciones a evaluar en la evaluación neuropsicológica en niños..	13
1.6. Instrumentos para la evaluación neuropsicológica infantil.....	14
1.6.1. Instrumentos de cribaje o screening.....	15
1.6.2. Instrumentos de evaluación hasta los 3 años.....	16
1.6.3. Instrumentos de evaluación de 3 a 6 años.....	20
2. Efecto de la nutrición en el desarrollo cognitivo y neuromotor.....	29
2.1. Papel de la nutrición fetal en el neurodesarrollo y en la salud.....	29
2.2. Alimentación saludable en el embarazo y primeras etapas de la vida.....	33
2.3. Ácido fólico.....	35
2.4. Ácidos grasos poliinsaturados.....	36
2.4.1. Fuentes de los AGPI-CL.....	40
2.4.1.1. Dieta.....	40
2.4.1.2. Leche materna.....	43
2.4.2. Funciones de los AGPI-CL.....	44
2.4.2.1. Funciones del DHA.....	50
2.4.3. Deficiencia de AGPI-CL.....	53
2.4.3.1. Deficiencia de DHA.....	55
II. OBJETIVOS.....	59
III. ESTUDIO 1.....	67
Introducción.....	67

Objetivos.....	69
Metodología.....	69
Sujetos.....	69
Instrumentos.....	71
Análisis estadísticos.....	71
Resultados.....	72
Discusión.....	78
Conclusiones.....	81
Referencias bibliográficas.....	81
IV. ESTUDIO 2.....	82
Introducción.....	87
Objetivos.....	89
Metodología	89
Sujetos.....	89
Análisis Bioquímicos.....	91
Instrumentos de evaluación.....	92
Procedimiento.....	93
Análisis estadísticos.....	94
Resultados.....	94
Discusión.....	108
Conclusiones.....	112
Referencias bibliográficas.....	113
V. ESTUDIO 3.....	121
Introducción.....	124
Objetivos.....	124
Metodología.....	125
Sujetos.....	125
Análisis Bioquímicos.....	127
Instrumentos	127
Evaluación del desarrollo corporal.....	128
Desarrollo neuromotor	129
Procedimiento.....	131
Análisis estadísticos.....	133
Resultados	133
Discusión.....	140

Conclusiones.....	146
Referencias bibliográficas.....	147
VI. DISCUSIÓN.....	157
VII. CONCLUSIONES.....	167
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	171

LISTA DE ABREVIATURAS

5-MTHF:	5-metiltetrahidrofolato
AA:	Ácido araquidónico
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AG:	Ácidos grasos
AGE:	Ácidos grasos esenciales
AGI:	Ácidos grasos insaturados
AGMI:	Ácidos grasos monoinsaturados
AGPI:	Ácidos grasos poliinsaturados
AGPI-CL:	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
AGS:	Ácidos grasos saturados
ALA:	Ácido α -linolénico
BDI:	Inventario de Desarrollo de Battelle
BINS:	Bayley Infant Neurodevelopmental Screener
BISD:	Bayley Scales of Infant Development
CAT:	Clinical Adaptive Test
CI:	Coficiente intelectual
CL:	Cadena larga
CLAMS:	Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale
CMMS:	Escala de Madurez Mental de Columbia
CUMANIN:	Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil
DDST:	Denver Developmental Screening Test
DDT:	Diclorodifeniltricloroetano
DGLA:	Ácido dihomo-gamma-linolénico
DHA:	Ácido docosahexaenoico
DNM:	Disfunción neurológica menor
DPA:	Ácido docosapentaenoico
DTN:	Defectos del Tubo Neural
EBDI:	Escalas Bayley de Desarrollo Infantil
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EDTA:	Ácido etilendiaminoteracético
EEG:	Electroencefalograma
ENI:	Evaluación Neuropsicológica Infantil
EPA:	Ácido eicosapentanoico

EPP:	Escala de Evaluación de Psicomotricidad en Preescolar
ERG:	Electrorretinograma
<i>et al.:</i>	<i>et alter</i> (y otros)
GLA:	Ácido gamma-linolénico
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
IDM:	Índice de desarrollo mental
IDP:	Índice de desarrollo psicomotor
IPTA:	Test de Aptitudes Psicolingüísticas de Illinois
K-ABC:	Batería de Evaluación de Kaufman para niños K-ABC
LA:	Ácido linoléico
LIPS-R:	Escala Internacional Leiter de Desempeño Revisada
MCDI:	Minnesota Child Developmental Inventory
MSCA:	Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad
NBAS:	Escala para la evaluación del comportamiento neonatal
PANESS:	Physical and Neurological Examination for Subtle Signs
PCBs:	Policlorobifenilos
PDM:	Puntuación directa mental
PDP:	Puntuación directa psicomotora
PEVc:	Potenciales evocados visuales corticales
PLON:	Prueba de Lenguaje Oral Navarra
PON:	Puntuación de optimización neurológica
PSL-3:	The Preschool Language Scale-3
RMN:	Resonancia magnética nuclear
RMNf:	Resonancia magnética nuclear funcional
SNC:	Sistema Nervioso Central
TAC:	Tomografía axial computarizada
TDAH:	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TSA:	Test de desarrollo de la morfosintaxis en el niño
WISC:	Escala de Inteligencia de Wechsler para niños
WISC-R:	Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada
WPPSI:	Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria

INTRODUCCIÓN

1. NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL

La Neuropsicología infantil consiste en el estudio de las relaciones cerebro-conducta dentro de un contexto dinámico de un cerebro en desarrollo. Por tanto, para comprender la teoría y la práctica de esta disciplina se debe conocer qué hace y cómo se desarrolla el cerebro (Reed y Warner-Rogers, 2008).

La Neuropsicología infantil es una disciplina actualmente en desarrollo. Tiene como objeto las funciones mentales (en desarrollo y/o en disfunción) poniéndolas en relación con los mecanismos y estructuras cerebrales subyacentes (en maduración y/o lesionadas) (García y Narbona, 1995). La neuropsicología infantil difiere de la neuropsicología adulta, donde el objeto de estudio es el daño que se produce en un cerebro completamente desarrollado. En los últimos cien años se han desarrollado grandes modelos para estudiar las relaciones cerebro-conducta en el adulto. Aunque como hemos comentado anteriormente la neuropsicología infantil es una disciplina en desarrollo que requiere de la creación de nuevos modelos basados en los procesos de desarrollo (Reed y Warner-Rogers, 2008).

Muchos de los conocimientos sobre la organización del cerebro humano provienen de la observación de déficit adquiridos en ciertas funciones superiores como consecuencia de lesiones localizadas, en la actualidad fácilmente gracias a técnicas de imaginería cerebral y a las recientes pruebas funcionales que utilizan el débito sanguíneo regional o el consumo de energía en las diversas regiones corticales. No obstante, toda esa información neuropsicológica proviene principalmente del adulto, en el cual todo el desarrollo cerebral está acabado y las lesiones son generalmente irreversibles, por lo que no se puede transferir en muchos casos al niño. Precisamente la dificultad inherente a la neuropsicología infantil estriba en el hecho de ocuparse de un cerebro con posibilidades vicarias mucho mayores que las del órgano adulto. Se precisa de un período de diez años aproximadamente, para que los procesos de desarrollo de dendritas, sinaptogénesis y mielinización, en intercambio con las aferencias procedentes de las diversas experiencias, se hayan completado. Este “no acabamiento” humano es la condición más radical de la posibilidad de aprendizaje y uno de los aspectos que fundamentan la necesidad de la educación o reeducación como proceso intencional de perfeccionamiento de las facultades. Se debe tener en cuenta además, que la inmensa mayoría de consultas neuropsicológicas de niños son

motivadas por defectos en el desarrollo de ciertas funciones (dislalias, dislexias, etc.). En cambio, los síndromes adquiridos tras un cierto tiempo de desarrollo normal son mucho menos frecuentes que en el adulto. De otra parte, la neuropsicología infantil cuenta con síndromes exclusivos (dislalias, dislexias, afasia epiléptica adquirida, etc.) que forman el núcleo más original de su cuerpo de doctrina (García y Narbona, 1995).

La evaluación del niño aporta información para el diagnóstico precoz de problemas del desarrollo y su tratamiento. Los hallazgos de la evaluación también aumentan nuestro conocimiento de la variedad de tratamientos y ambientes que apoyan o impiden el desarrollo y el grado en el cual las habilidades individuales son capaces de tolerar cambios en el ambiente. El campo de la neuropsicología infantil se ha expandido rápidamente en los últimos 30 años y ha emergido como una importante disciplina. Esta expansión ha sido facilitada por innovadoras técnicas de investigación, la mejora de la tecnología y la comprensión de que los niños responden más a la estimulación ambiental y son más capaces de procesar ciertos tipos de información perceptual de lo que previamente se había asumido (Spreeen *et al.*, 1995a).

La evaluación neuropsicológica en la infancia es particularmente en poblaciones de riesgo o bien en poblaciones con lesiones establecidas. Con respecto a las poblaciones con lesiones establecidas nos referimos a aquellos niños que desde el nacimiento presentan retrasos, desviaciones o discapacidades. Se trata de síndromes malformativos, cromosopatías, mielo-meningocele o enfermedades degenerativas (Ruiz-Extremera *et al.*, 2004).

1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL

La evaluación neuropsicológica practicada en niños se enfrenta a las peculiaridades de la alteración de los sistemas funcionales del cerebro cuando se está formando, es decir, en algún momento de su desarrollo aún no concluido. La neuropsicología clínica infantil conlleva exigencias de comprensión de la organización cerebral previa alterada, así como de las consecuencias posteriores al verse alterado el curso normal del desarrollo en puntos más tempranos o más tardíos del proceso evolutivo (Manga y Fournier, 1997; Reed y Warner-Rogers, 2008).

Una desviación disruptiva del crecimiento y la diferenciación que normalmente sigue el cerebro humano se asocia a estados patológicos muy diversos: dependiendo del desarrollo concreto del cerebro en el momento de la lesión, se podrá conocer la naturaleza de los cambios comportamentales producidos. Aunque alguna vez se creyó que durante el desarrollo existía una recuperación casi completa de las lesiones corticales, son muchos los datos que no apoyan ese punto de vista (Baron, 2004). Parece, más bien, que los sucesos que producen desarrollo anormal del cerebro producirán también conducta anormal, aunque ciertas funciones como el habla parecen sobrevivir a diferencia de lo que ocurre con otras funciones, en especial, las visoespaciales. La evaluación de niños con lesiones cerebrales y la consiguiente predicción de resultados son tareas especialmente difíciles para el neuropsicólogo clínico, sobre todo si se trata de lesiones en áreas de asociación frontales y posteriores, porque se debe esperar al menos hasta la edad de 10-12 años para determinar cómo le habrá ido al niño, ya que es en esa edad cuando tales áreas corticales asumen la función en su forma adulta. Parece cierto, que cuando se administra una amplia batería de evaluación a niños con lesión cerebral, se descubre que existen déficit neuropsicológicos significativos (Kolb y Fantie, 1997).

El fin principal de la evaluación neuropsicológica con niños consiste en constatar el cambio que el funcionamiento alterado del sistema nervioso central (SNC) produce en la conducta y en el desarrollo (Manga y Fournier, 1997).

La **evaluación neuropsicológica** es diferente de la de los adultos por varias razones (Manga y Fournier, 1997):

- 1) Por la dificultad de enjuiciar los efectos del daño cerebral en un organismo en desarrollo.
- 2) Porque es más probable que el daño cerebral de los niños sea más generalizado en tanto que los adultos tendrán lesiones más localizadas.
- 3) Porque en muchas pruebas neuropsicológicas faltan normas adecuadas.
- 4) Por la carencia general de investigación en niños con trastornos neurológicos.
- 5) Por los problemas de atención a menudo severos que aquejan a niños con trauma neurológico, lo que convierte a la evaluación, en una tarea muy difícil.

Existen diferencias claras entre los niños y los adultos con daño cerebral (Manga y Fournier, 1997):

- Desde un punto de vista **funcional** el sistema nervioso central del niño y del adulto es distinto. El sistema nervioso del niño se halla en un estado de rápida evolución, mientras que los cambios en el del adulto son más lentos y van en dirección opuesta de la evolución del niño.
- La **disfunción cerebral** en el niño tiende a expresarse en un fallo en adquirir nuevas habilidades cognitivas y capacidades conductuales en tanto que el adulto con daño cerebral muestra un deterioro en capacidades ya aprendidas.
- Entre las **lesiones cerebrales adultas** predominan las focales e intracerebrales causadas por accidentes cerebrovasculares, tumores intracerebrales y la destrucción penetrante en la cabeza. En los niños los tumores son menos frecuentes, los accidentes cerebrovasculares suelen deberse a malformaciones congénitas más que a constricción por arteriosclerosis. Y las lesiones cerradas de la cabeza predominan sobre las penetrantes. Los **trastornos cerebrales de los niños son más generalizados** que focales, no suelen permitir una localización anatómica precisa (Manga y Fournier, 1997).

En la evaluación neuropsicológica no es comparable el deterioro observado en las capacidades del adulto con el observado en las capacidades del niño. Ya que la naturaleza y el grado de déficit hacen referencia en adultos a las capacidades ejercidas en su estado pre-mórbido, es decir, a su competencia adquirida y ejercida en plenitud antes de producirse el daño cerebral. En cambio, al evaluar los efectos del daño cerebral en niños resulta más difícil establecer la competencia en estado pre-mórbido, debido a las exigencias propias de la organización del cerebro en desarrollo hasta los 12 años de edad. Es más difícil ver la naturaleza y grado del déficit en niños que en adultos porque ya es difícil por sí establecer en los niños el nivel esperado de competencia en las distintas habilidades cuando ocurre el daño cerebral. Además de la posible pérdida selectiva en sus habilidades pre-mórbidas, también reviste especial interés el modo y grado en que el daño cerebral afectará y desviará de su grupo normativo al paciente infantil en su futuro desarrollo y capacidad de aprendizaje (Manga y Fournier, 1997).

Las cuestiones más interesantes a las que se enfrenta la neuropsicología infantil al evaluar las **consecuencias comportamentales** del daño cerebral en el niño son (Manga y Fournier, 1997):

- 1) El **efecto del daño cerebral** sobre el **desarrollo posterior de las funciones neuropsicológicas**. La mayoría de los niños con lesión cerebral se ven afectados en ese desarrollo, desviándose progresivamente de los niños de su edad a medida que sigue avanzando el desarrollo neuropsicológico.
- 2) El **efecto del daño cerebral** sobre las **funciones pre-mórbidas o preexistentes**. Se pueden perder funciones que ya se poseían, tanto en el niño como en el adulto. La pérdida selectiva de funciones previamente adquiridas es más ostensible en los niños mayores y en los niños. En todo caso la pérdida puede ser muy llamativa y afectar a unas capacidades más que a otras. De ese modo, las capacidades conservadas en gran medida intactas permiten hacer inferencias sobre el desarrollo normal precedente.
- 3) La probabilidad de que el **deterioro sea selectivo** cuando el daño cerebral afecta al desarrollo posterior de funciones neuropsicológicas. Si el daño limita el potencial del niño para desarrollar funciones neuropsicológicas, lo más probable es que ese efecto tenga un carácter más bien general que selectivo.

1.2. OBJETIVOS DE LA NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL (Manga y Fournier, 1997):

1.2.1. Objetivo diagnóstico:

Es el más frecuente; se trata de niños con daño cerebral o disfunción neurológica conocidos para los que se intenta confirmar un diagnóstico. Se solicita en Inter-consulta un informe neuropsicológico complementario de la exploración neurológica. Partiendo de que toda evaluación neuropsicológica pretende obtener un perfil de capacidades, en dicho perfil aparecerán puntos débiles y puntos fuertes según las capacidades deterioradas y las conservadas intactas. Un determinado perfil, en el que ciertas capacidades neuropsicológicas (conductuales y cognitivas) se hallan selectivamente deterioradas, puede resultar compatible con la alteración neurológica detectada (Wright y Sharples, 2008). Si fuera así, la finalidad diagnóstica lograría confirmar en el plano comportamental y/o en el cognitivo el deterioro que se sigue de alteraciones del sistema nervioso ya detectadas mediante exploración neurológica y aplicación de técnicas electrofisiológicas (el EEG) o de neuroimagen (TAC, RMN, RMNf).

En este sentido la evaluación neuropsicológica es una aportación complementaria que el especialista en neurología pediátrica recaba del especialista en neuropsicología clínica infantil (Manga y Fournier, 1997).

1.2.2. Objetivo neuropsicológico

Se pretende descartar la alteración neurológica como la causa de trastornos cognitivos o comportamentales que impiden el normal progreso académico del niño, ya que existen disfunciones cerebrales no comprobadas en exámenes neurológicos habituales, las cuales pueden inferirse razonablemente desde el análisis de procesos superiores. Por ejemplo, la definición de dificultades de aprendizaje ilustra cómo se puede sospechar de la existencia de una disfunción del sistema nervioso, sin que haya alteración neural conocida como base de una dificultad de aprendizaje. Los trastornos de conducta se asocian a veces con dificultades específicas de aprendizaje, o con déficit de atención. En este caso, es importante la utilidad de esta perspectiva neuropsicológica para los trastornos que afectan directamente al rendimiento escolar (como la dislexia o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La disfunción cerebral puede dar origen, directa o indirectamente, a manifestaciones psicopatológicas del niño. Una acusada impulsividad junto con desinhibición social en los casos de daño en el lóbulo frontal, o episodios de agresividad en casos de epilepsia del lóbulo temporal, son algunas de las consecuencias directas de la disfunción cerebral. En otros casos, la disfunción cerebral puede dar origen a dificultades de aprendizaje que, a su vez, hacen que el niño se sienta frustrado y se niegue a ir al colegio; esta situación puede llevar a trastornos de conducta por inatención y actitud apática, o incluso de negativismo desafiante, siendo las manifestaciones psicopatológicas únicamente resultado indirecto de la disfunción cerebral (Manga y Fournier, 1997).

1.2.3. Objetivo educativo

Se basa en el interés de conocer el perfil neuropsicológico del niño para adecuar los planes y estrategias de intervención (educativa, psicológica y rehabilitadora) a las características propias de cada alumno e identificar las áreas en la que éste exhibe sus puntos fuertes o débiles particulares (Baron, 2004; Harrison y Hood, 2008). Lo que importa es obtener información específica respecto al funcionamiento neuropsicológico de un individuo en las áreas más determinantes para conseguir las metas deseadas a medida que avanza el desarrollo. Al evaluar así al niño, éste resulta comparado con sus iguales de edad en las capacidades o funciones

más decisivas para el aprovechamiento académico, sabiendo que en la base de esas capacidades ha tenido y está teniendo lugar el desarrollo particular de los sistemas funcionales del cerebro. Cada niño muestra una capacidad cognitiva o intelectual que, aunque sólo sea considerada globalmente, le hace diferente de otros muchos niños. Si se consideran las capacidades específicas, tanto cuantitativa como cualitativamente, el perfil neuropsicológico viene a ser un hallazgo único para cada niño estudiado (Manga y Fournier, 1997). La evaluación neuropsicológica de cada escolar resultará valiosa a la hora de encauzar el currículo individualizado de los alumnos, al margen de la finalidad propiamente diagnóstica (Harrison y Hood, 2008). Es decir, para este propósito o fin evaluador los niños no tienen por qué mostrar conductas ni rendimientos escolares atípicos; se trata sencillamente de conocer mejor sus posibilidades educativas y aprovecharlas en cada caso. Si existe, además algún tipo de déficit, sería una razón de más para considerar útil la evaluación neuropsicológica en el medio escolar (Manga y Fournier, 1997).

1.2.4. Objetivo investigador

La relación entre la neuropsicología clínica y la investigación puede dar lugar a comparar grupos de sujetos entre sí a perfiles neuropsicológicos característicos de algunos trastornos. Se podrían conocer los aspectos básicos de algunos trastornos del desarrollo, o bien su variabilidad en diferentes sujetos que los padecen. También pueden realizarse estudios longitudinales, que permiten comprobar si el pronóstico y el tratamiento han sido los adecuados; tal es el caso del estudio que nos ocupa en la presente Memoria de Tesis, donde se evalúa el efecto a largo plazo de una intervención nutricional en la vida precoz sobre el neurodesarrollo. En estos estudios se repite la evaluación neuropsicológica pasado un tiempo desde la evaluación anterior. Este procedimiento permite monitorizar el curso del desarrollo a partir de un examen inicial, realizado en virtud de las razones expuestas previamente. En algunos casos se comprobará si remiten los efectos agudos y graves de algún daño o enfermedad cerebral, o bien si las secuelas se muestran estables y el deterioro neuropsicológico va adquiriendo, carácter duradero o crónico, e incluso si el deterioro se agrava con el paso del tiempo. También se puede comprobar si la intervención terapéutica consigue los efectos deseados mejorando el rendimiento académico del alumno, o si resulta un obstáculo (ej. la acción de los fármacos antiepilépticos, efecto de intervenciones nutricionales, efecto de tóxicos químicos,...). El seguimiento neuropsicológico permitirá comprobar las variaciones que hayan tenido lugar, en un mismo sujeto y durante un período de tiempo no muy corto, en el rendimiento de sus

capacidades en cuanto comparado con el rendimiento anterior en idénticas tareas (Manga y Fournier, 1997; Baron, 2004).

Por tanto, generalmente los resultados de la evaluación neuropsicológica infantil se usan con fines de screening o cribaje, diagnósticos y prescriptivos. Los tests para cada uno de estos propósitos no son exclusivos y la evaluación infantil frecuentemente implica una variedad de test y procedimientos (Spreeen *et al.*, 1995a).

1.3. TIPOS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA (Spreeen *et al.*, 1995a):

1.3.1. Evaluación de cribaje o screening

El término cribaje o screening que se usa dentro de un contexto neuropsicológico, se refiere a la aplicación de los resultados de un procedimiento que designa a aquellos individuos que tienen necesidad de una evaluación para determinar si son positivos con respecto a una característica en cuestión. Por ejemplo, un test de screening en el campo de problemas de lectura, es diseñado para clasificar a aquellos sujetos que están en riesgo de padecer eventuales problemas de esta naturaleza. Característicamente, los tests de screening están compuestos de un número relativamente pequeño de ítems y procedimientos que pueden ser aplicados rutinariamente, eficientemente y económicamente a un gran número de individuos (Baron, 2004). El procedimiento debería dar como resultado una muy baja frecuencia de falsos negativos (*sujetos que poseen la enfermedad o problema en cuestión, o que tienen el riesgo de desarrollar una forma particular de ese problema, pero que aparecen libres de esas características en el test*). Se espera también que el número de falsos positivos (*aquellos sujetos que no tienen la enfermedad o no tienen el riesgo de desarrollarla pero que, sin embargo, el test dice que poseen estas características*) será algo más alto que el número de falsos negativos. Al mismo tiempo, la validez concurrente y predictiva del instrumento de screening en cuestión será juzgada principalmente en términos de intentar minimizar los falsos positivos y mantener los falsos negativos en un nivel cercano a cero (Spreeen *et al.*, 1995a).

1.3.2. Evaluación de diagnóstico

Uno de los fines de la evaluación neuropsicológica es el diagnóstico clínico entendido como el que se centra en la determinación de si un individuo particular exhibe síntomas de daño cerebral o en determinar los signos de un tipo particular de condición neuropsicológica. Por tanto, el diagnóstico debería estar caracterizado por una comparación entre los síntomas y signos que muestra un niño y los síntomas y

signos que están asociados con varios síndromes neuropsicológicos (Wright y Sharples, 2008).

La mayoría de los tests de evaluación infantil son test diagnósticos que proveen información detallada sobre el estado de desarrollo del niño. Los test de diagnóstico hacen referencia a la norma y pueden proporcionar una serie de datos sobre un período de tiempo para vigilar el progreso del niño (Spreeen *et al.*, 1995a).

1.3.3. Evaluación prescriptiva

La evaluación prescriptiva proporciona una mejor comprensión de las habilidades del niño para planificar el tratamiento. Esto generalmente se obtiene a través del uso de una evaluación basada en criterios que proporciona información sobre cómo el niño ejecuta una serie de actividades sin que haya comparación con un grupo normativo. Los tests se basan en una teoría unificada de desarrollo y proporcionan un marco para la intervención de programas. La evaluación prescriptiva proporciona evaluación de las habilidades cognitivas del niño. Entre las medidas directas de habilidad cognitiva en la infancia se encuentra la habilidad para procesar la información auditiva y visual. La habilidad para habituarse o deshabituarse a un conjunto específico de eventos visuales o auditivos es una función de la capacidad para la memoria de eventos y la percepción del cambio. Estas funciones están relacionadas con la inteligencia y pueden ser más predictivas de la capacidad intelectual posterior (Spreeen *et al.*, 1995a).

1.4. PROCESO EVALUADOR Y EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

El proceso de evaluación engloba la exploración, el diagnóstico y el plan de acción terapéutica. La exploración conducirá al diagnóstico, y éste guiará el plan de acción. Por referencia al modelo de organización del cerebro en desarrollo, los hallazgos obtenidos en la exploración tendrán una significación diagnóstica propia de la edad del niño y no derivada de la neuropsicología del adulto. Aunque es innegable el valor que para los niños tiene la neuropsicología de adultos, también es cierto que no aporta la suficiente base para entender las propiedades distintivas del cerebro en desarrollo ni, por ello, para realizar el juicio diagnóstico más adecuado. Los elementos esenciales de la exploración neuropsicológica de niños en edad escolar son: la historia clínica o anamnesis, la observación y la aplicación de pruebas (Manga y Fournier, 1997).

La *historia clínica* del niño es indispensable para poder interpretar en ese marco contextual los datos obtenidos por la observación y la aplicación de pruebas. A su vez, la historia o anamnesis constituye por sí misma un importante cuerpo de datos neuropsicológicos. Los antecedentes personales, familiares y educativos se deben de registrar, si son relevantes para el diagnóstico. Los datos proceden de la entrevista del neuropsicólogo con los padres y en su caso con el propio niño si su edad y capacidad lo permiten. También se recaban informes previos de otros especialistas médicos o del ámbito educativo. También son interesantes las referencias a los hitos del desarrollo en los que el niño se haya apartado del curso que normalmente siguen los de su misma edad.

La *observación* puede aportar muchos datos sobre un conjunto de comportamientos útiles para el diagnóstico. Por observación directa, se obtiene información valiosa a lo largo de toda la exploración sobre la apariencia, colaboración en interacción del niño con sus padres y con el propio examinador.

A través de *entrevistas o escalas de calificación* (cuestionarios) se obtiene información indirecta sobre el comportamiento habitual del niño en contextos no clínicos. Así como también los padres y profesores aportan información complementaria. Para contrarrestar la interpretación subjetiva que los informantes suelen hacer de las conductas de los niños en las entrevistas, y ante la dificultad de obtener descripciones objetivas, los métodos indirectos que nos aportan información complementaria son las escalas de calificación tipificadas que permiten comparar diversos comportamientos del niño con los exhibidos por la población infantil general de igual edad.

Los principales tipos de conducta en los que se centra la observación pertenecen a estos campos (Manga y Fournier, 1997):

- Cognitivo-lingüístico: sobre capacidades específicas observadas en atención, lenguaje y competencias intelectivas.
- Socioemocional: problemas de relación interpersonal, de adaptación, de estabilidad emocional.
- Sensomotricidad: deficiencias sensoriales, exceso de movilidad o de actividad, torpezas motoras.

1.5. ÁREAS Y FUNCIONES A EVALUAR EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN NIÑOS.

Las áreas más importantes a la hora de evaluar el funcionamiento neuropsicológico en niños son aquellas áreas en las que un déficit resulte clínicamente significativo e interpretable, lo que puede ocurrir cuando la alteración sea muy selectiva o bien cuando haya más trastornos relacionados. Se trata de saber qué capacidades se hallan afectadas de forma más selectiva en cada área o, qué síndromes (conjunto de síntomas) pueden darse en virtud del fallo de algún factor común subyacente. La tarea de cualificación de los síndromes, buscando el factor común subyacente que se halla alterado, es en los niños más difícil que en los adultos debido a que se alteran sistemas funcionales que aún no han alcanzado la madurez por hallarse en proceso de formación, a veces incluso en etapas muy tempranas de ese proceso (Manga y Fournier, 1997).

Son cuatro las **áreas** que se consideran indispensables en la evaluación neuropsicológica de niños: **la motricidad, percepción, lenguaje y memoria** (Manga y Fournier, 1997). Para estas áreas, la exploración mediante los tests de inteligencia de Wechsler (WPPSI, WISC o WISC-R) resulta incompleta desde la perspectiva neuropsicológica porque no aporta evaluación directa de capacidades específicas motoras ni sensoriales, porque sólo evalúa parcialmente las capacidades lingüísticas y porque no evalúa la memoria con la profundidad necesaria. En las últimas décadas se ha llevado a cabo una extensa investigación y estandarización de instrumentos de evaluación neuropsicológica en niños, hasta el punto de que ya es posible un acercamiento a los aspectos comportamentales del funcionamiento cerebral infantil con la intención de integrar los hallazgos obtenidos en diferentes áreas. Desde este acercamiento integrador se recomienda una amplia selección de tests estandarizados para los aspectos más interesantes de las siguientes áreas (Manga y Fournier, 1997; Frampton, 2008):

Motricidad: Destreza manual, orientación derecha-izquierda, praxias orofaciales, control verbal de la motricidad, etc.

Percepción: Visual, auditiva y táctil o háptica.

Lenguaje: Capacidades receptivas y expresivas para el habla. Aspectos psicoeducativos o capacidad académicas en lectoescritura y en aritmética.

Memoria: Verbal y no verbal, a corto y largo plazo.

Además de las 4 áreas de exploración es importante evaluar la **habilidad cognitiva global** (Cognición global), particularmente para tener en cuenta diferencias entre las habilidades de razonamiento verbal y no verbal (Frampton, 2008).

Las **funciones** que deben ser evaluadas en toda exploración neuropsicológica son las siguientes (Pérez y Ramón, 2001):

1. **Retraso psicomotor:** retraso en las adquisiciones motoras y/o una incapacidad para utilizar el cuerpo en las interacciones con el ambiente. Se incluyen los siguientes conceptos: retraso psicomotor simple, retraso psicomotor grave, alteraciones en la motricidad (sincinesias, tics, distonías, descoordinación, desorganización y desequilibrio), alteraciones en la integración mental (esquema corporal, lateralización y orientación espacio-temporal) e hipermotilidad.
2. **Alteraciones perceptivas y sensoriales:** Trastornos de los sentidos visuales y auditivos.
3. **Alteraciones cognitivas y de procesos de pensamiento:** Incapacidad de elaboración cognitiva superior, entre los que se incluyen varios factores, como son los perceptivos, verbales, espaciales, numéricos, de memoria y de resolución de problemas.
4. **Trastornos del lenguaje y la comunicación:** Comprendidos en tres grandes bloques: comunicación del lenguaje (audiomudeces y mutismo), lenguaje de comprensión (afasias), lenguaje expresivo (trastornos de la articulación, retraso simple y tartamudeo).
5. **Alteraciones de los modos de relación y del comportamiento:** Alteración en la relación interpersonal determinada por el desarrollo neuromotor, físico y cognitivo y por las relaciones objetales.
6. **Alteraciones de las funciones básicas** (del sueño, alimentación y control de esfínteres).
7. **Alteraciones profundas del desarrollo psíquico:** neurosis, psicosis, autismo, etc.

1.6. INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA INFANTIL

Existen distintos instrumentos dependiendo de la edad del niño y de las distintas funciones que exploran. Por tanto, debe existir una adecuación de las diferentes pruebas o instrumentos a los distintos grados de desarrollo y de maduración

cerebral, para que se clarifiquen los posibles déficit detectables por la exploración neuropsicológica.

A grandes rasgos podemos hacer una división de la neuropsicología infantil que va desde el nacimiento hasta los 6 años de edad, en lo que podríamos llamar a este período de tiempo como el período preescolar del niño. Este período preescolar se puede dividir en dos etapas (García y Narbona, 1995):

- Desde el nacimiento hasta los tres primeros años.
- Desde los 3 hasta los 6 años.

1.6.1. Instrumentos de cribaje o screening hasta los 6 años:

Los instrumentos de screening son breves y fáciles de administrar. Las puntuaciones cuantitativas pueden ser usadas para determinar la necesidad de intervención. Entre los distintos tests de screening se encuentran (Spren *et al.*, 1995a):

- **Test de Apgar** (Apgar, 1953), es un instrumento rápido y fácil para describir el estado del recién nacido. Los recién nacidos pueden ser valorados a los 1, 3, 5 y 10 minutos después del nacimiento en 5 signos. Una puntuación de 0 a 2 sugiere una severa hipoxia o depresión, una puntuación de 3 a 6 sugiere moderada hipoxia o depresión y de 7 a 10 indica el estado de un bebé normal.
- **Brief Infant Neurobehavioral Optimality Scale** (Aylward *et al.*, 1985). Es una versión corta del examen neurológico de Prechtl. Evalúa la integridad del sistema nervioso central a los 12 meses, está basada en el tono muscular, los reflejos y la actividad espontánea.
- **Denver Developmental Screening Test (DDST)** (Frankenburg y Dodds, 1969), es el procedimiento de cribado o screening más utilizado en todo el mundo. Valora en niños de 2 semanas a 6 años y 4 meses, las áreas motora gruesa, motor-adaptativa, personal-social y lenguaje mediante 105 ítems. Este test ha sido revisado en numerosas ocasiones, siendo la versión más reciente la denominada **Denver II** (Frankenburg *et al.*, 1990). El **Denver II** es una versión reducida con sólo 39 ítems denominados clave, que economiza mucho el tiempo de evaluación y ha demostrado buenas propiedades psicométricas. Una de las ventajas del **DDST** y el **Denver II** es un registro de una página que proporciona los éxitos y fallos del niño, proporcionando un resumen de las habilidades del niño en una ojeada rápida.

El **Denver II** no es un test de diagnóstico, es un test de screening. El test tiene una *alta sensibilidad* (proporción de niños con problemas o retraso del desarrollo que identifica) y *baja especificidad* (proporción de niños sin problemas de desarrollo que son categorizados como normales). Aunque el Denver II realiza un excelente trabajo en identificar niños que están en un riesgo de retraso del desarrollo, la proporción de falsos positivos es alta. Por tanto, niños que tienen retrasos del desarrollo no se pierden, pero muchos niños que tienen un desarrollo dentro de los límites de la normalidad pueden ser identificados como sospechosos de tener retraso.

- **Minnesota Child Developmental Inventory (MCDI)** (Ireton y Thwing, 1974) es un instrumento estandarizado basado en los informes de los padres y que consiste en 320 afirmaciones que describen los comportamientos del desarrollo de los niños-as desde el nacimiento hasta los 6 años. El MCDI provee un perfil de desarrollo en 8 dominios. Otras medidas de screening se han derivado estas escalas incluyendo el **Preschool Developmental Inventory** (Ireton, 1984) para niños de 3 a 6 años y el **Early Childhood Developmental Inventory** (Ireton, 1988) para niños de 1 a 3 años.

1.6.2. Instrumentos de evaluación neuropsicológica hasta los 3 años (García y Narbona, 1995):

- **Inventario de Desarrollo de Gesell Revisado** (Knobloch *et al.*, 1980). Evalúa las conductas motrices, adaptativas-manipulativas, de lenguaje y las reacciones sociales esperables del niño desde la primera semana hasta los 36 meses.

- **Escala de Desarrollo Infantil Brunet-Lézine** (Brunet y Lézine, 1980), es aplicable de 1-30 meses pero contiene pruebas complementarias para niños de 3 a 6 años. Proporciona la edad de desarrollo en las áreas: motriz, manipulativa, verbal y socio-adaptativa y en función de ello estima un Cociente de Desarrollo Global.

- **Evaluación del desarrollo neuromotor basada en la calidad de los Movimientos Generales (MG)** (Hadders-Algra *et al.*, 2004). Esta evaluación está basada en la observación de la motilidad espontánea de fetos y niños prematuros y a término. Los MG son movimientos del feto y del recién nacido que implican todas las partes del cuerpo hasta los 4 primeros meses de edad. A partir de esta edad desaparecen cuando emerge la actividad dirigida a objetivos, es decir, cuando el

niño se implica más en una actividad motora voluntaria. Por tanto, la evaluación de los MG es un método no invasivo para evaluar la integridad del sistema nervioso central. La calidad de los MG se determinan por el grado de la variación y la complejidad del movimiento. Se distinguen 4 tipos de MG: MG normales y óptimos (abundante variación, complejidad y fluidez de movimientos), MG normales pero no óptimos (variación y complejidad suficientes pero no existe fluidez de movimientos), MG medianamente anormales (variabilidad y complejidad insuficientes así como movimientos no fluidos) y por último MG definitivamente anormales (ausencia de movimientos variables, complejos y fluidos). Esta evaluación basada en la calidad los movimientos generales es un instrumento potente y fiable para la detección de las alteraciones de la complejidad del movimiento y un buen indicador del estado neurológico del bebé.

- **Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI) (Bayley Scales of Infant Development; BSID)** (Bayley, 1969,1993, 2005). Estas escalas han sido diseñadas para proporcionar una triple base de evaluación del desarrollo del niño desde los dos primeros meses hasta los 30 meses de edad. Permiten la determinación de un índice de desarrollo mental y un índice de desarrollo psicomotor. Ofrece también la edad a la cual se adapta el rendimiento del niño, y da el intervalo de tiempo y la edad media en que suele aparecer cada conducta. Permiten la evaluación del desarrollo mental y psicomotor en edad temprana. La prueba consta de 3 escalas diferenciadas: *escala mental* (aprecia aspectos relacionados con el desarrollo cognitivo y la capacidad de comunicación), *escala de psicomotricidad* (evalúa el grado de coordinación corporal y habilidades motrices finas en dedos y manos) y el *registro del comportamiento* (analiza la naturaleza de las orientaciones sociales y objetivas hacia el entorno expresadas en actitudes, intereses, emociones, energía, actividad y tendencias de aproximación o evitación de los estímulos). Las tres partes se consideran complementarias, proporcionando cada una de ellas una contribución propia a la evaluación clínica. El rango medio (84-116) para el desarrollo mental y psicomotor es definido con una puntuación media de 100 y una desviación típica de 16. Una puntuación de menos de 68 está en el rango clínico para ser considerado retraso cognitivo o motor.

La segunda edición del test; **EBDI-II** (1993) que es una revisión del test original de la autora, que incorpora nuevos ítems, que fueron validados en 3 pruebas sucesivas. Esta revisión no está traducida ni adaptada a la población española. Su utilidad es la de objetivar los retrasos del desarrollo y planificar estrategias de

intervención. Evalúa al niño desde el primer mes hasta los 42 meses. Además, puede aplicarse a niños prematuros, autistas y con retraso mental.

Consta de tres áreas: la **mental**, de la que deriva el IDM, la **motora** (IDP) y la del **comportamiento**. El rango normal es de 85-115 (1 DS=15). El retraso suele considerarse si el niño puntúa menos de 70. Esta versión ha sido validada en prematuros. El **EBDI-II** es muy útil como predictor de futuras habilidades intelectuales en niños muy jóvenes con habilidades por debajo o significativamente debajo de una inteligencia normal. El principal propósito del test es diagnosticar retrasos en el desarrollo del niño y planificar estrategias de intervención.

La tercera edición del test; **EBDI-III** (2005) es una revisión de las EBDI-II. Esta revisión tampoco está traducida ni adaptada a la población española. Como sus ediciones anteriores las EBDI-III son un instrumento diseñado para evaluar el desarrollo de los niños desde el primer mes hasta los 42 meses de edad a través de 5 áreas o dominios del desarrollo: **cognitiva, motora, lenguaje, socioemocional y comportamental**. Constan de 5 escalas: escala cognitiva, escala del lenguaje que evalúa los aspectos receptivos y expresivos del lenguaje, escala motora que evalúa el desarrollo motor grueso y fino, la escala socioemocional y la escala del comportamiento. Estas dos últimas son rellenadas por los padres. Los principales propósitos de las **EBDI-III** son identificar posibles retrasos en el desarrollo, informar sobre las fortalezas y debilidades en áreas específicas del desarrollo y planificar estrategias de intervención. Los principales beneficios de esta versión es que proporciona una evaluación más completa, mejores materiales e información de los padres sobre el comportamiento del niño.

Las **EBDI-I** se describirán posteriormente con más detalle ya que han sido uno de los instrumentos de evaluación utilizados para realizar la presente investigación.

- **Bayley Infant Neurodevelopmental Screene (BINS)** (Aylawrd, 1995). Es un examen del desarrollo neuropsicológico de los niños de 3 a 24 meses de edad. Evalúa las funciones neurológicas, receptivas y expresivas, el procesamiento y la actividad mental. Incluye ítems que han sido extraídos de test que ya existen y requiere aproximadamente unos 10 minutos en su administración. Comparaciones iniciales con otras medidas de desarrollo del niño sugiere que el BINS tiene una alta sensibilidad para reconocer a niños que tienen retrasos en el desarrollo.

- **Escala para la evaluación del comportamiento neonatal (NBAS)** (Brazelton, 1984), es una escala para el comportamiento neonatal que valora también aspectos de la conducta interactiva, de la respuesta a estímulos ambientales, la labilidad de estados en el recién nacido, habituación, orientación, ejecución motora, reflejos anormales, regulación autonómica, etc. La administración de esta escala se limita al primer mes de vida.

- **Inventario de Desarrollo de Battelle (BDI)** (Newborg *et al.*, 1996). Evalúa las habilidades fundamentales del niño en las distintas áreas del desarrollo concretamente evalúa el desarrollo del niño en 5 áreas (cognitiva, comunicativa, motora, personal-social y de adaptación) y diagnóstico de las posibles deficiencias y retrasos en dichas áreas. El inventario va desde el nacimiento hasta los 8 años e incluye una evaluación y observación estructurada. Se ha convertido en un instrumento muy popular porque señala las áreas de desarrollo que requieren una evaluación e incluye adaptaciones estandarizadas para niños con dificultades y un test de screening que requiere de 10 a 30 minutos. Puede aplicarse en su forma completa o abreviada.

- **Clinical Adaptive Test (CAT) / Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale (CLAMS)** (Capute y Accardo, 1996), es un test de screening, del lenguaje, de habilidades para resolver problemas y habilidades visomotoras para niños hasta los 36 meses de edad. Se ha encontrado que el test tiene un porcentaje variable de sensibilidad del 5 al 67 % y un alto porcentaje de especificidad del 95 al 100 %. El CAT/CLAMS puede perder niños que tienen problemas de desarrollo pero es muy poco probable que identifique un niño normal como un niño con problemas de desarrollo.

- **Escala Ritvo** (García-Sánchez, 1984), evalúa detalladamente las funciones preverbales y verbales en edades de 6-48 meses. Los items se valoran en función de la información aportada por los padres y de la que se recoge directamente de la conducta del niño. Permite obtener una “edad lingüística comprensiva” y una “edad lingüística expresiva” que valoran los distintos aspectos de lenguaje, incluyendo los pragmáticos, y además permite elaborar un detallado perfil cualitativo que sirve para organizar la eventual estrategia de intervención. En conjunto, los resultados correlacionan altamente con el índice de desarrollo mental extraído a través de las escalas de Bayley y Brunet-Lézine y, aunque su autor concibió este instrumento

inicialmente para aplicarlo a niños autistas, encontramos que su utilidad se extiende a cualquier tipo de trastorno temprano del lenguaje.

1.6.3. Instrumentos de evaluación de 3 a 6 años

Siempre es necesario conocer el **nivel intelectual global** o coeficiente intelectual (CI) del niño. La prevalencia de la deficiencia mental según los estudios de los últimos 10 años es de 10 por mil habitantes, de ellos entre 5 y 8 por mil pertenecería al rango de la deficiencia ligera (CI 69-50) y entre 3 y 5 por mil presenta deficiencia grave (CI<50, agrupándose aquí los deficientes moderados, severos y profundos). Diferentes instrumentos para evaluar el nivel intelectual global del niño son (García y Narbona, 1995):

-Test de la figura humana de Goodenough (Goodenough y Harris, 1991). Se trata de una prueba no verbal, de fácil aplicación y bien aceptada por los sujetos. El test consiste en realizar tres dibujos, de un hombre, una mujer y de sí mismo, representando el cuerpo entero. Aporta información sobre la precisión de la observación y el desarrollo del pensamiento conceptual. Esta prueba tiene una correlación alta con factores de razonamiento, aptitud espacial y precisión perceptiva. La edad de aplicación es de 3 a 15 años y el tiempo es de 10-20 minutos.

-Test del esquema corporal (Daurat-Hmeljak, 1980). Es un instrumento de evaluación de los aspectos cognitivos del esquema corporal. Es de aplicación individual y con un tiempo necesario de 20 a 30 minutos. La edad de aplicación es de 4 a 11 años. Evalúa el nivel de conocimiento sobre las relaciones entre las partes del propio cuerpo. Consta de una prueba de frente y otra de perfil, aplicable a distintas edades. La de frente es desde los 4 a 8 años y la de perfil de 6 a 11 años. Para aplicar ambas pruebas se usan técnicas de evocación, construcción y reproducción.

-WPPSI o Escala de Inteligencia para Preescolar y Primaria (Wechsler, 1996), aplicable en niños de 4 años a 6 años y 6 meses. Tiempo de aplicación: Variable entre 60 y 90 minutos. Evalúa los aspectos cualitativos y cuantitativos de la inteligencia general, que está formada por dos escalas: verbal y manipulativa. Informa del nivel intelectual general y de los eventuales déficits relativos a las subpruebas verbales (Información, Comprensión, Aritmética, Semejanzas, Vocabulario y como complemento Dígitos) o manipulativas (Figuras incompletas,

Casa de animales, Cubos, Dibujo geométrico, Laberintos). Utiliza las mismas subpruebas que en el WISC (para niños de 6-15 años) en los subtest verbales, y en la vertiente manipulativa el WPPSI sustituye las historietas por la Casa de animales, el Rompecabezas por el Dibujo geométrico y las Claves por los Laberintos.

- **Escala de Inteligencia Stanford-Binet**, revisión de Terman y Merrill (1976). Se suele utilizar para medir la inteligencia (CI.) a niños desde los 2 años a la edad adulta (aunque su máxima aplicación es hasta los 14 años) mediante pruebas manipulativas, de designación, denominación, definición, repetición de cifras y frases, copia de figuras y comprensión de analogías, absurdos, opuestos, refranes así como planeamiento de búsquedas, orientación, etc. La prueba tiene un fuerte componente verbal en todos los niveles. El tiempo de aplicación es de 30 y 45 minutos en niños y hasta una hora y media en adultos.

- **MSCA: Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad** (McCarthy, 1972) para niños de 2,5 a 8,5 años. El tiempo de aplicación es de 1 hora. Consta de 18 test y proporcionan información sobre 6 subescalas: verbal, perceptivo-manipulativa, numérica, memoria, motricidad y general cognitiva. Ésta última permite obtener un "índice general cognitivo" que correlaciona altamente con el CI de las escalas WPPSI y Standford-Binet y los siguientes índices específicos: "índice verbal" mediante las pruebas de Memoria pictórica, *Vocabulario*, Memoria Verbal, Fluencia Verbal y Opuestos; "índice perceptivo-manipulativo" con los subtests de *Construcción con cubos*, *Rompecabezas*, *Secuencia de Golpeo*, *Orientación derecha-izquierda*, *Copia de dibujos*, *Dibujo de un niño* y *Formación de conceptos*; "índice numérico" con las pruebas de *Cálculo*, *Memoria numérica* y *Recuento y distribución*; "índice de memoria" con la *Memoria pictórica*, *Secuencia de Golpeo*, *Memoria verbal* y *memoria numérica* e "índice de motricidad" mediante la *Coordinación de brazos*, *Coordinación de piernas*, *Acción imitativa* y el *Dibujo de un niño*. Las pruebas en cursiva son especialmente útiles para una evaluación breve del desarrollo mental.

- **Escala de Madurez Mental de Columbia (CMMS)** (Burgemeister *et al.*, 1983) Evalúa la capacidad mental y la madurez intelectual. Es de aplicación individual y el tiempo de aplicación oscila entre 20 y 30 minutos. Es para edades de 4 hasta 11 años. Evalúa la capacidad mental y el grado de madurez intelectual preferentemente, en niños con deficiencias motoras, cerebrales o verbales,

apreciando también posibles perturbaciones del pensamiento conceptual. Está formada por 100 láminas que reproducen figuras geométricas, personas, animales, vegetales y objetos de la vida corriente, que son percibidos fácilmente por su tamaño y contorno. Se obtiene una puntuación en forma de Índice de Madurez.

- **Batería de Evaluación de Kaufman para niños K-ABC** (Kaufman y Kaufman, 1983). Es una medida de la inteligencia y el rendimiento en la población infantil. Es de aplicación individual. El tiempo de aplicación oscila entre los 35 y 85 minutos. La edad de aplicación es de 2,5 hasta 12,5 años. El K-ABC se ha estructurado en tres escalas que incluyen en total 16 subtest: 7 de ellos integran la Escala de Procesamiento simultáneo (ventana mágica, reconocimiento de caras, cierre gestáltico, triángulos, matrices análogas, memoria espacial y series de fotos), 3 de procesamiento secuencial (movimiento de manos, repetición de números y orden de palabras) y los 6 restantes son de Conocimiento (vocabulario expresivo, caras y lugares, aritmética, adivinanzas, lectura (decodificación y lectura/comprensión) y la escala no verbal. Posee, por tanto, una construcción que obedece al modelo de dicotomía: proceso secuencial-proceso simultáneo. Mediante 100 ítems explora estos dos tipos de procesos intelectuales y en ellos es muy escasa la carga cultural. Proporciona un Índice de Proceso Secuencial, un Índice de Proceso Simultáneo, un Índice de Proceso Mental Compuesto (resultante de los dos anteriores y asimilable al CI global del WISC, con una media en 100 y desviación típica de 15), un Índice de Logro-Habilidad y un Índice No Verbal.

En los niños con dificultades verbales predominantes o falta de habilidades manipulativas (paralíticos cerebrales), se podrá utilizar las escalas de inteligencia llamadas de **“factor G”** (general) de las que son clásicamente conocidas (García y Narbona, 1995):

- **Las Matrices Progresivas de Raven** (Raven, 1996) que ponen a prueba el razonamiento con datos visuales, es decir, el razonamiento no verbal. Es un test no verbal, donde el sujeto describe las piezas que faltan de una serie de láminas. Es por tanto, una medida de la aptitud general, de aplicación individual y colectiva. Consta de 2 escalas: La escala CPM Color, de 36 elementos y está adaptada al examen de niños de 4 a 9 años que proporciona información clínica sobre atención visual a detalles y patrones de reconocimiento. Y la Escala SPM General: Para niños a partir de 6 años a adultos.

- **La Escala Internacional Leiter de Desempeño Revisada (LIPS-R)** (Roid y Miller, 1997). Incluye 2 grupos de subtests: batería de visualización y razonamiento con 10 subtests de capacidad intelectual no verbal relacionados con la visualización, razonamiento y memoria espacial. Y otra batería de atención y memoria con 10 subtests de atención y función de memoria no verbal. La edad de aplicación es de 2 a 20 años. No tiene límite de tiempo de aplicación.

La evaluación del **lenguaje** deberá incluir el aspecto fonológico, articulatorio, morfo-sintáctico, semántico y pragmático o interactivo del lenguaje. Entre los tests que evalúan el lenguaje se encuentran (García y Narbona, 1995):

- **Test de vocabulario en imágenes Peabody** (Dunn, 1985). Valora la comprensión del vocabulario auditivo en su aspecto literal en niños de 2,5 años hasta los 16 años de edad. Ha sido diseñado para evaluar la recepción de vocabulario oral sencillo. Se compone de 150 ítems ordenados en función de su dificultad. Por ejemplo: se le presenta al niño una lámina con cuatro dibujos (un tenedor, una mesa, un perro y una muñeca) y se le pide que ponga el dedo en uno de ellos.

- **Desarrollo de la morfosintaxis en el niño (TSA)** (Aguado, 1989). Para edades de 3 a 7 años. Evalúa el uso receptivo de la sintaxis mediante unas láminas que ilustran oposiciones morfosintácticas de complejidad creciente (femenino-masculino, afirmación-negación, singular-plural, éste-ése, muchos-algunos, etc.) El niño debe asignar el dibujo que corresponde al enunciado que se le dice en la vertiente comprensiva, o repetir en diferido los enunciados señalando la ilustración a que corresponden.

- **PLON. Prueba de Lenguaje Oral Navarra** (Aguinaga *et al.*, 1991) para niños de 4,5 años hasta 6 años. Evalúa: 1) correcta pronunciación de fonemas en el contexto de palabras evocadas mediante presentación de dibujos; 2) la morfosintaxis mediante la repetición de frases y la expresión verbal espontánea ante láminas, así como la correcta utilización de formas pronominales, oraciones adverbiales de tiempo; 3) el aspecto semántico de contenido a través de la comprensión de órdenes, reconocimiento de contrarios y categorías; y 4) comprensión de metáforas, explicación de la orientación espacio-temporal de una historieta, ejercicios de comprensión verbal y tareas de planificación.

- **PSL-3. The Preschool Language Scale-3** (Zimmerman *et al.*, 1992). Es muy práctica y permite evaluar al niño desde el nacimiento hasta los 6 años. Permite evaluar los aspectos comprensivo y expresivo del lenguaje. Trae como anexos un screening para articulación y una hoja para el registro de una muestra de lenguaje espontáneo con su correspondiente guía de análisis.

- **Reynell developmental language scales** (Reynell, 1985). Es un test muy adecuado para el estudio del grado de desarrollo de lenguaje tanto expresivo como comprensivo en niños normales, niños con problemas de audición y niños con retraso mental. Evalúa tanto los aspectos formales como los de contenido semántico e incluso la comunicación pre-verbal de la esfera expresiva y comprensiva, en niños de 1 a 6 años. La vertiente comprensiva es explorada mediante la comprensión de órdenes de manipulación del material del test o mediante designación de lo que se pregunta. Y la expresiva a través de las evocaciones del niño ante preguntas sobre objetos, imágenes o situaciones concretas.

- **IPTA. El test de Aptitudes Psicolingüísticas de Illinois** (von Isser, 1980), adaptación española de Ballesteros (1986). Puede ser utilizado a partir de los 3 hasta los 10 años. Este test fue diseñado como instrumento de diagnóstico psicolingüístico y de intervención. Su estructura está basada en un modelo de procesamiento de la información que distingue tres dimensiones: los canales de comunicación (visomotor y auditivo-verbal); los procesos psicolingüísticos (comprensivo y expresivo) y los niveles de organización de complejidad creciente (automático-aprendido, representativo-simbólico). Cada uno de los subtest del IPTA evalúa las habilidades psicolingüísticas del niño a nivel representativo y a nivel automático. Los resultados de la prueba pueden expresarse en puntuaciones típicas, edad psicolingüística, que indica la edad cronológica correspondiente al rendimiento medio de los subtest, y cociente psicolingüístico que se obtendría a partir de la relación entre el índice psicolingüístico y la edad.

La evaluación de la **psicomotricidad** incluye el examen de la representación temporoespacial (integración viso-perceptiva y gnosis viso-espaciales, praxias viso-constructivas y visomotoras y ritmo); la coordinación estática y dinámica (control postural y equilibrio estático, equilibrio dinámico, motricidad fina y gruesa, movimientos simultáneos, velocidad, grafismo); la lateralización; el esquema corporal; la somatognosia y esterognosia; y finalmente examen del control de movimiento

(sincinesias acompañantes, movimientos en espejo, disritmias, etc). No obstante, en esta etapa preescolar existen todavía facetas de la psicomotricidad poco desarrolladas (coordinación, ritmo, somatognosia-esterognosia, grafismo). Es por ello que existen test que exploran “signos suaves o menores” de disfunción neuromotora. Es muy importante el seguimiento evolutivo del desarrollo de la psicomotricidad en un mismo paciente, ya que la correcta maduración perceptivo-motriz parece requisito necesario para la buena marcha de los aprendizajes escolares y cognitivos (García y Narbona, 1995).

Entre los tests que exploran signos menores de disfunción neurológica y motora se encuentran:

- **PANESS. Physical and Neurological Examination for Subtle Signs** (Denckla, 1985). Es para edades de 5-6 hasta 12 años. Valora la presencia de signos de disfunción sutiles o menores en la función motora gruesa y fina como: marcha, equilibrio, salto con un solo pie, coordinación dedo-nariz, mantenerse sobre un solo pie, saltar sobre un pie, andar de puntillas, movimientos repetitivos distales de los miembros, etc. La presencia aislada de alguno de estos signos neurológicos no es indicativa de ninguna anomalía. Cuando exceden de un determinado número pueden hacernos sospechar de una disfunción cerebral.

- **Evaluación neurológica y motora para la edad preescolar de Hempel** (Hempel, 1993). Es un instrumento de evaluación de la escuela de Neurología del Desarrollo de Groningen (Holanda). Esta escuela pone énfasis en la importancia de una evaluación neurológica estandarizada y que sea específica por edad y que permita detectar Disfunción Neurológica Menor (DNM). Es un método de evaluación diseñado para evaluar niños en edad preescolar, en concreto, para niños a partir de 18 meses hasta los 4 años de edad centrado en la evaluación del comportamiento motor espontáneo que tiene el niño en el contexto del examen neurológico. El tiempo aproximado de la evaluación es de 30-45 minutos. La evaluación de Hempel se centra en la observación de las funciones motoras en una situación estandarizada de juego libre. Pone énfasis en la variabilidad del comportamiento motor y en la habilidad para adaptar el comportamiento motor para realizar correctamente determinadas tareas específicas. Los hallazgos de la evaluación neuromotora de Hempel pueden ser clasificados de dos formas: La primera de ellas permite obtener una clasificación clínica y la segunda permite obtener puntuación de optimización neurológica (Hadders-Algra, 2005).

La **evaluación neurológica para niños en edad preescolar de Hempel** se describirá posteriormente con más detalle ya que ha sido uno de los instrumentos de evaluación utilizados para realizar la presente investigación.

- **Evaluación neurológica de Touwen** (Touwen, 1979). Es otro instrumento de evaluación de la escuela de Neurología del Desarrollo de Groningen (Holanda). Puede ser utilizado para la evaluación neurológica de niños en edad escolar, concretamente, puede ser utilizado desde los 4 hasta los 18 años de edad. La evaluación comienza con la evaluación del comportamiento motor en la posición de sentado. En esta parte el examen neurológico incluye la evaluación del tono muscular, fuerza muscular, rango de movimientos y reflejos. La siguiente parte del examen es en la posición de pie del niño. En esta parte se evalúa la coordinación y la habilidad manipulativa fina. Después le sigue la evaluación de las habilidades motoras gruesas y evaluación del niño en posición de tumbado decúbito supino. El examen concluye con un examen de la cabeza y de la función del nervio craneal. El examen permite clasificar a los niños con signos de disfunción neurológicos menores en términos de grupos o cluster de signos de disfunción. Estos grupos de disfunción consisten pues, en la presencia de un número de signos en un área específica de la función neurológica. Ejemplos de cluster de disfunción son las disfunciones en la regulación del tono muscular y desviaciones en la postura, actividad anormal en los reflejos, problemas de coordinación, problemas en la habilidad manipulativa fina, etc. (Hadders-Algra, 2005).

Algunos tests que evalúan otros aspectos de la psicomotricidad motor son:

- **MSCA: Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad** (McCarthy, 1972). Como hemos comentado anteriormente permite obtener un índice perceptivo-manipulativo que estudia las gnoso-praxias temporoespaciales y la lateralización mediante los subtests de Construcción con cubos, Rompecabezas, Copia de dibujos, Dibujo de un niño, Formación de conceptos (en fichas geométricas), Secuencia de Golpeo y Orientación derecha-izquierda. Y un índice de motricidad que investiga la coordinación estática y dinámica y el control del movimiento a través de la Coordinación de brazos, Coordinación de piernas y Acción imitativa.

- **Test Gestáltico Visomotor de Bender** (Bender, 1969). Evalúa la organización visomotora o visográfica. Es aplicable a partir de los 4 hasta los 16 años. Tiempo

de aplicación de 15-30 minutos. Es un examen de la figura visomotora. Está formado por 9 figuras geométricas que se reproducen con el modelo delante. Permite la exploración del desarrollo de la inteligencia infantil y el diagnóstico de los diversos síndromes clínicos de deficiencia mental, afasias, desórdenes cerebrales orgánicos, psicosis mayores, simulación de enfermedades, neurosis y psicosis.

- **Test de la Copia de la figura de Rey** (Rey, 1984). Es una prueba grafo-perceptiva que evalúa las gnosias espaciales y praxias constructivas en niños a partir de 4 años. Permite obtener información, a parte de la puntuación global, sobre las estrategias seguidas por el sujeto y las características cualitativas de los fallos cometidos (predominantemente agnósicos o apráxicos), también evalúa atención, memoria visual inmediata, esfuerzo de memorización y rapidez de funcionamiento mental.

- **Reversal Test o test de las figuras inversas** (Villegas, 1980). Es una prueba de aplicación individual y colectiva que mide la madurez en la lectoescritura. Intenta apreciar en el momento en que el niño aborda el aprendizaje de la lectura, si el niño posee la madurez requerida para este aprendizaje. Es un test de pronóstico o predicción del éxito en el aprendizaje de la lectura. Va dirigida a niños de 6 años en adelante, y su uso es escolar y clínico. La prueba consta de 84 cuadros. Cada uno de estos cuadros contiene 2 figuras (dibujos). El niño debe tachar con una cruz aquellos cuadros que contienen figuras (dibujos) que no son iguales.

- **Test de Desarrollo Psicomotriz de Ozeretsky** (Ozeretsky, 1982). Evalúa a niños de 4-16 años, aunque algunos ítems dan parámetros de normalidad a partir de los 2 años. Se trata de un examen básicamente motor que explora la coordinación estática de 2-16 años (sustentación y equilibrio sobre puntas, equilibrio unipodal, equilibrio sin control visual); la coordinación de miembros superiores de 2-16 años (coordinación bimanual, prensión, finura y precisión motriz fina); la coordinación dinámica general de 2-16 años (agilidad y saltado de línea, de altura, en cuclillas y a la pata coja); velocidad de 4-16 años (test del punteado) y finalmente movimientos simultáneos de 4-16 años y preferencia manual.

- **Escala de Evaluación de Psicomotricidad en Preescolar (EPP)** (De la Cruz y Mazaria, 1990). Edad de aplicación de 3 a 6 años y con un tiempo de duración de entre 20-30 minutos. Evalúa algunos aspectos importantes de la psicomotricidad

en niños como locomoción, equilibrio, coordinación de piernas, brazos y manos, esquema corporal, etc.

Además de todas las escalas anteriores existen los **test neuropsicológicos** para niños en edad preescolar como (Pérez y Ramón, 2001):

- **Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil; CUMANIN** (Portellano *et al.*, 2000). Se trata de una prueba de aplicación individual para niños entre 3 y 6 años, que ha sido baremada sobre una muestra de niños y niñas españoles, tras haber realizado un estudio piloto previo. Tiempo de aplicación es de unos 30-50 minutos. La ausencia de suficientes pruebas de evaluación neuropsicológica global que permitan prevenir posibles factores de riesgo neuropsicológico durante la etapa preescolar (escuela infantil), refuerza el interés del CUMANIN dentro del ámbito de la neuropsicología clínica infantil. Por tanto, es una prueba de "screening" del nivel de madurez neuropsicológica para niños. La prueba consta de 165 elementos agrupados en siete escalas: Psicomotricidad, Lenguaje, Estructuración Espacial, Memoria, Estructuración Rítmica, Atención y Lateralidad. Los análisis estadísticos realizados (análisis factorial, coeficiente alfa, etc.), confirman la validez interna de la prueba. Se presentan igualmente los resultados que obtienen en el CUMANIN tres colectivos de niños (con síndrome de Down, bajo peso al nacer y con rendimiento escolar deficiente), comparados con la población normal utilizada para baremar la prueba.

Entre las **Baterías de evaluación neuropsicológica** infantiles se encuentran los siguientes (Bauselas, 2008):

- **NEPSY** (Korkman, 1998). Concebida para un examen neurológico completo en niños de 3-12 años. Permite evaluar las funciones neuropsicológicas básicas como la atención, funciones ejecutivas, lenguaje, funciones sensorio-motoras, memoria y aprendizaje.

- **Batería de Evaluación Neuropsicológica Luria-Inicial** (Manga y Ramos, 2006). Estudia mediante diferente números de test cuatro dominios o funciones neuropsicológicas de nivel superior: motricidad y funciones ejecutivas: 5 tests, lenguaje oral o funciones lingüísticas: 5 tests, rapidez de procesamiento: 2 tests, memoria verbal y no verbal: 2 tests. Permite una exploración de la lateralidad humana que aporta información acerca de la capacidad estereognósica de los

hemisferios cerebrales. La edad de aplicación es de 4 a 6 años y el tiempo de aplicación es de aproximadamente 1 hora.

- **Reitan-Indiana Neuropsychological Test Battery** (Reitan y Wolfson, 1990). Es la versión infantil de la batería Halstead-Reitan, dirigida a niños de 5 a 8 años. Es una de las baterías de test neuropsicológicos más usados para detectar daño cerebral en niños. Permite evaluar diversos aspectos del funcionamiento puramente comportamental. Define la estructura de las aptitudes del niño en términos de puntos fuertes y débiles, obteniendo una gran cantidad de información sobre aspectos del funcionamiento: sensorial, aptitudes motoras, procesamiento auditivo, atención, aptitudes espaciales, memoria, aptitudes visoespaciales, procesamiento conceptual, procesamiento secuencial y funcionamiento lingüístico.

- **Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)** (Matute *et al.*, 2007). Batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Es de aplicación individual, el tiempo de aplicación es de 3 horas aproximadamente. Comprende la evaluación de 11 procesos neuropsicológicos: atención, habilidades constructivas, memoria (codificación y evocación diferida), percepción, lenguaje oral, lectura, escritura, aritmética, habilidades visoespaciales, habilidades conceptuales y funciones ejecutivas.

2. EFECTO DE LA NUTRICIÓN EN EL DESARROLLO COGNITIVO Y NEUROMOTOR

2.1. EL PAPEL DE LA NUTRICIÓN FETAL EN EL NEURODESARROLLO Y EN LA SALUD INFANTIL Y ADULTA

La alimentación saludable es una de las formas más importantes que tenemos a nuestro alcance para promover nuestra salud; nos aporta los nutrientes necesarios para sentirnos y funcionar bien, así como para reducir el riesgo de sufrir enfermedades crónicas. Los factores de origen de muchas enfermedades crónicas se acumulan en el organismo desde las primeras etapas de la vida, y todo lo que ocurre en las etapas embrionaria y fetal es de vital importancia. La exposición prenatal y postnatal a contaminantes ambientales puede conllevar determinadas alteraciones del desarrollo que se pueden manifestar tanto en el nacimiento (retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, problemas de crecimiento, prematuridad, alteraciones del

desarrollo neuroconductual, inmunológico y neurológico) como sobre la salud en etapas posteriores de la vida incluyendo morbilidad en la edad adulta por cáncer, asma y alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, alteraciones cognitivas o cáncer. De la misma forma la dieta y la nutrición durante la etapa fetal y primera infancia es fundamental para el correcto desarrollo infantil así como para la salud posterior. Es lo que se conoce como el **origen fetal de las enfermedades** (Barker, 1995; Lucas, 1998, 2005).

En los últimos años ha cobrado relevancia la hipótesis del “**origen fetal**” de enfermedades que pueden manifestarse en diferentes periodos de la vida postnatal (Barker, 1995). Esta hipótesis también llamada “*hipótesis de Barker*” en referencia a su autor propone que las alteraciones en la nutrición fetal provocan adaptaciones del desarrollo que pueden producir cambios permanentes en la estructura, fisiología o metabolismo, predisponiendo a enfermedades metabólicas, neuroconductuales y endocrinas en la vida adulta. El proceso mediante el cual un estímulo o insulto, en el período crítico o sensible de la vida fetal puede originar un efecto a largo plazo se determina “*programming*”. En términos evolutivos, este fenómeno viene a reflejar cómo la plasticidad o capacidad de adaptación durante el período fetal a condiciones intrauterinas adversas puede ser beneficiosa para la supervivencia a corto plazo, pero perjudicial para la salud en la vida postnatal (Godfrey y Barker, 2000). Las alteraciones en la nutrición materna durante el embarazo conllevan alteraciones en la nutrición fetal (desnutrición, restricción de un nutriente específico y sobrealimentación). Dichas alteraciones pueden producir cambios en el crecimiento y maduración de varios sistemas de órganos en la vida fetal que van a aumentar el riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta (De Boo y Harding, 2006). En relación con esto, se piensa por ejemplo, que las enfermedades coronarias pueden ser consecuencia de adaptaciones fetales bajo una condición de desnutrición que son beneficiosas para la supervivencia a corto plazo pero que podrían tener consecuencias sobre la salud en etapas posteriores de la vida (Barker, 2002). La malnutrición fetal y en las primeras etapas de la vida también tiene un gran impacto en la obesidad en la etapa adulta. La obesidad surge principalmente en las crías que presentan malnutrición durante las primeras etapas de la gestación y que presentan después una rápida ganancia de peso en las primeras etapas de la vida (Remacle *et al.*, 2004).

Existe una evidencia creciente de que la salud y el desarrollo en la etapa adulta de la vida están influenciados o “programados” por factores que operan durante la vida fetal y en la infancia. Mientras que el concepto general del “programming” o

programación se ha reconocido durante siglos, la evidencia de que la nutrición podría operar como un estímulo programador o insulto es más reciente (Fewtrell, 2007). Los trabajos pioneros de McCance (1962) ya demostraron en animales que la nutrición podría actuar durante períodos críticos en las primeras etapas de vida y esa actuación podría tener consecuencias a largo plazo. Por ejemplo, encontraron que las crías de ratas más pequeñas que fueron sobrealimentadas en la vida postnatal, desarrollaban un tamaño corporal mayor, es decir, estaban más obesas cuando eran adultas (McCance, 1962).

En la actualidad existe una evidencia aplastante de que la nutrición temprana en una gran variedad de especies animales, incluyendo los primates, puede influir en posteriores enfermedades cardiovasculares, incluyendo todos los componentes del síndrome metabólico, en el aprendizaje y comportamiento, en la función intestinal, salud ósea, función inmunitaria y longevidad (Symonds y Gardner, 2006). Hasta recientemente, la evidencia de la programación nutricional en sujetos humanos ha venido de grandes estudios históricos de observación que han mostrado asociaciones entre un peso pequeño en la vida temprana y el riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta (Barker, 1995, Frankel *et al.*, 1996; Barker y Clark, 1997; Eriksson *et al.*, 1999; Demmelmair *et al.*, 2006; Fewtrell, 2007). Estos estudios proporcionan medidas indirectas de nutrición infantil y materna. Más recientemente, la evidencia para la programación nutricional ha sido obtenida en estudios experimentales en sujetos humanos. Estos estudios han demostrado una relación causal entre nutrición en la infancia y efectos a largo plazo incluyendo la función cognitiva (Lucas *et al.*, 1998) y factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Singhal *et al.*, 2001).

Uno de los proyectos que intentan resolver todas estas cuestiones sobre el efecto del programming o programación de la nutrición en la vida temprana es el proyecto “**The EARly Nutrition programming –long-term Efficacy and Safety Trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research**” cuyo acrónimo es **EARNEST**. Este proyecto recibe financiación del 6º Programa Marco de Calidad y Seguridad Alimentos de la Unión Europea y el número del proyecto es FOOD-CT-2005-007036. Dicho proyecto es el marco en el que se encuadra la presente memoria de tesis. A continuación se van a detallar las características y objetivos del proyecto.

El proyecto **EARNEST** implica un equipo multidisciplinar de científicos de 50 instituciones de investigación diferentes a través de 16 países europeos (España entre

ellos); en este proyecto se investigan las consecuencias a largo plazo de la nutrición en la etapa temprana de la vida por la programación metabólica. Es decir, cómo las condiciones en la vida temprana (nutrición, ambiente intrauterino,..), ya sea en el útero o justo después del nacimiento, pueden afectar permanentemente al metabolismo y a la salud futura de la persona. El concepto de programación temprana de la nutrición hace referencia a que las diferencias en la experiencia nutricional en períodos críticos de la vida temprana (etapa prenatal y postnatal) pueden programar el desarrollo, el metabolismo y la salud futura de una persona. Como hemos comentado anteriormente este concepto ha sido bien establecido en estudios animales y además existe una gran cantidad de datos de estudios prospectivos de observación en personas que sugieren que tiene un efecto similar en los humanos (Fewtrell, 2007; Schmidt *et al.*, 2009).

El proyecto **EARNEST** consiste en 9 áreas temáticas de investigación, que a su vez se desglosan en numerosos proyectos. Los estudios bioquímicos, genéticos y de intervención nutricional se complementan con estudios sobre el impacto social y económico de la programación y mediante grupos de trabajo que fomentan la integración, comunicación, formación, etc. (Fewtrell, 2007).

El tema 1, “**Seguimiento de los ensayos de intervención nutricional en el embarazo y las primeras etapas de la vida**” comprende el seguimiento a largo plazo de niños que participaron en 19 ensayos de intervención nutricional aleatorizada y a doble ciego en el embarazo y en los primeros meses de vida, que pretenden analizar el efecto a largo plazo de la dieta durante etapas precoces de la vida sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular, obesidad, formación de hueso /metabolismo mineral óseo, el desarrollo cognitivo y el desarrollo del sistema inmune y sus patologías relacionadas. La presente memoria de tesis forma parte del área temática 1 del proyecto EARNEST, en el estudio llamado “**NUHEAL-follow-up**”.

El proyecto de seguimiento de los niños nacidos de la cohorte NUHEAL: “**Nutraceuticals for a healthier life:n-3 polyunsaturated fatty acids and 5-methyl-tetra-hydro-folate**” , obtenida a través del Proyecto Europeo NUHEAL del 5º Programa Marco (ref. nº QCKL1-CT-1999-00888), en el que se enmarca la presente Memoria de Tesis Doctoral, es uno de ellos. En este estudio la intervención nutricional se realizó mediante la suplementación de ácido docosahexaenoico (DHA 500 mg/día + EPA 150 mg) y/o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) (400 µg/día) a partir de la semana

20 de gestación hasta el momento del parto en tres países europeos con distinto nivel de ingesta de pescado, Alemania (medio), Hungría (bajo) y España (alto).

2.2. ALIMENTACIÓN SALUDABLE EN EL EMBARAZO Y PRIMERAS ETAPAS DE LA VIDA.

La dieta, tanto de la madre durante la gestación y la lactancia, como la del niño durante la primera infancia, constituye uno de los mecanismos fundamentales a través del cual el medio ambiente puede afectar el desarrollo fetal e infantil, desde una doble vertiente: ingesta de alimentos y agua como portadores de tóxicos ambientales y alérgenos; y dieta como vehículo de agentes protectores frente a los insultos ambientales, tal como ocurre en el caso de los nutrientes antioxidantes y los ácidos grasos poliinsaturados. Existe cada vez mayor evidencia sobre la influencia de la dieta durante el embarazo y los primeros años de vida en el desarrollo fetal e infantil y la salud posterior (Daniels *et al.*, 2004; Demmelmair *et al.*, 2006; Hibbeln *et al.*, 2007; Feinstein *et al.*, 2008; Wiles *et al.*, 2009). Por tanto, la alimentación de la embarazada y del niño durante las primeras etapas de la vida es esencial para el crecimiento y desarrollo durante la infancia y para prevenir enfermedades en la vida adulta. Hay que tener en cuenta que el desarrollo cerebral entre las semanas 32 y 40 de gestación es particularmente vulnerable a los estímulos nutricionales adversos (deficiencia o exceso de algún nutriente) debido a todos los procesos neurológicos que ocurren en este momento (incluyendo la formación de sinapsis y la mielinización) (Martínez, *et al.*, 1992). Así, diversos estudios han mostrado que una nutrición inadecuada en la vida temprana puede afectar a los últimos procesos del crecimiento cerebral y del desarrollo como el de proliferación celular, sinaptogénesis y mielinización (Wauben y Wainwright, 1999; Georgieff, 2007; Innis *et al.*, 2007a, 2008). Estos estudios han añadido una nueva dimensión a la teratología, contribuyendo a la creencia de que aspectos importantes del crecimiento del cerebro y el desarrollo, tales como la multiplicación celular, mielinización y sinaptogénesis (que ocurren después de que la organogénesis esté completa), son vulnerables a influencias tales como la nutrición (Wauben y Wainwright, 1999; Georgieff, 2007). Una nutrición insuficiente en etapas tempranas del desarrollo produce efectos como una estatura más baja, un cerebro más pequeño, y lo que es más importante una aparente capacidad mental más baja encontrada en adolescentes y adultos de las comunidades más pobres, que se ha relacionado con un crecimiento restringido en la vida temprana (Yusuf e Islam, 2002).

Todos los nutrientes son importantes para el crecimiento neuronal y el desarrollo cerebral, pero algunos parecen tener mayores efectos que otros en los circuitos cerebrales en desarrollo durante el último trimestre de gestación y las primeras etapas de vida neonatal. Entre los nutrientes que tienen mayores efectos se incluyen las proteínas, el hierro, yodo, zinc, selenio, cobre, vitaminas A, C y E y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) (Georgieff, 2007). Por tanto, cuando una mujer embarazada come bien, ayuda a garantizar que su bebé reciba todos los nutrientes necesarios para un desarrollo saludable. Una dieta apropiada incluye: alimentos proteicos (carne, pollo, pescado, legumbres, frutos secos), evitando aquellos que poseen altos contenidos en grasas saturadas; cereales (pan, pastas, arroz, cereales), procurando que parte de ellos sean integrales; lácteos (leche, queso, yogures); frutas y vegetales. El efecto de la deficiencia de un nutriente o de su suplementación en el desarrollo cerebral está en función de la necesidad de ese nutriente en unas vías metabólicas y en unos componentes estructurales específicos. Es decir, está en función de aquellas áreas cerebrales que se están desarrollando más rápidamente en un momento dado. Además procesos tales como la mielinización se aceleran durante la vida fetal y en las primeras etapas de vida postnatal y por tanto, son vulnerables a los déficits o a la suplementación de los nutrientes que favorecen estos procesos. Es importante tener en cuenta que un nutriente que promueve un desarrollo cerebral normal en un momento dado puede ser tóxico en otro momento del desarrollo. De la misma manera, un nutriente que promueve un desarrollo normal en una concentración puede ser tóxico en otra. Muchos nutrientes, incluyendo el hierro, se regulan dentro de un rango relativamente estrecho, donde una deficiencia o exceso induce a un desarrollo cerebral anormal (Georgieff, 2007). Es tal la influencia de la nutrición durante las etapas prenatal y postnatal sobre el desarrollo que nutrientes específicos pueden modificar el metabolismo de determinados neurotransmisores. Dichos neurotransmisores, son a su vez, reguladores endógenos de diferentes procesos del desarrollo (neurogénesis, migración y sinaptogénesis) que ocurren durante la vida fetal y en las primeras etapas de la vida postnatal (Wauben y Wainwright, 1999).

En los países desarrollados, aunque no de forma frecuente, pueden producirse problemas de malnutrición que pudieran comprometer la evolución favorable del embarazo, especialmente en colectivos marginales. Existen varios efectos de la malnutrición sobre el desarrollo cerebral en la vida fetal y neonatal. Desde un punto de vista neuronal se produce un número menor de neuronas, una reducción en la síntesis

de proteínas y por tanto, un tamaño cerebral reducido, estos cambios estructurales conllevan también una reducción del número de sinapsis y de dendritas. La corteza y el hipocampo parecen ser particularmente vulnerables a la malnutrición. Por ello, desde hace años se vienen realizando estudios en niños nacidos prematuramente y con retraso en el crecimiento, que han permitido identificar una serie de nutrientes cuyas deficiencias podrían producir alteraciones tanto en la madre como en el recién nacido (Georgieff, 2007). Así pues, nutrientes con una ingesta deficiente durante el embarazo podrían aumentar el riesgo de anomalías en el desarrollo fetal e infantil, sobre todo en presencia de otros factores predisponentes en la madre, tales como enfermedades previas, factores genéticos o exposiciones ambientales. De hecho, deficiencias en nutrientes como los ácidos grasos poliinsaturados y el ácido fólico se han implicado en el crecimiento intrauterino, en el desarrollo de la depresión postparto y en patologías infantiles como la alergia, el asma y trastornos del desarrollo neuroconductual (Ramón *et al.*, 2005; McNamara y Carlson, 2006; Hadders-Algra *et al.*, 2007; Krauss-Eschmann *et al.*, 2008; Golding *et al.*, 2009).

2.3. ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico o folato también conocido como vitamina B9 o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) es una vitamina hidrosoluble necesaria para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina. Se encuentra en las vísceras de animales, verduras de hojas verdes (espinacas y guisantes), legumbres, frutos secos y granos enteros, como las almendras y la levadura de cerveza. El ácido fólico es necesario para la producción y mantenimiento de nuevas células (Kamen, 1997). Esto es especialmente importante durante períodos de división y crecimiento celular rápido como en la infancia y el embarazo. El folato es necesario para la replicación del ADN (Wallace *et al.*, 2008) y está directamente implicado en los procesos epigenéticos de metilación de la cromatina del ADN y de las histonas (Fox y Stover, 2008). De hecho, la deficiencia de folato dificulta la síntesis y división celular, afectando principalmente a la médula ósea. Una deficiencia de ácido fólico puede ocurrir cuando las necesidades del nutriente están aumentadas, cuando la ingesta diaria de folato es inadecuada y cuando el cuerpo excreta más folato de lo habitual (pérdidas). La deficiencia de ácido fólico se manifiesta con diarreas, pérdida del apetito y pérdida de peso. El ácido fólico es muy importante para todas las mujeres en edad fértil. La ingesta adecuada de folato durante el período pre-concepcional, el tiempo justo antes y después de la concepción,

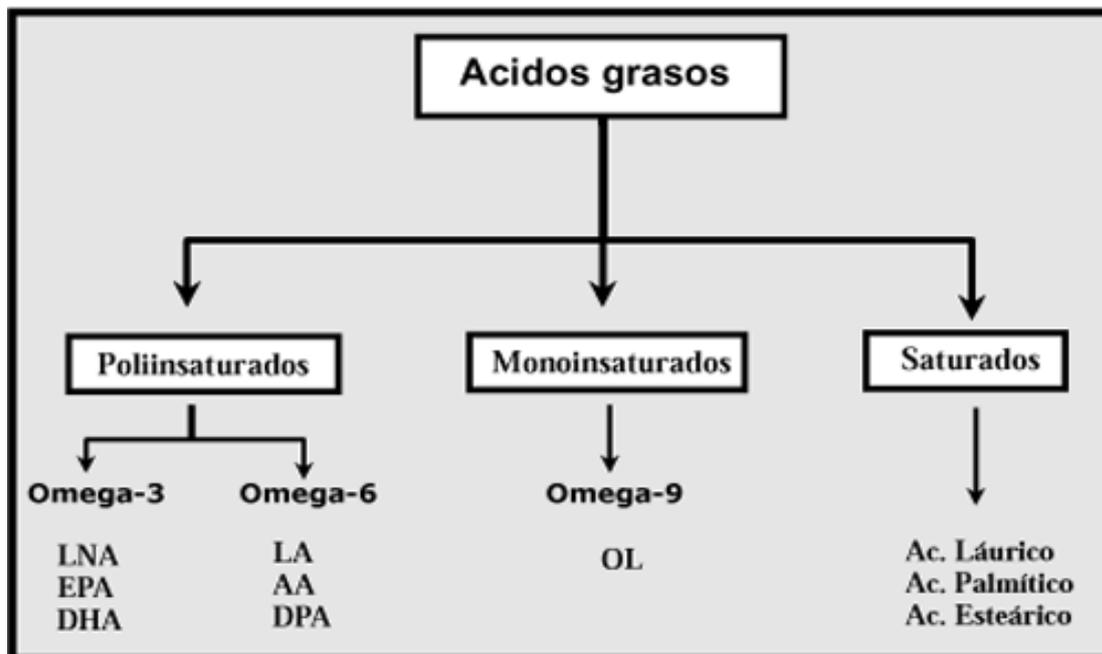
y durante el primer trimestre ayuda a proteger al bebé frente a diversas malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural (DTN) (Chen *et al.*, 2008). Los defectos del tubo neural resultan en una malformación del cerebro (anencefalia) y la columna vertebral (espina bífida) del bebé por mal cierre del tubo neural en los extremos cefálico y caudal respectivamente. Debido a que los DTN se originan durante el primer mes de embarazo (antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas) es importante que las mujeres tengan suficiente ácido fólico en su organismo antes de la concepción. El riesgo de padecer defectos del tubo neural se reduce significativamente cuando el suplemento de ácido fólico se toma como un complemento adicional de una dieta saludable antes y durante los primeros tres meses tras la concepción. El ácido fólico puede prevenir no sólo los DTN sino también deformaciones en la placenta que supondrían el aborto, y otros defectos congénitos como el labio leporino, la fisura palatina, ciertos defectos cardíacos y enfermedades cardiovasculares (Goh *et al.*, 2006; Molloy *et al.*, 2008, 2009; O'Neill, 2008). Las personas con homocisteína elevada en sangre corren mayor riesgo de contraer este tipo de enfermedades. La ingestión de ácido fólico disminuye las concentraciones de homocisteína (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Por ello, un déficit de ácido fólico durante el embarazo conlleva un aumento de los niveles en plasma de la homocisteína, dichos niveles están relacionados con la presencia de abortos y un aumento de nacimientos prematuros y de recién nacidos de bajo peso (Vollset *et al.*, 2000; Murphy *et al.*, 2004; Sram *et al.*, 2005). Entre otras funciones del ácido fólico está la prevención de algunos tipos de cáncer (van Guelpen, 2007). A pesar de que el ácido fólico puede encontrarse en determinados alimentos es difícil obtener la cantidad necesaria de esta vitamina sólo de la dieta. Por ello, toda mujer embarazada debería consumir un suplemento de al menos 400 microgramos de ácido fólico en su forma sintética diariamente (Wilson *et al.*, 2007; De Leo *et al.*, 2008, Molloy *et al.*, 2008).

2.4. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Los ácidos grasos (AG) son un tipo de lípidos que consisten en una cadena de átomos de carbono cuyo grado de saturación y longitud puede cambiar. Los AG pueden ser saturados (AGS) (sin dobles enlaces porque todas las posiciones de la cadena de carbonos son ocupadas con átomos de hidrógeno) y ácidos grasos insaturados (AGI). Éstos últimos, dependiendo del grado de insaturación que posean

se pueden clasificar como ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), en los que una posición de la cadena de átomos de carbono está insaturada; dos átomos de carbono adyacentes tienen cada uno de ellos la falta de un átomo de hidrógeno produciendo un doble enlace o ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), con dos o más dobles enlaces (Valenzuela y Nieto, 2001, 2003). (Figura 2).

Figura 2. Clasificación de los distintos tipos de ácidos grasos



Fuente: (Valenzuela y Nieto, 2001).

Respecto a la longitud de los AG son de cadena corta los que tienen un número de átomos de carbono comprendido entre 2 y 4 siendo éstos saturados y presentando una función energética para el organismo. Los de cadena media, entre 6 y 12 átomos de carbono son también saturados. Cuando están formados por entre 14 a 22 átomos de carbono se conocen como de cadena larga (CL) y pueden ser tanto saturados como insaturados. Cuando están formados de 24 a 26 átomos de carbono son conocidos como de cadena muy larga. Los AGPI-CL tienen funciones metabólicas y también estructurales (Valenzuela y Nieto, 2003).

Los AGS abundan en los animales terrestres y en el aceite de coco y palma. El exceso de AGS resulta nocivo para la salud (dañan el sistema cardiovascular, generan hipertensión, etc). Los AGMI predominan en el aceite de oliva y en el aceite de colza. Los AGPI se pueden dividir en dos familias: la familia omega-6 (ó n-6) y la familia

omega-3 (ó n-3). La letra omega hace referencia a la ubicación del primer doble enlace: en el tercer átomo de carbono (omega 3) o en el sexto (omega 6). La familia de AGPI n-6 deriva del ácido linoleico (18:2 n-6) y éste es, por tanto, precursor de la serie n-6. La familia de AGPI n-3 deriva del ácido α -linolénico (18:3 n-3) y por tanto, es precursor de la serie n-3. Tanto el ácido linoléico (LA) o también conocido como omega 6 como el ácido α -linolénico (ALA) o también llamado omega 3 son los denominados ácidos grasos esenciales (AGE), ya que no pueden ser sintetizados por el organismo y sólo pueden obtenerse a partir de la dieta (Sanders, 2000). Los AGE son necesarios para el funcionamiento normal de las células, los tejidos, las glándulas y los órganos para la salud y para la vida. Una vez en el cuerpo y a través del hígado estos AGE, se pueden convertir en otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL). El ácido linoleico (18:2 n-6) se metaboliza entre otros ácidos a ácido araquidónico (AA) (20:4 n-6) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3) da lugar al ácido eicosapentanoico (EPA) (20:5 n-3) y al ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 n-3) mediante la acción de elongasas y desaturasas (Nakamura y Nara, 2003). Todos estos ácidos grasos emplean las mismas rutas metabólicas y compiten por las mismas enzimas, por lo que un aumento de la ingesta de un precursor originaría un aumento de la formación de los AGPI de su serie (figura 3).

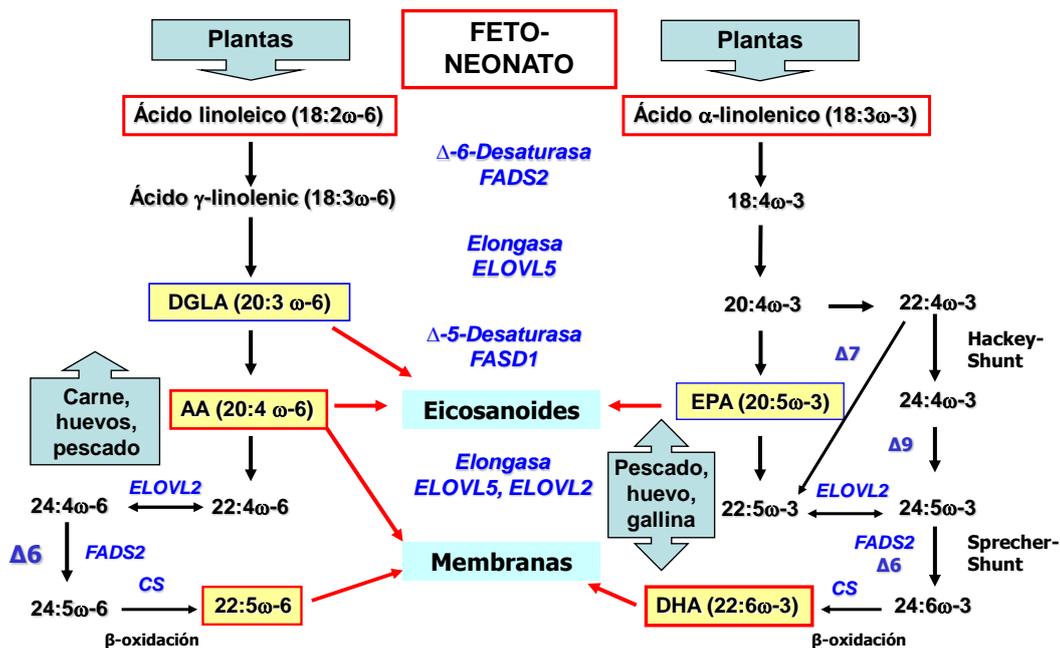


Figura 3. La figura muestra la vía de conversión del ácido α -linolénico hasta DHA y del ácido linoleico hasta AA. Las cadenas enzimáticas de elongación/desaturación son parte de ambas series de ácidos grasos, existiendo competición de sustratos por estas enzimas. Sin embargo, las concentraciones tisulares de $22:5\omega_6$ son normalmente bajas, pero muestran un incremento característico en respuesta a la deficiencia dietética de ω -3.

La actividad de la enzima Δ 6-desaturasa controla el metabolismo tanto de LA como de ALA hacia AGPI-CL. A nivel de la transformación de $22:5n-3$ a $22:6n-3$ (en la familia n-3) y $22:4n-6$ a $22:5n-6$ (en la familia n-6) se produce la máxima competición de dos AG de diferentes familias por la misma desaturasa. Por tanto, si aumentan los AG de la serie n-3 la cadena de reacciones enzimáticas de dicha familia se verá reforzada, mientras que la de la familia n-6 se inhibirá y viceversa. De acuerdo con esta teoría competitiva, un mayor aumento del índice n-3/n-6 producirá una inhibición relativa de la reacción $22:4n-6/22:5n-6$. Así, la competitividad en el empleo de los sistemas enzimáticos y desaturación y elongación depende de los niveles relativos de los ácidos grasos en la dieta. La Δ 6-desaturasa presenta una mayor afinidad para el ácido α -linolénico que para el linoleico (Brenner y Peluffo, 1966). La Δ 6-desaturasa aumenta su actividad con el grado de insaturación por lo que su actividad es menor para el linoleico que para el α -linolénico aunque ocurre que la abundancia del ácido linoleico en la dieta hace que los derivados de la serie n-6 estén en elevada proporción en la mayor parte de los tejidos. La Δ 6-desaturasa presenta un ritmo circadiano. La

actividad puede disminuir con la edad (Horrobin, 1981) y el ayuno y especialmente con la deficiencia de ácidos grasos esenciales, de proteínas y con la radiación ionizante (Brenner, 1981).

2.4.1. FUENTES DE LOS AGPI-CL PARA EL FETO, EL RECIÉN NACIDO Y EL LACTANTE

Las fuentes principales de los AGPI-CL son la dieta y la leche maternas (Marszalek y Lodish, 2005):

2.4.1.1. Dieta

El ácido linoleico (LA) (18:2 n-6) se encuentra principalmente en los frutos secos, verduras, frutas, las semillas (maíz y trigo) y en sus aceites (sésamo, girasol, cacahuete, calabaza, cártamo, maíz, soja, aceite de onagra y germen de trigo) (Bell *et al.*, 1997). Los ácidos grasos omega 6 proceden básicamente de todos los granos, sus aceites y de algunos vegetales. Los derivados más conocidos del LA u omega 6 incluyen el ácido γ -linolénico (GLA) (encontrado en aceite de onagra) el ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA) (encontrado en la leche materna) y el AA (se encuentra en la carne, huevos, pescado). El AA es el principal omega 6 del cerebro.

El ácido α -linolénico (ALA) (18:3 n-3) se encuentra sobre todo en el pescado azul, cártamo, nueces, soja, en las semillas de lino y de calabaza y en aceites de lino, linaza, colza y soja (Bell *et al.*, 1997). Los ácidos grasos omega 3 se encuentran en algunas plantas, algunos vegetales, también en el lino, semillas de calabaza, soja y nueces y en mayores cantidades en los peces grasos de aguas frías y profundas. Es decir, en algunos pescados como salmones, trucha, sardinas y caballa (Mataix y Gil, 2004). Los derivados más importantes del omega 3 son el EPA y el DHA, los cuáles son producidos por el cuerpo y se encuentran también en los peces de agua fría con alto contenido graso. Por ejemplo, la caballa tiene un total de 2,78 gramos de AGPI-CL de la serie n-3 por cada 100 gramos. Mientras que de DHA contiene 1,10 gramos por cada 100 gramos (Tabla 1).

Tabla 1. Perfil de ácidos grasos de la serie n-3 de pescados

ALIMENTO	TOTAL	18:3	18:4	20:5	22:5	22:6
Pescados blancos						
Bacalao	0,26	Tr	0	0,08	0,01	0,16
Eglefino	0,17	Tr	0	0,05	0,01	0,10
Platija	0,32	0	0,02	0,16	0,04	0,10
Pescados grasos						
Lamprea	0,64	0,12	0	0,19	0,14	0,15
Arenque	1,83	0,18	0,34	0,51	0,11	0,69
Arenque graso	3,52	0,24	0,53	1,15	0,10	1,34
Caballa	2,78	0,22	0,64	0,71	0,12	1,10
Sardina (<i>Pilchard</i>)	2,97	0,07	0,20	1,17	0,23	1,20
Salmón	1,85	0,08	0,22	0,55	0,14	0,86
Sardina	2,27	0,36	0,15	0,89	0	0,82
Sardineta	2,68	0,08	0,22	0,93	0,10	1,35
Trucha (arco iris)	1,32	0,06	0,06	0,23	0,09	0,83
Atún	1,22	0,74	0	0,06	0,04	0,27
Crustaceos y moluscos						
Cangrejo	1,10	0,02	0,05	0,47	0,08	0,45
Mejillón	0,68	0,02	0,05	0,41	0,02	0,16
Ostras	0,37	0,01	0,04	0,14	0,02	0,16
Langostinos	0,11	0	0	0,06	Tr	0,04
Calamar	0,45	0	0	0,13	0,01	0,29
Buccino	0,21	0	0	0,10	0,05	0,05
Litorina	0,23	0,06	0,03	0,10	0,02	0
Pulpo	1,01	0,30	-	-	0,20	-

Fuente: Mataix y Gil, 2004.

18:3n-3:ácido α -linolénico; 18:4n-3:ácido estaridónico; 20:5n-3:ácido eicosapentanoico (EPA); 22:5n-3:ácido docosapentanoico (DPA); 22:6n-3:ácido docosahexaenoico (DHA).

Es importante recordar que una diferencia grande entre los ácidos grasos omega 6 y omega 3 se debe a su disponibilidad en el mercado. Mientras que el omega 6 se tiene grandes fuentes de suministro, es fácil de conservar sin que se vuelva rancio a temperaturas normales, el omega 3 tiene menos fuentes de suministro, se descompone con facilidad y es en general más caro. Como resultado de lo anterior nos sobrecargamos con ácidos grasos omega 6, que están muy presentes en nuestra dieta. La proporción de AG n-6:n-3 en las dietas actuales ha variado desde una en la que existía cantidades equivalentes hasta una en que la proporción es de aproximadamente 10:1 a 25:1 (Simopoulos, 1991, 2002), pudiendo provocar una deficiencia de AGPI-CL de la serie n-3, como el DHA (Sinclair, 1981). Ya que el ALA se convierte tanto en EPA como en DHA, pero la capacidad para esta conversión es limitada, especialmente por como hemos comentado anteriormente, si se produce un

exceso de LA en la dieta, que junto a un consumo infrecuente de pescado va a provocar un déficit de AGPI de la serie n-3. Desde un punto de vista nutricional, el LA es mucho más abundante que el ALA, por lo cual el riesgo de déficit de DHA es mayor que el riesgo de déficit de AA. El DHA preformado puede ser obtenido a partir del consumo de productos de mar (pescado, mariscos, algas) ya que constituyen la principal fuente de AGPI-CL omega-3 preformados (Valenzuela y Nieto, 2003).

Los AGPI-CL son particularmente importantes durante el embarazo. Durante la gestación el aporte de AGPI-CL es realizado por la madre, ya que si bien el feto y el recién nacido tienen capacidad para formar AGPI-CL a partir de precursores, la velocidad de transformación (elongación y desaturación) del LA para formar AA y del ALA para formar DHA, parece no ser suficiente para proveer la cantidad de AGPI-CL requerida por el feto y el recién nacido (Uuay *et al.*, 2001). Por tanto, la actividad biosintética de elongación y de desaturación del hígado fetal es muy incipiente debido a la inmadurez fisiológica de este órgano. La placenta humana no tiene la capacidad para elongar y desaturar los AGPI precursores, sin embargo, es selectivamente permeable a los AGPI-CL de origen materno (Hanebutt *et al.*, 2008). Este aporte puede provenir de las reservas tisulares de AGPI-CL de la madre (principalmente de tejido adiposo), de la actividad biosintética (elongación y desaturación de precursores) y del aporte de AGPI esenciales o preformados (Valenzuela y Nieto, 2001). De esta forma, si la madre recibe una alimentación con un aporte adecuado de AGPI y con una relación omega-6/omega-3 adecuada, podrá aportar al feto a través del transporte placentario, y al recién nacido a través de la leche, el requerimiento de AGPI-CL (especialmente de DHA) necesario para un desarrollo normal del sistema nervioso. Sin embargo, hay situaciones que pueden alterar este aporte: una nutrición inadecuada, el consumo de grasas y aceites con alta proporción de omega-6 y muy bajo aporte de omega-3, embarazos muy frecuentes o en múltiparas, pueden disminuir considerablemente las reservas de AGPI-CL (Valenzuela y Nieto, 2003). Por lo cual es altamente recomendable la suplementación de la dieta de la madre con DHA (Larqué *et al.*, 2006; Koletzko *et al.*, 2008). Diferentes estudios han analizado durante los últimos años los posibles efectos de la ingesta de ácidos grasos esenciales y poliinsaturados, y en especial, del DHA durante el embarazo (Helland *et al.*, 2003; Cohen *et al.*, 2005; Innis, 2008; Innis y Friesen, 2008; Jacobson *et al.*, 2008). Aunque no hay duda sobre los beneficios para el desarrollo cognitivo y visual de una dieta rica en estos elementos, existe sin embargo controversia en cuanto a la ingesta de AGPI-CL omega-3, como el DHA procedentes del pescado. Si bien debe ser una parte

importante de la dieta para las mujeres embarazadas, ya que constituye una buena fuente de proteínas de alta calidad y AGPI-CL omega-3, es conocido que algunos pescados (por ejemplo, el pez espada y el tiburón) constituyen la principal fuente alimentaria de mercurio (Grandjean *et al.*, 2001). Por tanto, el pescado puede tener beneficios para la salud pero también contiene contaminantes que pueden conllevar riesgos para la salud como el mercurio. De ahí la dificultad de separar el papel beneficioso de los AGPI-CL sobre el desarrollo cognitivo y visual incorporados durante el embarazo del papel perjudicial de contaminantes neurotóxicos como el mercurio en el desarrollo neuroconductual. El cerebro del feto es particularmente sensible a los efectos neurotóxicos del mercurio. Estudios científicos han señalado que niveles maternos altos de mercurio en el parto están asociados con peores puntuaciones en test de desarrollo cognitivo durante los 3 primeros años de vida (Jedrychowski *et al.*, 2007; Oken *et al.*, 2008b). Pero la mayoría de la evidencia científica indica que los beneficios del consumo de pescado durante el embarazo superan a los riesgos (Mozzaffarian y Rimm, 2006; Oken *et al.*, 2008a; Oken y Bellinger, 2008). Aunque se hace necesario realizar algunas recomendaciones y guías sobre su ingesta en mujeres embarazadas y que están en un período de lactancia. Se recomienda una ingesta media de DHA de al menos 200 mg por día durante el embarazo y la lactancia. Esta ingesta recomendada de DHA se supliría consumiendo una o dos porciones de pescado a la semana, incluyendo pescado azul, que es una buena fuente de AGPI-CL n-3. Esta ingesta de pescado graso o azul, no excede la ingesta tolerable de contaminantes ambientales. La ingesta de pescado debe ser seleccionado de un amplio rango de especies sin una excesiva preferencia para los grandes pescados predadores, que probablemente están más contaminados con mercurio (Mozzaffarian y Rimm, 2006; Koletzko *et al.*, 2008).

2.4.1.2. Leche materna

Durante el último trimestre de gestación los AGPI-CL (AA y DHA) son transferidos mediante la dieta materna a través de la placenta de la madre llegando así hasta el feto. Durante el primer año de desarrollo postnatal, el AA y DHA se proporcionan al niño a través de la leche materna. La leche materna constituye la fuente principal de AA y DHA durante los primeros meses de la vida del niño. Además una considerable investigación ha mostrado que el contenido de DHA de la dieta materna es el determinante más importante de la cantidad de DHA en la leche

secretada, y por tanto, de la ingesta de DHA del bebé alimentado con leche materna. Por tanto, la cantidad de DHA en leche materna variará según la ingesta materna de DHA, siendo mayor esta cantidad en mujeres con una ingesta alta de DHA, fundamentalmente de pescado graso (Innis, 2004).

La leche materna, a su vez puede ser también portadora de contaminantes ambientales tales como el mercurio, arsénico, DDT, PCBs, dioxinas y plomo (Jensen *et al.*, 2005; Nickerson, 2006; Jorissen, 2007; Fångström *et al.*, 2008; Hui *et al.*, 2008; Mead, 2008). Las exposiciones a químicos antes del nacimiento han demostrado tener efectos adversos en el bebé, sin embargo, no hay evidencia de que los contaminantes habituales de la leche materna produzcan daño en el niño. Esto puede deberse a que el bebé sea menos susceptible a estas sustancias químicas que el feto, o bien al efecto protector que tiene la leche materna, fundamentalmente sobre el sistema nervioso e inmunitario (Fångström *et al.*, 2008; Mead, 2008). A pesar de ser una vía de transferencia de muchos compuestos químicos, la leche materna parece tener propiedades que favorecen un mejor desarrollo del niño. Sus beneficios a corto y largo plazo son cada vez más evidentes tales como un mejor desarrollo cognitivo (Ribas-Fitó *et al.*, 2007; Kramer *et al.*, 2008; Oken *et al.*, 2008a) y visual (Singhal *et al.*, 2007) y también parece tener un efecto protector a largo plazo contra la obesidad, diabetes tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del colón y el cáncer infantil (Bosnjak y Grguric, 2007). Por tanto, los beneficios de la lactancia materna superan los riesgos que conllevan los contaminantes que se encuentran en la leche materna (Nickerson, 2006; Goldman *et al.*, 2007; Mead, 2008). Diferentes estudios afirman que el contenido de algunos AGPI-CL presentes en la leche materna y ausentes en las leches de fórmula explicaría el mejor desarrollo de los niños amamantados de forma natural. De ahí que la lactancia se recomiende como el mejor método de alimentación para niños recién nacidos (Nickerson, 2006; Koletzko *et al.*, 2008; Mead, 2008).

2.4.2. FUNCIONES DE LOS AGPI-CL

Los ácidos grasos son componentes estructurales esenciales de todos los tejidos y son indispensables para la síntesis de las membranas celulares. Los lípidos comprenden el 60 % del peso seco del cerebro adulto, de los cuales aproximadamente el 85 % de ese porcentaje están en forma de AGPI-CL principalmente de DHA y el 40 % de AA (Wainwright, 2002; Sanhueza *et al.*, 2004). El sistema nervioso y también la retina son particularmente ricos en AGPI-CL. La importancia del DHA en la

estructura y función del cerebro es universalmente aceptada por la sola razón de que el DHA se encuentra altamente concentrado en este tejido. El AA es otro AGPI-CL en el que su participación en la estructura y función cerebral es también importante pero su aporte por parte de la dieta o durante el período gestacional (por parte de la madre) es mucho más alto y de mayor constancia. El AA es abundante en todos los tejidos, en cambio el DHA está principalmente concentrado en el tejido nervioso (neuronas y glías), visual (conos y bastoncitos de la retina) y reproductivo (esperma). Por esta razón numerosas investigaciones se han focalizado principalmente en el DHA, que está mucho menos disponible como hemos comentado anteriormente a partir de la dieta y cuya carencia parece ser crucial durante el período gestacional y durante la lactancia.

Las funciones principales de los AGPI-CL: DHA y AA son (Uuay *et al.*, 2001; Innis, 2007b; Hadders-Algra, 2008):

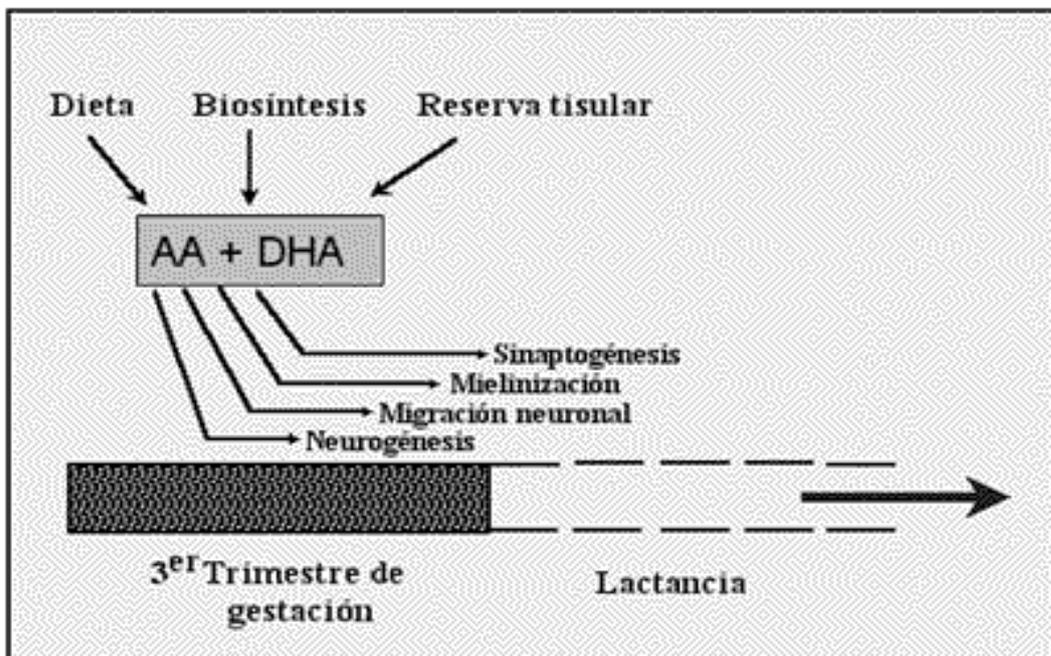
- 1) Formar parte de los fosfolípidos en las membranas celulares.
- 2) Actuar de precursores en la conversión enzimática de algunos AGPI en eicosanoides.
- 3) Intervenir en el transporte y oxidación del colesterol.
- 4) Reguladora de la expresión génica.

1) Formar parte de los fosfolípidos en las membranas celulares.

Como hemos comentado anteriormente los AGPI-CL (AA y DHA) se encuentran en grandes concentraciones en la corteza cerebral y en la retina y son fundamentales en la formación de la estructura y en la funcionalidad del sistema nervioso y visual de los humanos (Valenzuela y Nieto, 2003; Innis, 2007a). Se estima que una de las funciones más importantes de estos AGPI-CL es su papel como componentes estructurales de los fosfolípidos de las membranas celulares de los tejidos nerviosos. Los fosfolípidos son componentes esenciales de la matriz estructural de todas las células. El AA y el DHA modulan la permeabilidad y fluidez de las membranas, que viene regulada por la relación entre colesterol/fosfolípidos, el número de dobles enlaces de los AG de membrana y el tipo de fosfolípidos (Cooper, 1997). La composición de AG de los fosfolípidos de la membrana está determinada en parte por el contenido de AG omega 6 y omega 3 de la dieta. Es decir, la composición lipídica y la calidad de las membranas celulares puede variar en función del aporte de AG. Cuánta mayor sea su proporción en AG saturados mayor será la rigidez de la membrana. Y viceversa cuánta mayor proporción de insaturados tengan, mayor plasticidad de la membrana. Así que

cuanto más flexibles y elásticas necesiten ser las membranas, mayor será el requerimiento de ácidos grasos muy insaturados y de cadena larga. La fluidez de la membrana es fundamental para su función. En la formación del tejido nervioso, y particularmente del cerebro, la fluidez de las membranas es particularmente importante. Las etapas más críticas en la formación de la estructura del encéfalo ocurren durante el último trimestre de gestación en el humano y continúan hasta los dos años después del nacimiento. Este proceso morfogénico se caracteriza por sucesivas etapas de neurogénesis, migración neuronal, apoptosis selectiva, sinaptogénesis y mielinización. Estas etapas del desarrollo cerebral dan forma y funcionalidad al tejido cerebral de forma relativamente secuencial. Este proceso de desarrollo cerebral requiere de un extraordinario aporte de AGPI-CL, particularmente de AA y DHA (figura 4). Si este aporte de AGPI-CL durante el desarrollo prenatal y postnatal no es suficiente puede alterar la composición de los fosfolípidos de las membranas celulares y esto podría a su vez dañar la estructura y función de dichas neuronas y esto podría influir en los procesos de neurogénesis, migración, etc que a su vez podría conllevar un retraso o deterioro a largo plazo del desarrollo cognitivo y visual (Innis, 2007a, 2007b).

Figura 4. Participación de los AGPI-CL (AA y DHA) en el desarrollo del sistema nervioso central



Fuente: Valenzuela y Nieto, 2003.

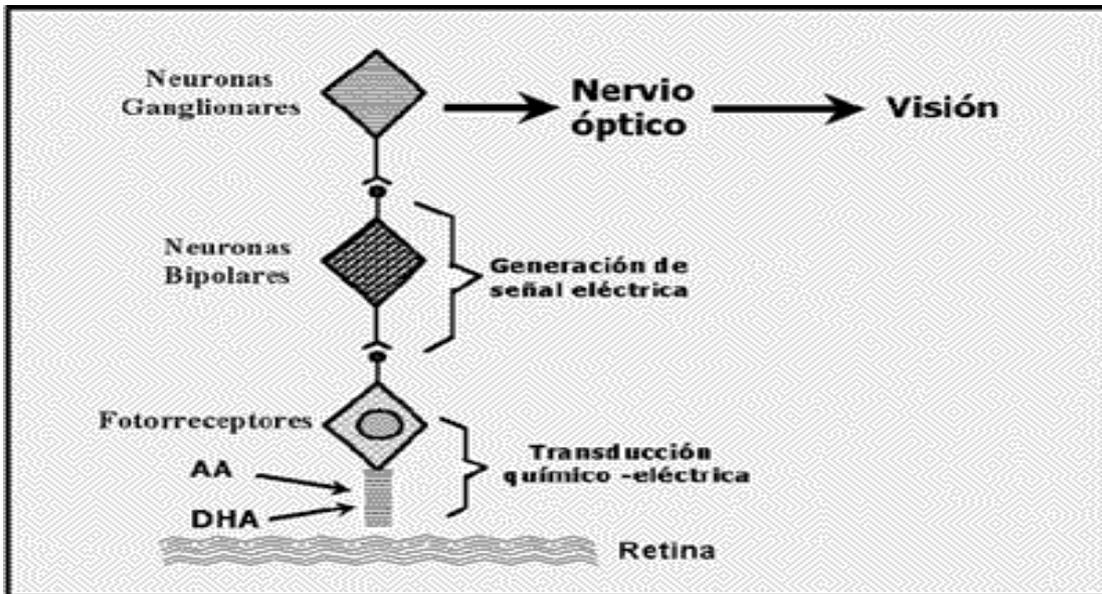
Estos AGPI-CL (AA y DHA) se concentran particularmente en los conos de crecimiento axonal y en las vesículas sinápticas por lo cual tienen una gran relevancia en la formación y propagación del impulso eléctrico y en la movilización de las vesículas que contienen los neurotransmisores (Valenzuela y Nieto, 2003).

Como hemos comentado anteriormente las células que necesitan una mayor fluidez de sus membranas para su correcta función son las neuronas. Por tanto, la fluidez de las membranas neuronales estaría vinculada a la función del DHA en el tejido cerebral facilitando la formación de los conos de crecimiento axonal, el establecimiento de las sinapsis y la interacción de las dendritas, mejorando así la plasticidad del tejido cerebral. Esta misma propiedad es de gran importancia en los procesos de neurogénesis, migración neuronal y de sinaptogénesis, propios del desarrollo del sistema nervioso. Resumiendo, membranas celulares ricas en DHA favorecen la formación de sinapsis entre las neuronas. Por tanto, el contenido en DHA es vital para la formación y transmisión de la señal neuronal (Sanhueza *et al.*, 2004).

Algo similar ocurre en la formación del tejido visual, el cual es una derivación del sistema nervioso. Las membranas externas de los conos y de los bastoncitos de la retina acumulan una gran cantidad de AGPI-CL, particularmente de DHA. La fluidez de estas membranas es esencial para el proceso de transducción de la señal lumínica y su conversión en una señal eléctrica, la que posteriormente es procesada por el cerebro. Los fotorreceptores están concentrados en las membranas externas de los conos y de los bastoncitos y al recibir una señal luminosa, en la forma de fotones, se movilizan a través de la membrana, modificando la concentración de GMP cíclico (un segundo mensajero). La disminución de la concentración de GMP cíclico estimula el cierre de los canales de sodio, produciendo una hiperpolarización de la membrana, lo que genera el impulso eléctrico que se envía al cerebro (Valenzuela y Nieto, 2003) (Figura 5).

La fluidez de las membranas es esencial para que ocurra el fenómeno de transducción de la señal y para adquirir esta fluidez es fundamental que los fosfolípidos presenten una alta concentración de AGPI-CL (Valenzuela y Nieto, 2003).

Figura 5. Participación de los AGPI-CL (AA y DHA) en el desarrollo del sistema visual



Fuente: Valenzuela y Nieto, 2003.

Por tanto, la calidad y fluidez de una membrana celular depende de la calidad de los ácidos grasos que la componen. Una carencia o un desequilibrio entre las dos familias de AGE puede influir negativamente en el conjunto del organismo y en particular en órganos cuyas necesidades de AGPI-CL son prioritarias, como el cerebro, la retina, las arterias y el sistema nervioso. Así pues, la dieta puede influir de manera fundamental sobre la composición tisular de los diferentes órganos (Kinsella, 1990).

2) Actuar de precursores en la conversión enzimática de algunos AGPI en eicosanoides.

Además de ser una fuente de energía, las familias de AGPI omega-6 y omega-3 se incorporan a las membranas de las células donde son precursores de los eicosanoides como las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos. Estas moléculas son reguladoras de numerosos procesos fisiológicos tales como la coagulación de la sangre o la respuesta inflamatoria e inmunológica, también están relacionadas con funciones leucocitarias, presión arterial, constricción bronquial, vasoconstricción y vasodilatación (Weber *et al.*, 1986; Uauy y Valenzuela, 2000; Krauss-Etschmann 2007). Por, tanto, los eicosanoides regulan muchas de las

funciones de los tejidos a cada momento, desde la concepción hasta la muerte. Los precursores de los eicosanoides son tres AGPI-CL de 20 átomos de carbono: el DGLA (C 20:3n-6), el AA (C20:4n-6) y el EPA (C20:5n-3) (Wainwright, 1997, 2002).

Del DGLA se derivan prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos de la serie 1. Éstos tienen una acción antiinflamatoria, anticoagulante y antivasoconstrictora respectivamente, es decir, son beneficiosos para la salud. Del AA se derivan prostaglandinas de la serie 2 y tromboxanos y leucotrienos de la serie 4, que son inflamatorias, procoagulantes y vasoconstrictoras, es decir, muy perjudiciales para la salud. Del EPA se derivan prostaglandinas de la serie 3 y tromboxanos y leucotrienos de la serie 5, que al igual que los de la serie 1 tienen una acción antiinflamatoria, anticoagulante y antivasoconstrictora, es decir, son beneficiosos para la salud (Wainwright, 1997; Uauy y Valenzuela, 2000).

De lo anterior se deduce la importancia del equilibrio entre las síntesis de estos 3 ácidos grasos. En general, los eicosanoides sintetizados a partir de la familia de los AGPI n-3 son menos activos que los eicosanoides derivados de la familia n-6. Al aumentar el consumo de AGPI n-3 en la dieta (p. ej., aceite de pescado) además de producirse una disminución en la síntesis de eicosanoides derivados de la serie n-6, se produce un aumento de la síntesis de eicosanoides derivados de la serie n-3. Dichos eicosanoides, al tener una menor actividad biológica, se asocian con una menor agregación plaquetaria, con un aumento del tiempo de hemorragia y con una disminución de la síntesis de tromboxanos de gran poder vasoconstrictor (Drevon, 1992) lo que sugiere un efecto positivo de estos eicosanoides derivados de la serie n-3 en las enfermedades inmunológicas e inflamatorias (Uauy y Valenzuela, 2000). El consumo de AGPI n-6 y n-3 determina los tipos y cantidades de eicosanoides en el organismo, lo cual influye potencialmente en todos los procesos en los que intervienen. Es importante mantener un equilibrio entre los eicosanoides derivados de la serie n-6 y n-3. Por ejemplo, en el caso de la función de coagulación de la sangre es importante que la sangre no se coagule muy rápidamente porque aumentaría el riesgo de sufrir ataques al corazón, pero tampoco debe existir muy poca coagulación en caso de accidente por riesgo a padecer hemorragias. Este equilibrio entre el AA (n-6) y el EPA (n-3) se regula como hemos comentado anteriormente por el aporte de la dieta que también va a modular por tanto, el equilibrio de los eicosanoides derivados del AA y del EPA (Uauy y Valenzuela, 2000).

3) Intervenir en el transporte y oxidación del colesterol.

Los AGPI-CL también intervienen en el metabolismo del colesterol. Los AGE de la dieta contribuyen al descenso del colesterol plasmático jugando un papel importante en el metabolismo del colesterol. En dietas con gran contenido total de grasa, los valores de colesterol pueden descender si el aporte de AG saturados es bajo. Ya que las grasas saturadas contribuyen a que haya niveles altos de colesterol en sangre, un factor de riesgo para la arteriosclerosis y enfermedades cardíacas, mientras que los AGPI-CL producen el efecto contrario (Deckelbaum, 1992).

4) Reguladora de la expresión génica.

Es conocido que los AGPI-CL de la membrana de los fosfolípidos juegan un papel importante en las señales hormonales y en la actividad de los receptores, sin embargo, en los últimos años, se ha visto que los lípidos pueden gobernar la expresión génica funcionando como ligandos activadores para un amplio espectro de factores nucleares de transcripción (Jump *et al.*, 1996). Algunos AGPI-CL actuarían de reguladores de moléculas que funcionan como señales de transducción a través de mediadores lipídicos (Hwang y Rhee, 1999). Por ejemplo, el DHA produciría una sobre expresión selectiva de ciertos genes neuronales al mismo tiempo que reprimiría la expresión de otros genes en las neuronas. De esta forma, el DHA regularía así los procesos de apoptosis (inhibiéndolos), que son determinantes en la neurogénesis. Así la acumulación de DHA parece promover la supervivencia neuronal bajo condiciones adversas (Kim *et al.*, 2000; Kitajka *et al.*, 2002).

2.4.2.1. Funciones del DHA

Dada la gran importancia que los AGPI-CL (y en especial el DHA) tienen durante el tercer trimestre de embarazo y en los primeros meses de vida para el desarrollo del sistema nervioso y visual, se va a proceder a continuación a resumir las principales funciones del DHA (Valenzuela y Nieto, 2001; Innis, 2007a):

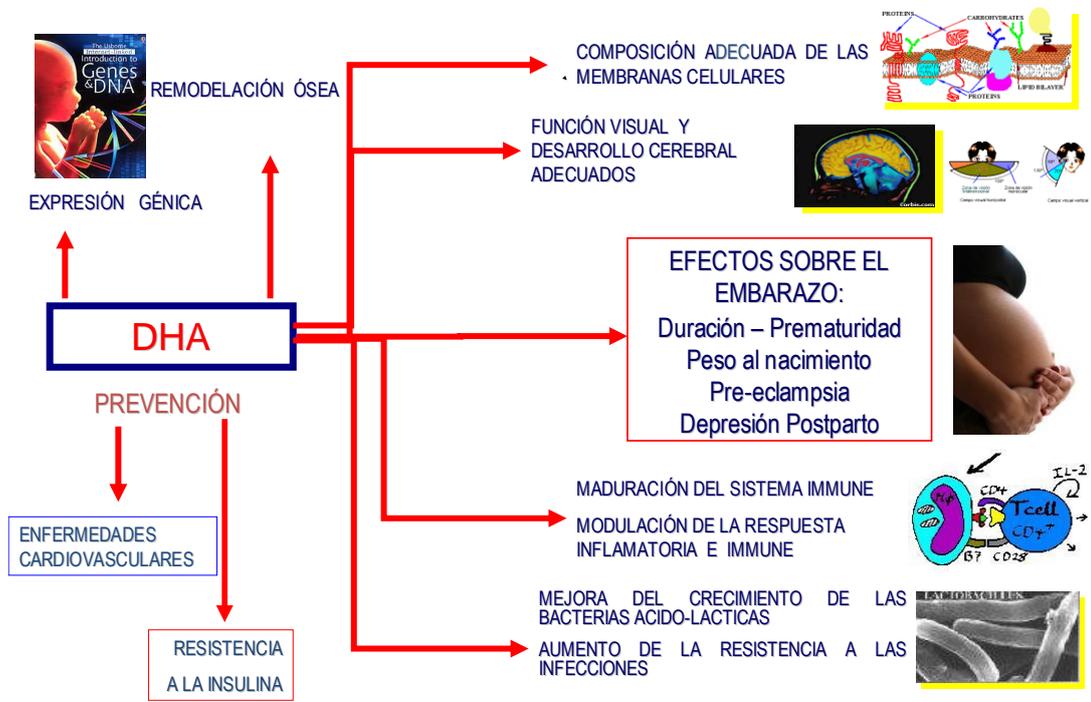
1. Da fluidez a las membranas celulares del tejido nervioso favoreciendo así la neurotransmisión.
2. Estructura y da fluidez a las membranas de conos y bastoncitos de la retina.
3. Aumenta la sensibilidad a la luz de fotorreceptores.

4. Facilita la migración de neuronas desde zonas ventriculares a periféricas.
5. Participa en la neurogénesis.
6. Estimula el desarrollo prenatal y postnatal de las células gliales.
7. Estimula la sinaptogénesis.
8. Protege contra el estrés oxidativo.
9. Inhibe la apoptosis en el cerebro y la retina.
10. Regula la expresión génica.
11. Regula el sistema inmune en desarrollo.
12. Regula el remodelado óseo.
13. Actúa sobre el patrón de flora microbiana intestinal.
14. Influye sobre la duración de la gestación y el peso al nacimiento

Además de estas importantes funciones del DHA en el desarrollo del sistema nervioso y visual, la ingesta de DHA durante el embarazo se ha relacionado con una mayor duración de la gestación y peso al nacimiento y con un menor riesgo de tener un parto prematuro, preeclampsia y depresión postparto (Cetin y Koletzko, 2008). El DHA también parece tener un papel beneficioso en la prevención de varios trastornos del neurodesarrollo como el TDAH y en mejorar la capacidad de aprendizaje y el rendimiento académico (Singh, 2005), la dislexia, la dispraxia o trastorno del desarrollo de la coordinación y el autismo (Richardson y Ross, 2005). El DHA es esencial para el mantenimiento de la función cerebral normal en los adultos. Investigaciones recientes han señalado otros beneficios del DHA sobre la salud, por ejemplo, el DHA tiene efectos positivos en enfermedades inflamatorias (artritis), hipertensión, arterioesclerosis, depresión, diabetes mellitus, infarto de miocardio, trombosis, enfermedades neurológicas como el Alzheimer, osteoporosis y en varios tipos de cáncer (Horrocks y Yeo, 1999; Uauy y Valenzuela, 2000; Moyad, 2005).

En la figura 6 se resumen las principales funciones del DHA anteriormente mencionadas.

Figura 6. Principales funciones del DHA



La evidencia más fuerte de los beneficios del DHA sobre la salud se encuentra en la relación inversa entre la cantidad de DHA en la dieta, en sangre y otros tejidos y la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) (Uauy y Valenzuela, 2000). Las ECV son la principal causa de muerte en los países occidentales. Estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte correlación entre consumo de pescado (principal fuente de DHA) y una reducción de muerte repentina por infarto de miocardio. Los efectos cardioprotectores del DHA además de prevenir arritmias cardíacas son reducir los niveles de triglicéridos en sangre, disminuir las trombosis y aumentar los niveles de HDL o colesterol bueno (Horrocks y Yeo, 1999; Uauy y Valenzuela, 2000).

En la tabla 2 se resumen los diversos beneficios médicos potenciales de los ácidos grasos omega-3 (en especial del DHA) de estudios de laboratorio, epidemiológicos y clínicos (Moyad, 2005).

Tabla 2. Resumen de los diversos beneficios médicos potenciales de los ácidos grasos omega-3

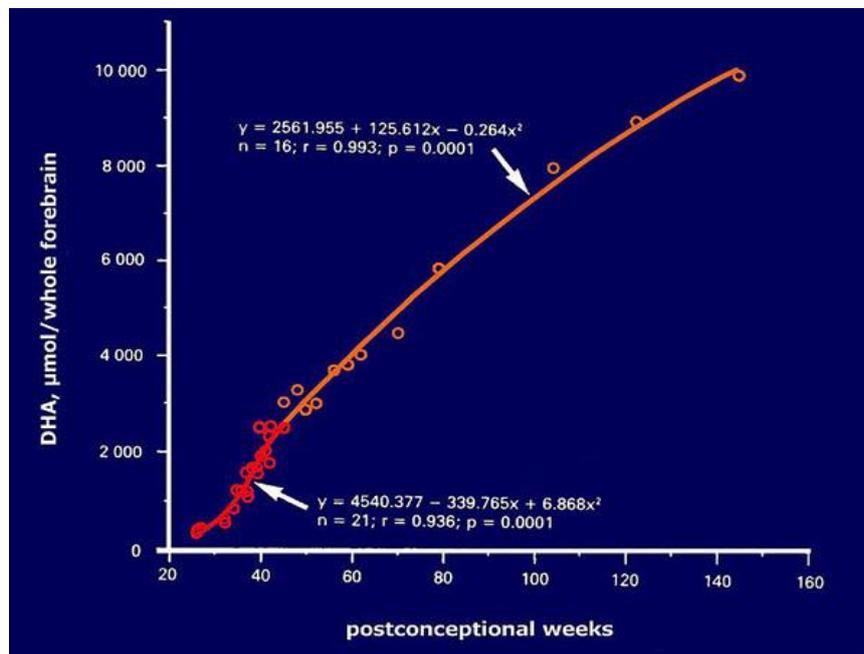
ESPECIALIDAD MÉDICA	REDUCCIÓN POTENCIAL EN RIESGO O IMPACTO
Cardiología	De todas las causas de mortalidad, muerte cardiaca súbita, infarto isquémico, reducción del nivel de triglicéridos y aumento de los niveles de HDL (especialmente el DHA), reducción de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco
Dermatología	Psoriasis y cáncer de piel
Gastroenterología	Cáncer colon-rectal, enfermedad inflamatoria del Colón (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)
Inmunología/Enfermedades infecciosas/Nefrología	Asma, Hepatitis, Neuropatías
Neurología	Enfermedad de Alzheimer (especialmente el DHA), demencia, autismo, TDAH
Obstetricia-Ginecología/ Pediatria	Mejora la salud materna e infantil (especialmente el DHA), el desarrollo cognitivo (aumento del CI) y el desarrollo visual, mejora la edad gestacional, el peso al nacimiento y la depresión postparto.
Oncología	Cáncer de pecho, cáncer colon-rectal, cáncer pancreático, cáncer endometrial, cáncer renal, leucemia, melanoma, cáncer ovárico,
Oftalmología	Degeneración Macular, Retinitis pigmentosa
Ortopedia	Osteoporosis, artritis
Psiquiatría	Depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, TDAH
Reumatología	Artritis reumatoide, osteoporosis
Urología	Cáncer de próstata, prostatitis, Hiperplasia prostática benigna

Fuente: Moyad, 2005.

2.4.3 DEFICIENCIAS DE AGPI-CL

En el feto los AGPI-CL de las series n-3 y n-6, y especialmente el DHA se acumulan preferentemente en el tercer trimestre de la gestación y continúan acumulándose de forma más lenta hasta el segundo año de vida. El DHA es el único de los de la familia n-3 que aumenta de un modo significativo en el cerebro durante la vida prenatal y continúa aumentando en la vida postnatal por lo menos hasta los dos años de edad mostrando este aumento un perfil parabólico. Este proceso de movilización de DHA desde la madre al feto a través de la placenta, implica que la concentración de DHA en el cerebro del feto es mayor que la concentración en el plasma fetal y ésta, a su vez, mayor que la de la placenta y del plasma materno. Este proceso que se ha identificado como biomagnificación es una demostración de la activa transferencia de DHA madre-placenta-feto. La máxima velocidad de acreción de DHA en el cerebro del feto tiene lugar a final de la gestación (desde la semana 32 a la 40 o parto) (Martínez, 1992) (Figura 7). Éste es un período en el que se produce una rápida formación de sinapsis y espinas dendríticas (Blakemore, 1995).

Figura 7. Acúmulo de DHA en el sistema nervioso central en desarrollo (Martínez, 1992)



Fuente: Martínez, 1992.

Postconcepcionat weeks: Semanas después de la concepción; Forebrain: Lóbulo Frontal

El aporte de AGPI-CL y en especial de DHA, a través de la dieta materna durante el embarazo (*a finales del tercer trimestre de gestación la placenta tiene un transporte preferencial de AA y DHA*) (Koletzko *et al.*, 2007) y durante la época de lactancia es fundamental para un desarrollo neurológico y un crecimiento adecuado. Esto es especialmente importante en los niños pretérmino (que nacen antes de las 37 semanas de gestación) por la interrupción precoz de AGPI-CL del aporte materno y por la inmadurez de los mecanismos de saturación y elongación para sintetizar dichos AGPI-CL. En los niños nacidos pretérmino la deficiencia de AGPI-CL afecta fundamentalmente al desarrollo cerebral y de la retina a largo plazo y se manifiesta a corto plazo con trastornos hematológicos, dermatitis, hipotonía, crecimiento inadecuado, hipopigmentación, incremento del índice metabólico, alteraciones del equilibrio del agua, fragilidad y permeabilidad de las membranas celulares, aumento de la susceptibilidad a infecciones, neuropatía periférica y una función visual anormal (Díaz-Argüelles, 2001) (tabla 3).

Tabla 3: Manifestaciones clínicas por deficiencias en AGPI de las familias n-6 y n-3

Deficiencia en AGPI-CL de la serie n-6

- Retraso en el crecimiento
- Lesiones cutáneas y dermatitis
- Pérdida de tono muscular.
- Disminución de la pigmentación cutánea.
- Actividad metabólica aumentada.
- Balance alterado del agua.
- Neuropatía periférica.
- Aumento de la permeabilidad de las membranas celulares.
- Cambios degenerativos en algunos órganos.
- Trastorno de la agregación plaquetaria.

Deficiencia en AGPI-CL de la serie n-3

- Agudeza visual disminuida.
- Capacidad de aprendizaje alterada y reducida.
- Disminución de la pigmentación cutánea
- Potenciales evocados visuales alterados.
- Actividad del electroretinograma (ERG) reducida en relación con la función fotorreceptora.
- Neuropatía periférica.
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones.
- Hemorragias

Fuente: Díaz-Argüelles, 2001

2.4.3.1. Deficiencia de DHA y alteraciones del neurodesarrollo

La deficiencia de DHA en el cerebro en desarrollo puede provocar déficit en la neurogénesis, en el metabolismo de los neurotransmisores y alteraciones en el aprendizaje y la función visual en los animales (Innis, 2008). Además el déficit de DHA también se ha asociado con un deterioro cognitivo y conductual (aumento de la ansiedad y miedo) a largo plazo en ratas con bajos niveles de DHA cerebral en el período neonatal, lo que sugiere un papel importante del DHA en el desarrollo temprano de estas conductas (Innis, 2007a). En humanos estudios epidemiológicos han establecido una relación entre niveles bajos de DHA materno en el parto y un mayor riesgo de que el hijo tenga un desarrollo neurológico pobre. Estudios de intervención han mostrado que mejorando la nutrición materna de DHA durante el embarazo y lactancia disminuye el riesgo del hijo de tener un pobre desarrollo cognitivo y visual (Helland *et al.*, 2003; Colombo *et al.*, 2004; Innis, 2008; Innis y Friesen, 2008). Por tanto, existe suficiente evidencia para concluir que una adecuada nutrición materna de DHA es importante para que el DHA se transfiera al hijo antes y después del nacimiento, por las implicaciones tanto a corto y largo plazo que esa transferencia conlleva para su función cognitiva, motora y visual (Cohen *et al.*, 2005; Innis, 2008; Jacobson *et al.*, 2008). La deficiencia de DHA también está asociada con distintas enfermedades como el síndrome de alcohol fetal, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), fibrosis quística, fenilcetonuria, depresión, agresividad e hostilidad.

La disminución de DHA en el cerebro está asociada con un declive cognitivo durante el envejecimiento (Horrocks y Yeo, 1999). Muchos trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer también están relacionados con bajos niveles de DHA (Marszalek y Lodish, 2005). Específicamente, hay una reducción significativa de la cantidad de DHA en los fosfolípidos del hipocampo en los pacientes con Alzheimer (Soderberg *et al.*, 1991). Además datos de numerosos estudios epidemiológicos sugieren una correlación inversa entre la ingesta de DHA y la probabilidad de desarrollar Alzheimer (Morris *et al.*, 2003). En cuanto a la depresión numerosos estudios muestran una correlación inversa entre los niveles de DHA y síntomas de depresión (Marszalek y Lodish, 2005). Además también se ha encontrado una relación entre suplementación con DHA y reducción de muchos síntomas de la depresión, trastorno bipolar, agorafobia, anorexia nerviosa y esquizofrenia (Logan, 2004; Moyad, 2005).

**DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO MATERNO INFANTIL DEL
PROYECTO EUROPEO NUHEAL Y DE LOS OBJETIVOS
DE LA PRESENTE MEMORIA DE TESIS**

ESTUDIO MATERNO INFANTIL DEL PROYECTO EUROPEO NUHEAL (ref. nº QCKL1-CT-1999-00888).

Para realizar este proyecto se reclutaron 155 mujeres sanas embarazadas procedentes de la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín, dependiente del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. A partir de la semana 20 de gestación se les asignó de forma aleatoria y a doble ciego uno de los cuatro tipos de suplemento dietético según la siguiente distribución: 39 recibieron suplemento dietético con DHA, 35 fueron suplementadas con 5-MTHF, 38 tomaron placebo y 37 que recibieron un suplemento dietético con 5-MTHF + DHA. Se realizó un seguimiento clínico, nutricional y bioquímico durante el embarazo y el parto. Se han analizado los ácidos grasos en los fosfolípidos del plasma en las madres gestantes participantes en el estudio. Para ello, se obtuvieron muestras de sangre venosa materna en las semanas 20, 30 de gestación, en el contexto de otros escrutinios para el control del embarazo según recomienda la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, y en el momento del parto, donde se obtuvieron muestras de sangre venosa materna y de vena umbilical de sus recién nacidos.

Los criterios de inclusión fueron: a) mujeres aparentemente sanas con gestaciones simples no complicadas; b) edad $\geq 18 \leq 40$ años en el momento de la entrada en el estudio; c) peso entre 50 y 90 Kg antes del embarazo; d) no ingesta de suplementos de aceite de pescado desde el inicio de la gestación; e) no ingesta de 5-MTHF y/o vitamina B₁₂ después de la semana de gestación 16; f) intención de que el parto fuera atendido en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada; g) no podían estar tomando parte o pretender hacerlo en ningún otro ensayo clínico.

En la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín se informaba a las pacientes entre 12 y 20 semanas de gestación sobre los objetivos y la naturaleza del estudio. Se les ofrecía una explicación oral y un folleto impreso informativo sobre el ensayo. Se les aclaraban todas las dudas que pudieran surgir antes de obtener el consentimiento por escrito. Se dejaba claro que podían anular su consentimiento en cualquier momento sin que esto tuviera consecuencias negativas para su control de embarazo. Si se cumplían todos los criterios de inclusión se les

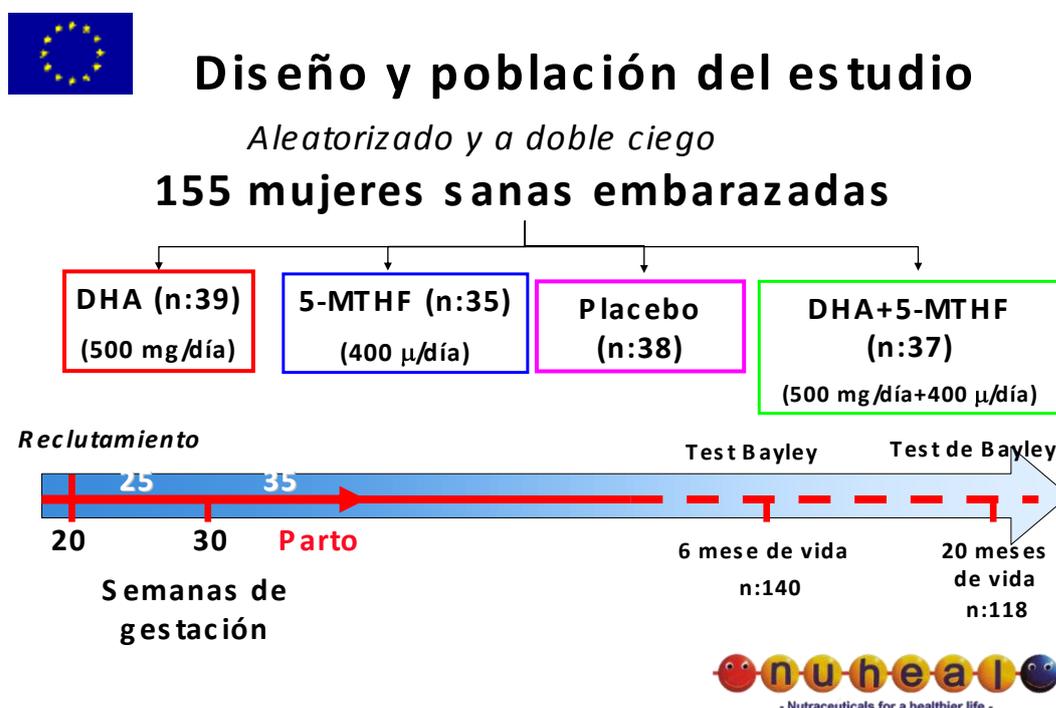
ofrecía un impreso de consentimiento que debían firmar antes de su entrada en el proyecto.

Cada paciente tenía un número de código para el proyecto al que se había asignado de forma aleatoria un tipo de suplemento nutricional, el cual no era conocido ni por la paciente ni por los médicos, ni por el resto del personal sanitario, que la atendía durante el embarazo y tampoco por los investigadores que analizaban las muestras, es decir, el estudio fue planteado a doble ciego.

Una vez que las gestantes eran reclutadas para el estudio se concertaba una cita en la semana 20 de embarazo (\pm una semana). En esta primera visita se les asignaba su número de código para el estudio con su número de tratamiento correspondiente, se les hacía la historia clínica, la revisión obstétrica y se recogían muestras de sangre y orina para su posterior análisis.

El diseño de este estudio se puede ver más claramente en la Figura 1.

Figura 1. Diseño y población de estudio del proyecto NUHEAL



El diseño original del proyecto indicó que la intervención dietética realizada durante la segunda mitad de la gestación no mostró efectos significativos en el neurodesarrollo del niño a los 6 y 20 meses de edad. Es decir, no existían diferencias significativas en las puntuaciones de las EBDI a los 6 y 20 meses entre los cuatro grupos de suplementación.

Y por ello los objetivos que se han planteado para la presente memoria de tesis doctoral han sido:

El **objetivo global** en torno al cual se articulan los diferentes estudios que se presentan en esta Memoria de Tesis Doctoral, es el de describir y estudiar el neurodesarrollo hasta los 4 años de niños sanos españoles, nacidos a término cuyas madres fueron suplementadas con DHA (500 mg/día) + EPA (150 mg/día) y/o 5-MTHF (400 µg/día) durante la segunda mitad de gestación.

El seguimiento es el modo de comprobar si el neurodesarrollo se está produciendo dentro de unas pautas de normalidad o si hay sospecha de que pueda estar sufriendo retrasos. Los niños sanos siguen un patrón claro de desarrollo o de adquisición de habilidades con hitos básicos bien definidos. Dichos hitos nos permiten saber cuándo un niño va progresando adecuadamente. Si se conoce el proceso de desarrollo normal de un niño es más fácil detectar cualquier trastorno. Para que esta importante labor de seguimiento se realice de una forma adecuada y fiable es de máxima importancia el poder contar con estudios actualizados sobre desarrollo normal infantil en general y del desarrollo cognitivo, motor y de la conducta en particular.

El **objetivo general** de este primer estudio o **Estudio 1** ha sido: el de describir la evolución del neurodesarrollo de niños sanos desde el 6º al 20º mes de vida; y cuyos *objetivos específicos* han sido:

- 1) Estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y el desarrollo cognitivo o mental.
- 2) Analizar la relación entre el crecimiento somático del niño y su desarrollo psicomotor y mental.

Desde las últimas décadas existe una preocupación en la sociedad por conocer y prevenir los factores de riesgo que pueden presentarse en la mujer durante el embarazo y en el niño tanto en el periodo prenatal como postnatal.

El estudio de los posibles factores tanto protectores como de riesgo que puedan favorecer o afectar a su desarrollo posterior, se ha convertido hoy en una necesidad y en un objetivo prioritario de salud mundial. Una vez que hemos descrito el estado de neurodesarrollo de una población de niños sanos nacidos a término hasta los 20 meses. Nuestro interés se centrará en volver estudiar el desarrollo de niños sanos nacidos a término hasta los 20 primeros meses de vida pero teniendo ahora en cuenta la influencia de posibles factores protectores a nivel prenatal que puedan favorecer dicho desarrollo infantil. Entre estos factores protectores se encuentra la nutrición materna durante el embarazo. Así la dieta materna durante el embarazo es fundamental para el correcto desarrollo infantil así como para la salud posterior del niño. Dentro de la nutrición materna durante el embarazo, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) en especial, el DHA, más familiarmente conocido, como Omega 3 tienen un importante papel para el desarrollo del niño. Existe numerosa evidencia de que el DHA está implicado en el desarrollo cognitivo, motor y visual del niño. Estudios recientes han demostrado que una adecuada nutrición materna de DHA durante el embarazo es importante para que el DHA se transfiera al hijo antes y después del nacimiento, por las implicaciones tanto a corto y largo plazo que esa transferencia conlleva para su función cognitiva, motora y visual.

El **Estudio 2** tiene como **objetivo general**: Estudiar la relación entre el estado nutricional materno de DHA durante el embarazo y el desarrollo de los niños durante los primeros 20 meses de vida.

Objetivos específicos:

- 1) Estudiar el papel del estado nutricional materno de DHA y de AA en el parto y del recién nacido sobre el desarrollo psicomotor y mental de los niños a los 6 y 20 meses de edad.
- 2) Examinar la influencia del estado nutricional materno de DHA y de los principales ácidos grasos durante la segunda mitad del embarazo en la mejora del desarrollo psicomotor y mental de sus hijos desde los 6 a los 20 meses.

Por último para conseguir el objetivo global de este trabajo se ha realizado el tercer y último estudio en el que se ha llevado a cabo el seguimiento de los niños del estudio 2 hasta los 4 años.

El **Estudio 3** tiene como **objetivo general** evaluar el desarrollo neuromotor a los 4 años de niños cuyas madres fueron suplementadas con DHA+EPA y/o 5-MTHF durante la segunda mitad del embarazo y estudiar posibles predictores del desarrollo neuromotor actual a los 4 años. Dicho objetivo general se desglosa en 3 *objetivos específicos*:

- 1) Estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y mental durante los primeros 20 meses de vida con el desarrollo neuromotor a los 4 años.
- 2) Estudiar el papel del estado de determinados ácidos grasos poliinsaturados (DHA y AA) en la madre y en el recién nacido en el momento del parto sobre el desarrollo neuromotor a los 4 años de edad.
- 3) Estudiar el papel de las variables somatométricas a los 6 y 20 meses del niño sobre el desarrollo neuromotor a los 4 años.

ESTUDIO 1

PREDICCIÓN DEL DESARROLLO MENTAL A LOS 20 MESES DE EDAD POR MEDIO DE LA EVALUACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR A LOS 6 MESES DE VIDA EN NIÑOS SANOS.

Ramos, R., Cruz, F., Pérez M., Salvatierra, M.T., Robles, C., Koletzko, B., Decsi, T., Campoy, C. (2008). Predicción del desarrollo mental a los 20 meses de edad por medio de la evaluación del desarrollo psicomotor a los seis meses de vida en niños sanos. *Salud Mental*, 31(1), 53-61.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los posibles factores tanto protectores como de riesgo que puedan favorecer o dañar a la mujer durante el embarazo y, por tanto, al niño en el período prenatal y postnatal, se ha convertido hoy en una necesidad y en un objetivo prioritario de salud mundial.

Uno de los objetivos de la atención temprana (Grupo de Atención Temprana, 2000) es la realización de programas de seguimiento para prevenir, detectar y tratar secuelas en el desarrollo infantil (Molina-Font y Ruiz-Extremera, 2004; Mulas y Hernández, 2004; Robles-Vizcaíno y Salvatierra, 2004). El seguimiento es el modo de comprobar si el desarrollo se está produciendo dentro de unas pautas de normalidad o hay sospecha de que pueda estar sufriendo retrasos (Molina-Font y Ruiz-Extremera, 2004; Robles-Vizcaíno y Salvatierra, 2004). Para que se realice de una forma adecuada, una de las condiciones es disponer de tablas y de instrumentos que incorporen parámetros actualizados del curso del desarrollo global en la población normal. Si la detección y el seguimiento de poblaciones de riesgo es una tarea clave en el contexto de la atención temprana, no lo son menos los estudios longitudinales que toman a la población normal como objeto de estudio (Molina-Font y Ruiz-Extremera, 2004; Robles-Vizcaíno y Salvatierra, 2004).

En la actualidad, la Unión Europea, está financiando importantes estudios de seguimiento, de carácter multidisciplinario {Proyecto EARNEST (Fewtrell, 2007), Proyecto NUHEAL (Decsi *et al.*, 2005; Krauss-Etschmann *et al.*, 2007) y Red INMA (Ramón *et al.*, 2007)}, con el propósito de evaluar el desarrollo infantil con respecto a toda una serie de parámetros que contemplan desde la alimentación de la madre, la exposición a contaminantes ambientales, etc., incluyendo el seguimiento físico, psicológico y social del desarrollo. Uno de los objetivos de los proyectos mencionados es revisar tanto las tablas y curvas de maduración así como el crecimiento de referencia, por ser los instrumentos utilizados para la evaluación del neurodesarrollo medida que se van descubriendo nuevas variables que afectan al desarrollo del niño en general y al desarrollo mental en particular.

Dentro de los factores asociados al desarrollo mental se encuentra la psicomotricidad. El desarrollo psicomotor hace referencia a la adquisición de habilidades que se observan en el niño de forma continua durante toda la infancia y está asociado, por una parte, a la maduración del SNC donde la proliferación de las dendritas, sinaptogénesis y la mielinización de los axones son los responsables

fisiológicos de los progresos observados en el niño (Rourke *et al.*, 1983; Cavada, 1988; Gassier, 1990; García y Narbona, 1995; Le Boulch, 1995; Spreen *et al.*, 1995b; Kolb y Fantie, 1997; Ferré y Aribau, 2002; Yusuf e Islam, 2002; Enesco, 2003) que van a transformar al neonato en un sujeto con autonomía locomotriz-manipulativa (García y Narbona, 1995); por otra parte, el desarrollo psicomotor está asociado también al aprendizaje que el bebé y el niño hacen en sus interacciones consigo mismo y con su entorno, a los vínculos afectivos que establece a partir del afecto y la estabilidad en los cuidados que recibe, al igual que la percepción de cuanto le rodea (personas, imágenes, sonidos, movimiento). Estas condiciones son determinantes en el desarrollo emocional, funciones comunicativas, conductas adaptativas y en la actitud ante el aprendizaje (Gassier, 1990; Le Boulch, 1995; Salvatierra, 1999). La maduración del SNC tiene un orden preestablecido y por esto el desarrollo tiene una secuencia clara y predecible: el progreso es en sentido céfalo-caudal y de proximal a distal (Rourke *et al.*, 1983; Cavada, 1988, Spreen *et al.*, 1995b; Kolb y Fantie, 1997; Yusuf e Islam, 2002) y se ha postulado que el desarrollo psicomotor precede al desarrollo mental o cognitivo (Bayley, 1977; Delval, 1994; Salvatierra *et al.*, 2004).

Aunque existen grados de variación individual en el desarrollo psicomotor normal, podemos decir que los niños sanos nacidos a término siguen un patrón de desarrollo o de adquisición de habilidades. Este patrón es claro y se han definido hitos básicos, fáciles de medir, que permiten saber cuándo un niño va progresando adecuadamente. En estos niños el ritmo del desarrollo psicomotor en los dos primeros años es muy rápido. A los seis-siete meses pueden sentarse y gatear, a los ocho-nueve se ponen de pie y a los 10-12 meses caminan con apoyo. A través de sus movimientos y manipulaciones van explorando, imitando, aprendiendo y comprendiendo (Salvatierra, 1999). Las capacidades psicomotoras juegan un papel importante en el desarrollo de la orientación del niño en su entorno e influyen en la calidad de sus interacciones. La psicomotricidad adquirida aumenta la capacidad potencial para nuevas y variadas experiencias, así como la búsqueda o evitación de otras. El propio desarrollo de la destreza manipulativa facilita el desarrollo y uso de los distintos procesos mentales básicos (Bayley, 1977). En el planteamiento del presente estudio se considera la necesidad de vigilar y realizar un seguimiento riguroso sobre el modo en cómo se va estableciendo y realizando el desarrollo psicomotor en los niños, porque puede, precozmente, indicarnos posibles consecuencias sobre algunos parámetros del desarrollo mental.

Otro de los factores que se relacionan con el desarrollo mental, además del desarrollo psicomotor, es el desarrollo somático del niño. En la bibliografía encontramos estudios en los que se ha demostrado que existe relación entre las variables antropométricas y el desarrollo psicomotor y mental en poblaciones con patologías o en poblaciones de niños de alto riesgo (Aina y Morankiyo, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Llorente *et al.*, 2003; Salhab *et al.*, 2004). Ruiz *et al.* (2001) ponen de manifiesto que el peso, la talla y el perímetro cefálico son predictores de trastornos en el desarrollo cuando se trata de una población clínica, con lo que constituyen parámetros esenciales para una intervención precoz en las desviaciones y trastornos.

OBJETIVOS

El **objetivo general** del estudio ha sido describir la evolución del neurodesarrollo de niños sanos desde el 6º al 20º mes de vida.

Dicho objetivo general se desglosa en 2 objetivos específicos:

Objetivo 1.

- Estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y el desarrollo cognitivo o mental.

Objetivo 2.

- Analizar la relación entre el crecimiento somático del niño y su desarrollo psicomotor y mental.

De dichos objetivos específicos se pueden derivar las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis 1.

- Los sujetos del estudio presentarán un desarrollo psicomotor y mental equivalente tanto a los 6 como a los 20 meses.

Hipótesis 2.

- El desarrollo somatométrico a los 6 y 20 meses de los sujetos del estudio predecirá el desarrollo mental y psicomotor a los 6 y 20 meses.

METODOLOGÍA

Sujetos

La muestra estudiada está formada por 66 bebés (32 niños/34 niñas) sanos nacidos a término, reclutados en el Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" en Granada. Con un peso al nacimiento apropiado para la edad gestacional, con test de Apgar al primer, quinto y décimo minuto (1', 5' y 10') entre 7 y 10 y pH de arteria umbilical =7,20.

Las madres de estos recién nacidos eran participantes del proyecto europeo NUHEAL (Decsi *et al.*, 2005) pero se han elegido para este trabajo a aquellas que no recibieron suplementación de ácido docosahexaenoico (DHA) ni de ácido eicosapentanoico (EPA).

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité Ético local del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada. Después de una cuidadosa explicación de los detalles del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito, de todas las mujeres participantes en el estudio.

Para la evaluación del neurodesarrollo de los bebés se utilizaron las *Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI)* a los seis meses ($6,22\pm 0,29$) (n:66) y a los 20 meses ($19,56\pm 1,17$) (n:56) de edad. A los 20 meses se perdieron 10 casos por diversas causas: dos, porque los padres cambiaron de domicilio, dos porque no querían seguir participando en el estudio y seis no acudieron a la cita para la realización de las EBDI. Dicha evaluación fue realizada por una psicóloga entrenada para ello. Para la evaluación del desarrollo somático se tomaron en consideración las siguientes variables: peso, talla, perímetro cefálico y torácico al nacimiento al igual que a los seis y 20 meses de edad. Las medidas antropométricas en el nacimiento y la edad gestacional se encuentran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Datos somatométricos de los recién nacidos en los primeros días de vida, que fueron evaluados mediante las EBDI a los 6 y 20 meses de vida postnatal

	n	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Edad Gestacional (semanas)	66	39,06 \pm 1,40	36	41
Peso (P)(g)	66	3245,04 \pm 483,17	2580	3870
Longitud (L)(cm)	66	50,41 \pm 2,12	46	54
Perímetro Cefálico (PC)(cm)	66	34,57 \pm 1,24	32	36,50
Perímetro Torácico (PT)(cm)	66	33,25 \pm 1,77	32	34,50

DE: Desviación Estándar.

Instrumentos de evaluación

Para evaluar el neurodesarrollo de los bebés a los seis y 20 meses de edad se utilizaron las **Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI)** (*Bayley Scales of Infant Development, BSID*) (Bayley, 1977). Compuestas por tres escalas:

1. Escala de psicomotricidad: Consta de 81 ítems, mide el grado de control del cuerpo, la coordinación de los músculos grandes y la habilidad manipulativa de manos y dedos. Evalúa comportamientos que implican destreza y coordinación psicomotora. De esta escala se obtiene el Índice de desarrollo psicomotriz (IDP).

2. Escala mental: Compuesta por 163 ítems, mide agudeza sensorio-perceptiva, discriminación y capacidad de respuesta a estímulos; adquisición temprana de la «constancia del objeto» y de la memoria, aprendizaje y capacidad de resolución de problemas; las vocalizaciones al comienzo de la comunicación verbal; y la capacidad temprana para generalizar y clasificar. De esta escala se obtiene el Índice de desarrollo mental (IDM).

Escala de Registro del Comportamiento del Niño: Compuesta por 30 calificaciones descriptivas de los comportamientos característicos de los niños hasta los 30 meses de edad. Estas calificaciones se centran en numerosas áreas del comportamiento, incluidas las áreas interpersonal y afectiva del niño y variables motivacionales. De esta escala se obtienen 24 índices conductuales del niño: reacción ante las personas, examinador y madre, cooperación, miedo, tensión, tono emocional, reacción ante los objetos, juego creativo, vinculación ante objetos, intencionalidad, atención, perseverancia, actividad, reactividad, mirar, escuchar, vocalizar, golpear, manipular, mover el cuerpo, chupar el pulgar, el chupete y los juguetes.

Las *medidas antropométricas* de talla o longitud (L), peso (P), perímetro cefálico (PC) y perímetro torácico (PT) fueron obtenidas por una pediatra experta que utilizó los instrumentos apropiados y especificados dentro del protocolo del proyecto NUHEAL (Decsi *et al.*, 2005).

Análisis estadísticos

Para las variables numéricas se han obtenido las principales medidas descriptivas: media y desviación típica. De igual forma se ha aplicado el test de normalidad de Shapiro-Wilk, a dichos valores subdivididos según el grupo de estudio y

en caso de resultar significativo, se han aplicado las correspondientes transformaciones que corrijan la no normalidad de los datos.

Para comprobar el primer objetivo, el cual consistía en describir el neurodesarrollo del niño sano a los 6 y 20 meses de edad, se realizaron análisis descriptivos y de frecuencias.

Para el segundo objetivo: Estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y el desarrollo cognitivo o mental, se realizaron análisis de regresión múltiples utilizando las variables IDM e IDP a los seis meses de edad como variables predictoras y las IDM e IDP a los 20 meses como variables dependientes.

Para estudiar la capacidad predictiva de las medidas somatométricas sobre el IDP e IDM se realizaron análisis de regresión múltiple, utilizando las medidas somatométricas como variables independientes y las puntuaciones IDP e IDM como variables dependientes.

RESULTADOS

Descripción de la muestra del estudio y comparación con la muestra de baremación.

En primer lugar se estudió el estado del neurodesarrollo de la población de seis y 20 meses de edad. Para ello se obtuvieron los estadísticos descriptivos y las frecuencias de las puntuaciones obtenidas con las EBDI a los seis y 20 meses de edad. Los resultados mostraron que la muestra seleccionada presentaba una media de 97,73 (DE=9,14) en el Índice de Desarrollo Mental (IDM) y una media de 107,95 (DE=11,70) en el Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP) a los seis meses. A los 20 meses los resultados mostraron una media de 119,64 (DE=12,41) en el IDM y una media de 125,39 (DE=10,51) en el IDP (cuadro 2).

Cuadro 2. Descriptivos de media y desviación estándar de los índices psicomotor y mental de las EBDI a los 6 y 20 meses. Y de la distribución de sujetos desviados de la norma.

	n	Momento Evaluación	Media \pm DE	-2DE	-1DE	+1DE	+2DE	+3DE	+4DE
IDM	66	6 meses	97,73 \pm 9,14	5	43	14	4	0	0
	56	20 meses	119,64 \pm 12,41	0	3	16	28	6	3
IDP	66	6 meses	107,95 \pm 11,70	4	13	30	18	1	0
	56	20 meses	125,39 \pm 10,51	0	1	8	29	16	2

DE: Desviación Estándar; IDM: Índice de Desarrollo Mental; IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor; -2DE= 2 desviaciones estándar por debajo de la media; -1DE= 1 desviación estándar por debajo de la media; +1DE= 1 desviación estándar por encima de la media; +2DE= 2 desviaciones estándar por encima de la media; +3DE= 3 desviaciones estándar por encima de la media; +4DE= 4 desviaciones estándar por encima de la media.

Los resultados de las variables somatométricas obtenidos a los seis y 20 meses de edad revelaron que la muestra seleccionada presentaba una media de 43,89 (DE=1,21) y de 48,47 (DE=1,39) en el perímetro cefálico de los niños con seis y 20 meses de edad respectivamente. Con respecto al perímetro torácico, los bebés presentaban una media de 44,12 (DE=2,03) a los seis meses y una media de 50,02 (DE=2,03) a los 20 meses. Con respecto a la talla la media fue de 67,14 (DE=2,74) y de 80,68 (DE=3,55) a los seis y 20 meses respectivamente; con respecto al peso, la muestra presentaba una media de 831,03 (DE=825,43) a los seis meses y una media de 11477,59 (DE=1201,76) a los 20 meses (cuadro 3).

Cuadro 3. Descriptivos de variables somatométricas a los 6 y 20 meses

	N	Momento Evaluación	Media \pm DE
P	66	6 meses	7831,03 \pm 825,43
P	56	20 meses	11477,59 \pm 1201,76
L	66	6 meses	67,14 \pm 2,74
L	56	20 meses	80,68 \pm 3,55
PC	66	6 meses	43,89 \pm 1,21
PC	56	20 meses	48,47 \pm 1,39
PT	66	6 meses	44,12 \pm 2,03
PT	56	20 meses	50,02 \pm 2,03

P: Peso; L: Longitud; PC: Perímetro Cefálico; PT: Perímetro Torácico; DE: Desviación Estándar.

Por último, se estudió la frecuencia de sujetos con puntuaciones desviadas de la norma con seis y 20 meses de edad. Se consideró patológico a todos los sujetos que puntuaron dos desviaciones estándar debajo de la media. Los resultados mostraron que a los seis meses había cinco niños (7,6%) y cuatro niños (6,4%) que tenían dos desviaciones estándar por debajo de la media en el IDM e IDP respectivamente y, así mismo, que a los 20 meses no existía ningún sujeto que estuviera dos desviaciones estándar por debajo de la media ni en el IDM ni en el IDP (cuadro 2).

Debido a que las puntuaciones de los ítems conductuales no están expresados en puntuaciones estandarizadas, sino en la frecuencia y el porcentaje de la muestra de baremación que eligió cada alternativa de los ítems conductuales, se calculó la frecuencia y porcentaje de sujetos de la muestra que coincidía con la moda de la puntuación de la muestra de baremación y los sujetos que puntuaron por encima o por debajo de la moda del baremo.

Los resultados mostraron que a los seis meses sólo cinco de los 24 (20,8%) índices conductuales que se exploraron en los niños (reacción ante las personas, tensión, tono emocional, perseverancia y golpear) presentaban una moda inferior a los baremos de las EBDI (cuadro 4) y que a los 20 meses de edad sólo existía un índice conductual en los niños estudiados (reacción ante la madre) en las mismas circunstancias (cuadro 5).

Cuadro 4. Frecuencia y porcentajes de los índices conductuales desviados de la norma a los 6 meses

Variable	Moda n (%)	Por encima de la moda n (%)	Por debajo de la moda n (%)
Reacción a personas	23 (31,5)	6 (8,2)	38 (52,1)
Reacción examinador	25 (34,2)	27 (37)	15 (20,5)
Reacción a madre	30 (41,1)	29 (39,7)	8 (11)
Cooperación	31 (42,5)	26 (35,6)	10 (13,7)
Miedo	3 (4,1)	64 (87,6)	-
Tensión	13 (17,8)	26 (35,6)	28 (38,3)
Tono emocional	19 (26)	6 (8,2)	42 (57,5)
Reacción a objetos	39 (53,4)	7 (9,6)	21 (28,8)
Juego creativo	63 (86,2)	-	4 (5,5)
Vínculos a objetos	63 (86,2)	-	4 (5,5)
Intención	15 (20,5)	39 (53,4)	13 (17,8)
Atención	10 (13,7)	50 (68,4)	7 (9,6)
Perseverancia	18 (24,7)	5 (6,9)	44 (60,3)
Actividad	17 (23,3)	36 (49,3)	14 (19,2)
Reactividad	12 (16,4)	50 (68,4)	5 (6,9)
Mirar	6 (8,2)	59 (80,7)	2 (2,7)
Escuchar	16 (21,9)	46 (63)	5 (6,9)
Vocalizar	2 (2,7)	61 (83,5)	4 (5,5)
Golpear	17 (23,3)	23 (31,5)	27 (37)
Manipular	10 (13,7)	33 (45,2)	24 (32,9)
Moverse	6 (8,2)	58 (79,4)	3 (4,1)
Chupar pulgar	1 (1,4)	66 (90,4)	-
Chupar chupete	10 (13,7)	57 (78,1)	-
Chupar juguete	19 (26)	24 (32,9)	24 (32,9)

Cuadro 5. Frecuencia y porcentajes de los índices conductuales desviados de la norma a los 20 meses

Variable	Moda n (%)	Por encima de la moda n (%)	Por debajo de la moda n (%)
Reacción a personas	11(15,1)	42 (57,5)	2 (2,8)
Reacción examinador	8 (11)	42 (57,5)	5 (6,8)
Reacción a madre	6 (8,2)	1 (1,4)	48 (65,7)
Cooperación	8 (11)	45 (61,7)	2 (2,8)
Miedo	25 (34,2)	9 (12,4)	21 (28,8)
Tensión	47 (64,4)	8 (10,9)	-
Tono emocional	42 (57,5)	-	13 (17,9)
Reacción a objetos	4 (5,5)	50 (68,5)	1 (1,4)
Juego creativo	35 (47,9)	-	20 (27,4)
Vínculos a objetos	51 (69,9)	-	4 (5,5)
Intención	24 (32,9)	21 (28,8)	10 (13,8)
Atención	22 (30,1)	24 (32,9)	9 (12,4)
Perseverancia	30 (41,1)	2 (2,7)	23 (31,6)
Actividad	21 (28,8)	15 (20,5)	19 (26)
Reactividad	45 (61,6)	1 (1,4)	9 (12,4)
Mirar	13 (17,8)	41 (56,2)	1 (1,4)
Escuchar	15 (20,5)	37 (50,7)	3 (4,1)
Vocalizar	11 (15,1)	33 (45,2)	11 (15,1)
Golpear		55 (75,3)	-
Manipular	21 (28,8)	30 (41,1)	4 (5,5)
Moverse	20 (27,4)	31 (42,5)	4 (5,5)
Chupar pulgar	55 (75,3)	-	-
Chupar chupete	41 (56,2)	14 (19,1)	-
Chupar juguete	42 (57,5)	13 (17,8)	-

Predicción del desarrollo mental a los 20 meses

A continuación se procedió con el estudio de las variables que predecían el desarrollo mental a los 20 meses. Para ello, se realizó un análisis de regresión jerárquica introduciendo el desarrollo psicomotor y el mental a los seis meses, y el desarrollo psicomotor a los 20 meses de edad como variables independientes, siendo el desarrollo mental a los 20 meses la variable dependiente.

El orden para introducir los predictores fue IDM a los seis meses, IDP a los seis meses e IDP a los 20 meses. Los resultados mostraron que el desarrollo psicomotor a los seis meses era significativamente mejor predictor del desarrollo mental a los 20 meses que el propio desarrollo mental a los seis meses ($F(1,52)= 4,27$; $p<0,044$) (cuadro 6).

Por último, el desarrollo psicomotor a los 20 meses se relacionó de forma muy significativa con el desarrollo mental a la misma edad ($F(1,53)= 8,65$; $p<0,005$) (cuadro 6). Finalmente, se estudió si las variables somatométricas predecían el desarrollo mental a los 20 meses de edad. Para ello se realizó un análisis de regresión jerárquica introduciendo el peso (P), la talla (L), el perímetro torácico (PT) y el perímetro cefálico (PC) a los seis y a los 20 meses como predictores, y se tomó el desarrollo mental a los 20 meses como variable dependiente.

El orden para introducir los predictores fue PC, PT, P y L. Los resultados mostraron que ninguna variable predecía significativamente el desarrollo mental a los 20 meses.

Cuadro 6. Predicción del desarrollo mental a los 20 meses de edad

VD	Variables Predictoras	Media \pm DE	R	Cambio en F	Significación del cambio en F	F del modelo	p del modelo
	IDM 6	98,16 \pm 9,39	-0,144	1,119	0,295	1,119	0,295
IDM20 n=56	IDP 6	107,47 \pm 1,50	0,193	4,277	0,044	2,733	0,074
	IDP 20	125,35 \pm 0,60	0,390	8,646	0,005	4,971	0,004

VD: Variable Dependiente; DE: Desviación estándar; IDM: Índice de Desarrollo Mental; IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor;

Predicción del desarrollo psicomotor a los 20 meses de edad

Se estudió qué variables predecían el desarrollo psicomotor a los 20 meses. Para ello se realizó un análisis de regresión jerárquica introduciendo el desarrollo psicomotor y el mental a los seis meses y el desarrollo mental a los 20 meses como predictores. El desarrollo psicomotor a los 20 meses se tomó como variable dependiente.

El orden para introducir los predictores fue IDP a los seis meses, IDM a los seis meses e IDM a los 20 meses. El IDP y el IDM a los seis meses no resultaron predictores del IDP a los 20 meses. Sólo se pudo constatar una relación estadísticamente significativa entre el IDM y el IDP a los 20 meses: $F(1, 51)= 8,65$; $p<0,005$) (cuadro 7).

Cuadro 7. Predicción del desarrollo psicomotor a los 20 meses

VD	Variabes Predictoras	Media \pm DE	R	Cambio en F	Significación del cambio en F	F del modelo	p del modelo
	IDP 6	107,47 \pm 1,50	0,183	1,844	0,180	1,844	0,180
IDP20 n=56	IDM 6	98,16 \pm 9,39	0,078	0,002	0,968	0,905	0,411
	IDM 20	119,73 \pm 2,51	0,390	8,646	0,005	3,574	0,020

VD: Variable Dependiente; DE: Desviación estándar; IDM: Índice de Desarrollo Mental; IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor;

Por último, se comprobó si las variables somatométricas predecían el desarrollo psicomotor a los 20 meses. Para ello se realizó un análisis de regresión jerárquica introduciendo el peso (P), la talla (L), perímetro torácico (PT) y el perímetro cefálico (PC) a los seis meses y a los 20 meses como predictores y el desarrollo psicomotor (IDP) a los 20 meses se tomó como variable dependiente.

El orden para introducir los predictores fue PC, PT, P y L. Los resultados mostraron que ninguna variable predecía significativamente el desarrollo psicomotor a los 20 meses.

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que aunque los niños tenían un buen desarrollo mental y psicomotor en ambas edades, el desarrollo psicomotor era superior al mental en los dos momentos de la evaluación. Por una parte, el desarrollo psicomotor a los seis meses era significativamente mejor predictor del desarrollo mental a los 20 meses que el propio desarrollo mental a los seis meses y, así mismo, el desarrollo psicomotor a los 20 meses era el mejor marcador del desarrollo mental a la misma edad.

Hay que resaltar que se trata de una población normal y sana ya que los cinco niños (7,6%) que a los seis meses tenían dos desviaciones estándar por debajo de la media en el IDM y, los cuatro (6,4%) que tenían dos desviaciones estándar por debajo de la media en el IDP, en la evaluación a los 20 meses se habían incorporado a los rangos de normalidad tanto en el IDM como en el IDP. Prácticamente igual ocurre con los índices conductuales. De los cinco índices que a los seis meses tenían la frecuencia más alta por debajo de la moda, sólo el índice de reacción ante la madre permanecía a los 20 meses con una frecuencia más alta por debajo de la moda.

Por tanto, los análisis descriptivos realizados ponen de manifiesto que la muestra de este trabajo de investigación se encuentra dentro de la normalidad aunque hay que resaltar que presentan un desarrollo psicomotor mayor al mental tanto a los 6 como a los 20 meses. Estos resultados son importantes en relación al objetivo general de la investigación, estudiar el neurodesarrollo del niño sano, no del patológico, a los seis y 20 meses y como se ha comprobado los niños participantes en este estudio se encuentran dentro de la normalidad, así mismo el alto rendimiento alcanzado en las dos escalas especialmente a los 20 meses por los niños de este estudio puede ser también representativo del tipo de población estudiada, puesto que fueron niños sanos al nacimiento.

El hecho de que los niños estudiados presenten un mayor desarrollo psicomotor que mental está en la línea de lo planteado por autores como Delval (1994), al afirmar que el desarrollo psicomotor constituye la base sobre la que se establece el desarrollo mental; de las observaciones clínicas realizadas por Bayley (1977) al afirmar que una deficiente coordinación psicomotora es, con frecuencia, el signo más directamente observable de un deterioro cognoscitivo más significativo. Igualmente, Salvatierra (Salvatierra, 1999; Salvatierra *et al.*, 2004) considera que un buen desarrollo psicomotor es un factor protector en el establecimiento de las funciones superiores.

Con respecto al análisis de qué variables (IDP o IDM tanto a los seis meses como a los 20 meses) predecían el desarrollo psicomotor y mental a los 20 meses, los resultados mostraron que sólo el desarrollo mental a los 20 meses es un buen marcador del desarrollo psicomotor a la misma edad. Por el contrario, el desarrollo psicomotor a los 6 y a los 20 meses resultaron buenos predictores del desarrollo mental a los 20 meses. Por tanto, cabe esperar que un niño que tiene un buen desarrollo psicomotor a una edad temprana (seis meses), tenga también posteriormente un buen desarrollo mental a los 20 meses de edad. Un buen desarrollo psicomotor supone por una parte un buen nivel de conexiones neuronales que permiten a su vez favorecer el aprendizaje así como la exploración por medio del movimiento además de un buen tono de conexión emocional y comunicativo (Salvatierra *et al.*, 2004). De ahí la importancia de vigilar mediante programas de seguimiento el desarrollo psicomotor del niño en los dos primeros años de edad y comprobar que se está produciendo dentro de los límites de la normalidad.

Ninguna variable somatométrica a los seis meses resultó predictora del desarrollo psicomotor y mental posterior a los 20 meses. El estudio de Ruiz *et al.* (2001) pone de relevancia que el peso, la talla y el perímetro cefálico son predictores de trastornos en el desarrollo, con lo cual constituyen parámetros esenciales a tener en cuenta para una intervención precoz en las desviaciones y trastornos del desarrollo. Los resultados obtenidos con respecto a la no existencia de relación entre las variables somatométricas y las variables de las EBDI, se pueden explicar porque existe poca variabilidad en los datos y sugerimos que esto probablemente se deba a que los sujetos de la muestra de este trabajo de investigación son normales y no presentan ninguna patología.

Los resultados obtenidos en el presente estudio están en la línea de los planteados por Yalcin *et al.* (2000). Estos autores analizaron las consecuencias a corto plazo de la suplementación de hierro en el desarrollo de niños sanos. El objetivo de este trabajo era examinar el efecto de la suplementación en la ejecución de las EBDI y las medidas antropométricas en niños de seis meses, sanos, con suficiente hierro, sin anemia. Para ello realizaron un estudio de casos-control en el que los niños fueron asignados al azar para tomar suplementación de sulfato de hierro o para no tomar la suplementación y tuvieron seguimiento en un lapso de tres meses. Los resultados indicaron que no había diferencias significativas en las medidas antropométricas en los grupos ni tampoco en las puntuaciones de las EBDI.

Estos datos apoyan los resultados de este trabajo de investigación en el que en niños sanos no existe relación significativa entre las variables antropométricas y el desarrollo. Sin embargo, diversos estudios (Aina y Morankiyo, 2001; Ruiz *et al.*, 2001; Llorente *et al.*, 2003; Salhab *et al.*, 2004) han demostrado que existe relación entre las variables somatométricas y el desarrollo psicomotor y mental en poblaciones con patologías o en niños de alto riesgo. Ruiz *et al.* (2001) han demostrado una relación significativa entre el perímetro cefálico a los seis, 12, 18 y 24 meses de los niños de riesgo estudiados y el cociente de desarrollo evaluado con el test de Brunet-Lézine. Los resultados de dicho estudio mostraron que los niños con puntuaciones más bajas en el test tenían un perímetro cefálico más pequeño. Llorente *et al.* (2003) estudiaron los marcadores tempranos de neurodesarrollo que predecían la mortalidad en bebés infectados con VIH. Los resultados mostraron que los niños que tenían puntuaciones más bajas en el IDM e IDP de las EBDI tenían una mayor mortalidad que los niños que tenían puntuaciones más altas. Los niños que tenían las puntuaciones más bajas en las EBDI solían tener, a su vez, el perímetro cefálico más pequeño, eran prematuros y

tenían un VIH avanzado. Salhab *et al.* (2004) realizaron un estudio de casos-control de niños prematuros con un peso extremadamente bajo al nacer (<1000 gramos) y padecían enterocolitis necrotizante (EN). Estos niños fueron evaluados a los 18 meses de edad con las EBDI-II. Los resultados mostraron que las puntuaciones en el índice de desarrollo mental (IDM) del Bayley eran similares en ambos grupos, pero que el índice de desarrollo psicomotor (IDP), la talla y el perímetro cefálico eran significativamente más bajos en el grupo de prematuros afectados de EN respecto al grupo control. Por tanto, los niños con EN tienen un retraso en el desarrollo psicomotor, que puede determinar un retraso en el desarrollo cognoscitivo posterior. En este sentido, si se conoce el proceso de desarrollo normal de un niño, resulta más fácil detectar cualquier trastorno cuando no se produzca el proceso esperado. Esto es, si el cerebro del niño normal se expresa en cada edad en relación con el grado de maduración alcanzado y con unos patrones de conducta dados, ante cualquier trastorno funcional o estructural entonces el cerebro se expresará de forma distinta y se puede predecir que el desarrollo no está siguiendo unas pautas de normalidad (Mulas y Hernández, 2004).

CONCLUSIONES

Los datos del presente estudio nos permiten concluir que:

- 1) El neurodesarrollo de la población estudiada, niños sanos a los seis y 20 meses de edad, estaba dentro de la normalidad, de acuerdo a las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI).
- 2) Aunque los niños tienen un buen desarrollo mental y psicomotor en ambas edades, el desarrollo psicomotor es superior al mental en los dos momentos de la evaluación.
- 3) El desarrollo psicomotor a los seis meses es predictor del desarrollo mental a los 20 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aina, F. y Morankinyo, O. (2001) Anthropometric assessment in Nigerian children. *East Afr Med J*, 78(6), 312-316.
- Bayley, N. (1969). *Escalas Bayley de Desarrollo Infantil*. San Antonio: The Psychological Corporation. Adaptación española. (1977). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

- Cavada, C. (1988). Desarrollo del Sistema Nervioso Central. En S. Segovia y A. Guillamón (eds), *Psicobiología del Desarrollo* (17-30). Barcelona: Ariel Psicología.
- Decsi, T., Campoy, C., Koletzko, B. (2005). Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy: the Nuheal trial. *Adv Exp Med Biol*, 569, 109-113.
- Delval, J. (1994). *El desarrollo humano*. Madrid: Siglo Veintiuno.
- Enesco, I. (2003). *El desarrollo del bebé. Cognición, emoción y afectividad*. Madrid: Alianza.
- Ferré, J. y Aribau, E. (2002). *El desarrollo neurofuncional del niño y sus trastornos*. Barcelona: Lebón.
- Fewtrell, M.S. y EARNEST consortium. (2007). Session 6: Infant nutrition: future research developments in Europe EARNEST, the early nutrition programming project: EARly Nutrition programming-long-term Efficacy and Safety Trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research. *Proc Nutr Soc*, 66(3), 435-441.
- García, A., y Narbona., J. (1995). Exploración neuropsicológica del niño. En M.R. Gómez, J. Montilla y M. Nieto (eds), *Neurología y Neuropsicología Pediátrica. Tomo I* (115-171). Jaén: Instituto de Estudios Gienenses.
- Gassier, J. (1990). *Manual del desarrollo psicomotor del niño*. Barcelona: Masson.
- Grupo de Atención Temprana. (2000). *Libro Blanco de la Atención Temprana. Documentos 55/2000 (Circulación Institucional)*. Madrid: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.
- Kolb, B. y Fantie, B. (1997). Development of the Child's brain and behavior. En C.R. Reynolds, y E. Fletcher-Janzen (eds), *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* (17-39). New York and London: Plenum Publications Corporation.
- Krauss-Etschmann, S., Shadid, R., Campoy, C., Hoster, E., Demmelair, H., Jimenez, M., Gil, A., Rivero, M., Veszprémi, B., Decsi, T., Koletzko, B.V. For the Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. (2007). Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 85(5), 1392-1400.

Le Boulch, J. (1995). *El desarrollo psicomotor desde el nacimiento hasta los 6 años*. Barcelona: Paidós.

Llorente, A., Brouwers, P., Charurat, M., Magder, L. Malee, K., Mellins, C., Ware, J., Hittleman, J., Mofenson, L., Velez-Borras, J., Adeniyi-Jones, S. Women and Infant Transmission Study Group. (2003). Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Child Neurol*, 45(2), 76-84.

Molina-Font, J.A. y Ruiz-Extremuera, A. (2004). La atención temprana. En A. Ruiz Extremuera y C. Robles Vizcaíno (eds), *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (3-6). Madrid: Norma Capital.

Mulas, F. y Hernández, S. (2004). Bases neurobiológicas de la atención temprana. En: Pérez-López J., Brito de la Nuez, A.G, (eds). *Manual de atención temprana*. Madrid: Pirámide.

Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M., Grimalt, J. y Sunyer, J. (2005). La Red de Investigación "Infancia y Medio Ambiente" (Red INMA): Protocolo de estudio. *Rev Esp Salud Pública*, 79, 203-220.

Robles-Vizcaíno, C. y Salvatierra, M.T. (2004). Programas de atención temprana. En A. Ruiz Extremuera y C. Robles Vizcaíno (eds), *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (13-16). Madrid: Norma Capital.

Rourke, B., Bakker, D.J., Fisk, J.L. y Strang, J.D. (1983). *Child Neuropsychology*. New York: Guildford Press.

Ruiz, A., Robles, C., Salvatierra, M.T., Ocete, E. (2001). Neurodevelopment of neonates in neonatal intensive care units and growth of surviving infants at age 2 years. *Earl Hum Dev*, 65(Suppl),119-132.

Salhab, W.A., Perlman, J.M., Silver, L., Sue Broyles, R. (2004). Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Low-Birth-Weight Infants <1000 g. *J Perinatol*, 24(9), 534-540.

Salvatierra, M.T. (1999). Psychomotor development in the preterm newborn. *Toko-Gin Pract*, 58(4), 191-195.

Salvatierra, M.T., Cruz, F., Laynez, C. (2004). Intervención psicológica en atención temprana. En: Ruiz A, Robles C (eds). *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (395-411). Madrid: Norma Capital.

Spreen, O., Risser, A. T. y Edgell, D. (1995a). Principles of Neural Development. En O. Spreen, A.T. Risser y D. Edgell. (Eds), *Developmental Neuropsychology* (3-22). New York: Oxford University Press.

Yalcin, S.S., Yurdakök, K., Açikgöz, D., Ozmert, E. (2000). Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int*, 42(6), 625-630.

Yusuf, K. M., e Islam, K. (2002). Brain Development. En V.S. Rachandran (ed), *Encyclopedia of the Human Brain*. Vol I (493-507). San Diego: Elsevier Science.

ESTUDIO 2

RELACIÓN ENTRE EL STATUS MATERNO DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA) DURANTE EL EMBARAZO Y EL NEURODESARROLLO DE LOS NIÑOS DURANTE LOS PRIMEROS 20 MESES DE VIDA.

RELATIONSHIP BETWEEN DOCOSAHEXAENOIC ACID STATUS DURING PREGNANCY AND INFANT DEVELOPMENT AT 6 AND 20 MONTHS OF LIFE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL¹⁻⁸

Cristina Campoy¹, Rosa Ramos², Francisco Cruz³, Miguel Pérez³, Maria T Salvatierra¹, Concepción Robles¹, Milagros Cruz⁴, Angel Gil⁵, Maria T Miranda⁶, Juan A. Molina¹, Tamas Décsi⁷, Viktória Jakobik⁷, Hans Demmelmair⁸, Berthold V Koletzko⁸.

¹Department of Paediatrics. School of Medicine University of Granada, Granada, Spain

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain, Laboratory of Medical Investigations, of the Granada's Clinical San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

³Department of Clinical Psychology, Evaluation & Personality, School of Psychology, University of Granada, Granada, Spain

⁴Obstetric and Gynecology Service of the Granada's Clinical San Cecilio University Hospital, ⁵Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

⁶Department of Biostatistics, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

⁷Department of Paediatrics, University of Pécs, Pécs, Hungary.

⁸Division of Metabolic Diseases and Nutritional Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany.

(Submitted: Clinical Nutrition, 2009)

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), principalmente el ácido araquidónico (AA) (20:4 n-6) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 n-3), se encuentran en grandes concentraciones en el sistema nervioso central (SNC) y en la retina y están implicados en el desarrollo cognitivo y visual desde las primeras etapas de vida (Koletzko *et al.*, 2007a; Koletzko *et al.*, 2008).

El DHA y AA son componentes indispensable de todas las membranas celulares y es el ácido graso estructural predominante en el SNC y en la retina, y su disponibilidad es crucial para el desarrollo cerebral (Uauy *et al.*, 2001; Makrides y Gibson, 2002; Hadders-Algra *et al.*, 2007). Por lo tanto, el DHA y el AA tienen un papel crítico en el mantenimiento de la integridad estructural y funcional del SNC y la retina (Innis, 2004; Marszalek y Lodish, 2005; Singh, 2005). El DHA además está implicado en distintas funciones, tales como la neurogénesis, neurotransmisión, la sinaptogénesis, la inhibición de la apoptosis en el cerebro y la retina y en la protección contra el estrés oxidativo (Innis, 2007). Niveles reducidos DHA durante el desarrollo cerebral en estudios con animales están asociados con déficit en la neurogénesis, con una función visual y un aprendizaje alterado y con un peor rendimiento cognitivo y conductual (Innis, 2007, 2008).

El DHA y el AA pueden ser obtenidos directamente de la dieta o por la conversión endógena de sus precursores ALA y LA mediante una cadena de elongación y desaturación. El DHA es particularmente importante durante el embarazo ya que se acumula de forma preferente en el cerebro durante el tercer trimestre de embarazo (Martinez, 1992) y es en este período cuando produce un rápido crecimiento de la formación de sinapsis y el desarrollo de los fotorreceptores (Jacobson *et al.*, 2008). Durante la etapa gestacional el aporte de DHA y AA es realizado por la madre, ya que si bien el feto y el recién nacido tienen capacidad para formar AGPI-CL a partir de sus precursores, la velocidad de transformación (elongación y desaturación) del LA para formar AA y del ALA para formar DHA, parece no ser suficiente para proveer la cantidad de AGPI-CL requerida por el feto y el recién nacido hasta la semana 16 después del parto. (Uauy *et al.*, 2001; Hadders-Algra *et al.*, 2007). Esto significa que durante el desarrollo temprano el aporte de DHA y AA al feto va a depender principalmente de la ingesta materna de DHA y AA. La placenta humana no tiene la capacidad para elongar y desaturar los AGPI precursores, sin embargo, es

selectivamente permeable a los AGPI-CL de origen materno (Valenzuela y Nieto, 2001). De esta forma, si la madre recibe una alimentación con un aporte adecuado de DHA podrá aportar al feto a través del transporte placentario el requerimiento de DHA necesario para un desarrollo adecuado del sistema nervioso.

Algunos autores han informado recientemente de la importancia que puede tener el estado nutricional materno de DHA durante el embarazo y en los primeros meses de vida sobre el neurodesarrollo óptimo del bebé y del niño (Decsi y Koletzko, 2005). Por lo cual es altamente recomendable una ingesta adecuada de DHA por parte de la madre durante el embarazo.

Existen estudios observacionales y de intervención que coinciden en afirmar que una ingesta alta a través la dieta de DHA durante el embarazo resulta en una mayor transferencia de DHA madre-feto (Decsi *et al.*, 2005; Helland *et al.*, 2006; Krauss-Etschmann *et al.*, 2007). Ya que una ingesta alta de DHA en la madre durante el embarazo produce niveles más altos de DHA en plasma materno, produciendo así un aumento de la transferencia del DHA al feto (Innis, 2005; Koletzko *et al.*, 2007b; Hanebutt *et al.*, 2008).

También existe evidencia epidemiológica de una asociación entre un consumo alto de pescado (principal fuente de DHA) de la madre durante el embarazo y efectos positivos en el desarrollo (Koletzko *et al.*, 2008). Un consumo alto de pescado durante el embarazo conlleva beneficios a corto plazo para los niños como: una preferencia mayor por los estímulos novedosos en la memoria de reconocimiento visual (Oken *et al.*, 2005), y también beneficios a largo plazo hasta los 8 años de edad, incluyendo puntuaciones más altas en inteligencia verbal y en otras medidas conductuales (Hibbeln *et al.*, 2007).

Hadders-Algra *et al.* (2007) han afirmado que de los pocos estudios que se han realizado sobre el efecto del estado prenatal de AGPI-CL o de la suplementación prenatal de AGPI-CL los resultados sugieren que un mejor estado prenatal de DHA y AA parece estar relacionado con un mejor neurodesarrollo al menos hasta los 18 meses de edad. De todo lo anterior se puede deducir que existe suficiente evidencia para concluir que un aporte o suplemento de DHA durante la segunda mitad del embarazo va a mejorar el estado nutricional materno de DHA. Lo cual es muy importante para que se transfiera más DHA al hijo antes y después del nacimiento, por las implicaciones tanto a corto como a largo plazo que esa transferencia conlleva para la función cognitiva, motora, neurológica y visual del hijo (Cohen *et al.*, 2005; Innis,

2008; Jacobson *et al.*, 2008).

OBJETIVO

- Estudiar el efecto a largo plazo del status materno de DHA y AA en el momento del parto y en el neonato sobre el desarrollo neuropsicomotor y mental de los niños a los 6 y 20 meses de edad.

Dicho objetivos se basa en las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis 1.

- El estado nutricional materno de DHA y AA durante la segunda mitad de gestación y en el parto predecirá el desarrollo psicomotor y mental de los niños a los 6 y 20 meses de vida.

Hipótesis 2.

- Un adecuado estado nutricional materno de DHA durante la segunda mitad de gestación determina una mejora del desarrollo psicomotor y mental de los niños en el periodo comprendido entre los 6 y los 20 meses de vida.

METODOLOGÍA

Sujetos

Para estudiar la relación entre el estado nutricional materno de DHA durante la segunda mitad del embarazo y el desarrollo de los niños durante los primeros 20 meses de vida se invitó a participar en el estudio a mujeres españolas sanas con edades comprendidas entre los 18 y 40 años con un embarazo simple (no múltiple), sin complicaciones antes de la semana 20 de gestación (n=147), y participantes en el Proyecto Europeo NUHEAL. Las voluntarias fueron excluidas si fumaban o habían tomado suplementos de aceite de pescado durante la primera mitad del embarazo o si continuaban tomando suplementos de ácido fólico y vitamina B12 después de las 16 semanas de gestación. Todos los partos se produjeron entre las semanas 37 y 40 de edad gestacional; la edad gestacional fue determinada por la primera ecografía, la fecha de la última menstruación, y de la evaluación física y del neurodesarrollo del niño en el nacimiento, es decir, siguiendo las normas de Naegeles. Sólo los nacimientos de partos simples con pesos apropiados para la edad gestacional fueron incluidos en el estudio. En el diseño original del estudio se realizó una intervención dietética desde la semana 20 de gestación hasta el parto. Para ello las mujeres

participantes siguiendo en un diseño aleatorio y a doble ciego, fueron asignadas al azar, en uno de los cuatro grupos de intervención: (a) placebo, (b) 500 mg DHA/día + 150 mg de EPA/día (c) 400 µg de 5-metiltetrahidrofolato (MTHF)/día o (d) ambos.

El DHA y el 5-MTHF fue incluido en un suplemento en forma de leche (Blemil plus matter; Laboratorios Ordesa, Barcelona, España) que contenía vitaminas y minerales en las cantidades estimadas para los requisitos necesarios durante la segunda mitad del embarazo. El DHA fue proporcionado por aceite de pescado modificado (Pronova Biocare, Lysaker, Noruega). Los suplementos fueron tomados diariamente desde la semana 20 de gestación hasta el parto. Se les pidió a las madres participantes en el estudio que no tomaran otros suplementos adicionales durante este tiempo. Los suplementos fueron proporcionados como sobres de 15 g/día que debían ser tomados mezclándolos con agua. Los suplementos proporcionados (por sobre y por día) además contenían: 360 mg de calcio, 360 mg de fósforo, 106 mg de magnesio, 5,7 mg de zinc, 60 µg de yodo, 240 µg de vitamina A, 0,5 µg de vitamina D, 3 mg de vitamina E, 0,48 mg de vitamina B₁, 0,54 mg de vitamina B₂, 6 mg de vitamina B₃, 0,63 mg de vitamina B₆, 0,78 µg de vitamina B₁₂ and 60 µg de vitamina C.

Se obtuvieron muestras de sangre para evaluar los ácidos grasos en los fosfolípidos del plasma. Se recogió 1 ml de sangre venosa de la madre en la semana 20 y 30 de gestación y en el parto. También fueron recogidas en el parto muestras de sangre de cordón umbilical (1 ml). Todas las muestras de sangre fueron recogidas en tubos EDTA. La sangre fue centrifugada a 3500 revoluciones por minuto (rpm) durante 5 minutos y se recogió el plasma que fue congelado a -80°C hasta su análisis.

El Comité Ético local del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada y el Comité de Bioética de la Universidad de Granada aprobó el protocolo del estudio. Después de una cuidadosa explicación de los detalles del estudio, se obtuvo el consentimiento escrito de todas las mujeres participantes en el estudio.

Para estudiar el papel del estado nutricional materno de DHA y de AA en el parto y del recién nacido sobre el desarrollo psicomotor y mental de los niños a los 6 y 20 meses de edad se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las concentraciones de DHA y AA, constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50).

Para el estudio de la influencia del estado nutricional materno de DHA y de los principales ácidos grasos durante la segunda mitad del embarazo en la mejora del desarrollo psicomotor (evaluado con el índice de desarrollo psicomotor; IDP) y del

desarrollo mental (evaluado con el índice de desarrollo mental; IDM) desde los 6 a los 20 meses se dividió a los niños en tres grupos en función de del nivel de cambio que había tenido lugar entre la evaluación a los 6 y 20 meses de edad. Resultando de esta división 3 grupos:

Grupo NM= ninguna mejora. Este grupo está compuesto por niños que no mejoran en las puntuaciones del IDP ni en el IDM desde los 6 a los 20 meses.

Grupo M1DE= mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses. El grupo está compuesto por niños que mejoran la puntuación del IDP o IDM en una desviación estándar desde los 6 a los 20 meses.

Grupo M2DE= mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses. El grupo está compuesto por niños que mejoran la puntuación del IDP o IDM en dos desviaciones estándar desde los 6 a los 20 meses.

Análisis Bioquímico: Análisis de la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos en plasma materno y en cordón umbilical

El plasma materno o de cordón umbilical (0,5 mL) más 0,5 mL de agua se agitaron durante 30 segundos con 100 µl de patrón interno (0,857 g/L de diheptadecanoil fosfatidil colina disuelta en cloroformo). Los lípidos se extrajeron con 4 mL de hexano/isopropanol (3:2, por volumen) que contenía 25 mg/L de hidroxitolueno butilado que actúa como antioxidante. Los lípidos extraídos se disolvieron en 200 µL de hexano: metil-tertbutil-éter:ácido acético (100:3:0,3 por volumen) y los fosfolípidos se separaron usando columnas de aminopropilo (SepPak Cartridges; Waters, Milford, MA, USA) como se ha descrito previamente (Agren *et al.*, 1992). Los metilésteres de los ácidos grasos y los fosfolípidos (AGPI) se formaron como consecuencia de la reacción con cloruro acetilo según el método de Lepage y Roy (1986). Los metilésteres de los AGPI de las series n-3 y n-6 del plasma de la madre y del recién nacido (mg/dl) se separaron por Cromatografía de gases (GC) usando un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP5890 Series II (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) equipado con un detector de ionización de llama. Se utilizó una columna capilar de 60 metros de largo con un diámetro interno de 0,32 mm y 0,20 µm de ancho e impregnada con SP-2330 FS (Supelco; Bellefonte, Palo Alto, CA, USA). El inyector y el detector se mantenían a una temperatura de 250 °C y 275 °C respectivamente. El

nitrógeno era usado como gas transportador, y la relación de partición fue de 29:1. Se utilizó el siguiente programa de temperatura (tiempo total de 40 minutos): temperatura inicial, 160°C durante 5 minutos, 2°C/minuto hasta 190°C, 3°C/minuto hasta 220°C, 15°C/minutos hasta 230°C, durante 12 minutos, 14°C/minuto hasta 160°C. Los metilésteres de los ácidos grasos se identificaron comparando los tiempos de retención con los tiempos estándares conocidos y fueron obtenidos en mg/dL.

Instrumentos para la evaluación del desarrollo psicomotor y mental

La evaluación del desarrollo psicomotor y mental se realizó en dos momentos de evaluación a los 6 y 20 meses de edad utilizando la versión española de las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil; EBDI (Bayley, 1977)

La evaluación a los 6 meses la completaron 140 sujetos ya que 7 fueron excluidos en el período desde el parto a los 6 meses por no cumplir las características del estudio. Y a los 20 meses la completaron 118 sujetos. 22 sujetos se perdieron desde la evaluación de los 6 a los 20 meses por pérdida de contacto.

Estas escalas están consideradas validas y fiables para evaluar las propiedades psicométricas de niños desde el primer hasta los 30 meses de edad. Además son ampliamente utilizadas en ensayos clínicos aleatorios para evaluar el desarrollo cognitivo global de niños pequeños. Las EBDI miden el nivel de desarrollo psicomotor, cognitivo o mental y del comportamiento. Están compuestas por tres escalas: Escala de desarrollo psicomotor, escala de desarrollo mental y Escala del registro del comportamiento. Solamente fueron consideradas para este estudio las escalas de desarrollo psicomotor y mental.

La **Escala Mental** ha sido preparada para evaluar la agudeza sensorio-perceptiva, la discriminación y la capacidad de respuesta a estímulos; la adquisición temprana de la “constancia del objeto” y de la memoria, aprendizaje y capacidad de resolución de problemas; las vocalizaciones al comienzo de la comunicación verbal; y la capacidad temprana para generalizar y clasificar, base del pensamiento abstracto. Los resultados de la aplicación de la escala mental se expresan en puntuaciones típicas o Índices de Desarrollo Mental (IDM). La escala mental tiene 163 elementos.

La **Escala de Psicomotricidad** proporciona una medida del grado de control del cuerpo, la coordinación de los músculos grandes y la habilidad manipulativa de manos y dedos. La escala de psicomotricidad va dirigida específicamente a los

comportamientos que implican destreza y coordinación psicomotora. Los resultados de esta escala se expresan en puntuaciones típicas o Índices de Desarrollo Psicomotriz (IDP). La escala psicomotora tiene 81 elementos.

Las puntuaciones directas de las escalas mental (PDM) y psicomotora (PDP) de las EBDI, basadas en el número de ítems completados con éxito, son convertidas en puntuaciones estándar dando lugar al índice de desarrollo mental (IDM) y al índice de desarrollo psicomotor (IDP) de acuerdo a la edad del niño y al momento en que se realiza la evaluación. El IDM evalúa memoria, resolución de problemas, discriminación, clasificación, lenguaje y habilidades sociales. El IDP evalúa el desarrollo motor grueso y fino, incluyendo la habilidad para caminar, correr, saltar, la conducta de prensión, y la imitación de movimientos de manos.

El rango medio (84-116) para el desarrollo mental y psicomotor está definido con una media de 100 y una desviación estándar de 16. Una puntuación de ≤ 68 está en el rango clínico para el retraso cognitivo y motor.

Procedimiento

La evaluación del desarrollo psicomotor y mental de los niños con las EBDI se realizó dos momentos de evaluación (a los 6 y 20 meses de edad). Para ello los sujetos de la investigación fueron citados por teléfono. Se les explicó a los padres que se le iba a realizar a sus hijos la revisión correspondiente a los 6 y a los 20 meses del proyecto NUHEAL. Dicha revisión consistía en una evaluación psicológica y pediátrica de los niños incluidos en el estudio.

La evaluación psicológica consistía en la aplicación de las **Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI)** por la psicóloga del presente trabajo de investigación y la evaluación clínica y somatométrica por parte del pediatra del proyecto.

La aplicación de las EBDI se realizó en la Unidad de Seguimiento y Atención Temprana del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada situada en el Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" en una habitación habilitada para tal efecto. La administración de las EBDI siguió este procedimiento:

En primer lugar se recibió a los padres y al niño. A continuación la psicóloga

comentaba a los padres que se iba a realizar un test para evaluar el desarrollo del niño tanto a nivel mental, psicomotor y comportamental. Seguidamente se iniciaba la aplicación del test comenzando por la escala mental que se realiza en la habitación preparada para ello, con una mesa, sillas y los materiales del test. Después se aplicaba la escala psicomotricidad en otra habitación más espaciosa para que el niño pudiese realizar actividades exigidas. Una vez que se habían completado ambas escalas cuya duración oscilaba entre 30 y 40 minutos se procedía a completar el registro del comportamiento con la información suministrada por la madre durante la realización de la prueba y con la información que se obtenía por la observación directa de la conducta del niño.

La evaluación pediátrica incluía las *medidas antropométricas* de talla o longitud (L), peso (P), perímetro cefálico (PC), que fueron obtenidas por un pediatra experto que utilizó los instrumentos apropiados y especificados dentro del protocolo del proyecto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se han realizado tests de normalidad, análisis descriptivos y comparaciones de medias mediante el test t de Student para muestras independientes. También se realizó análisis de correlación de Pearson y un estudio regresión logística multivariante para descartar la potencial influencia de variables confusoras sobre los resultados del estudio neurológico. Para estudiar la influencia del estado nutricional materno de DHA y de los principales ácidos grasos durante la segunda mitad del embarazo en la mejora del desarrollo psicomotor y mental de sus hijos desde los 6 a los 20 meses, se realizaron análisis bifactoriales mixtos 3x2 (grupos de cambio x momento de evaluación) y ANOVA de una vía para el análisis de la interacción, aplicando el test de Scheffé en las correcciones post-hoc para comparaciones múltiples.

RESULTADOS

1. Estado nutricional materno y del recién nacido de DHA y AA y neurodesarrollo

En primer lugar se estudió los efectos de las potenciales variables confusoras que pudieran afectar al neurodesarrollo hasta los 20 meses de edad de acuerdo con los nuevos grupos establecidos. Como en otros estudios sobre este tema el único

factor influyente para el IDM fué la edad materna y para el IDP han sido las concentraciones de de AA >P50 y un índice n6/n3 $P \leq 50$ (Tabla 1).

Se han demostrado correlaciones lineales, simples y directas entre los índices de AA/DHA calculado en las madres en momento del parto y el índice AA/DHA del cordón umbilical de los recién nacidos ($r: 0,62, p=0,001$) (Figura 1). Aunque no se encontraron correlaciones entre los ácidos grasos de las madres y recién nacidos y, las puntuaciones directas y los índices de desarrollo de las EBDI ni a los 6 y ni a los 20 meses. El índice de desarrollo psicomotor (IDP) a los 6 meses resultó correlacionado significativamente con la puntuación directa mental (PDM) a los 20 meses ($r:0,21, p=0,022$) (Figura 2).

TABLA1: Características de la población de estudio en función de los cambios que se observan en el índice de desarrollo psicomotor (IDP) y en el índice de desarrollo mental (IDM) entre los 6 y 20 meses de edad: NM= No mejora M1DE: Mejoran una desviación típica M2DE: Mejoran dos desviaciones típicas

		Puntuaciones de las EBDI a los 6 y 20 meses								
		IDP				IDM				
		NM	M1DE	M2DE	P	NM	M1DE	M2DE	P	
Maternal Age	Mean(SD)	< 35y	28.67(5.72)	29.74(4.45)	28.95(3.62)	0.37	29.58(5.53)	29.06(4.02)	29.13(4.30)	0.03
		> 35y	38.80(2.28)	36.33(0.52)	37.75(2.22)		37.00(2.00)	36.50(0.71)	38.00(2.07)	
BMI (Kg/m ²)	at study entry	Mean (SD)	25.67(4.04)	25.23(2.73)	25.68(2.87)	0.77	25.15(2.99)	25.64(3.34)	25.49(2.90)	0.86
Gravidity [(n %)]		<2	9(20.0)	16(35.6)	20(44.4)		9(18.0)	14(28.0)	27(54.0)	
		2	9(20.0)	1(37.8)	19(42.2)	0.82	5(11.4)	11(25.0)	28(63.6)	0.30
		>2	5(28.0)	8(44.4)	5(27.8)		4(22.2)	8(44.4)	6(33.3)	
Parity [n(%)]		<2	19(19.4)	37(37.8)	42(42.9)		15(15.0)	31(30.0)	56(55)	
		2	3(37.5)	3(37.5)	2(25.0)	0.36	2(25.0)	2(25.0)	4(50)	0.53
		>2	1(50.0)	1(50.0)	0		1(50.0)	0	1(50)	
Maternal smoking		No	20(22.5)	35(39.3)	34(38.2)	0.17	13(14.0)	28(30.1)	52(55.9)	0.67
	[n (%)]	Yes	1(5.9)	6(35.3)	10(58.8)		4(23.5)	5(29.4)	8(47.1)	
Maternal Educational Status [n(%)]		None	0	0	1(100)		0	1(100)	0	
		Elementary	16(23.2)	27(39.1)	26(37.7)		8(11.3)	25(35.2)	38(53.5)	
		School								
		General								
		qualification for	6(18.2)	13(31.7)	14(42.4)	0.66	10(27.8)	5(13.9)	21(58.3)	0.09
	University									
	Entrance									
	University	0	1(25)	3(75)		0	1(33.3)	2(66.7)		

	Entrance								
	Other	0	0	0		0	0	0	
Paternal Educational Status	None	1(50.0)	0	1(50.0)		0	1(50.0)	1(50.0)	
[n(%)]	Elementary	14(18.7)	29(38.7)	32(42.7)		14(17.7)	22(27.8)	43(54.4)	
	School								
	General	6(22.2)	12(44.4)	9(33.3)	0.62	3(11.1)	7(25.9)	17(63.0)	0.51
	qualification for								
	University								
	Entrance								
	University								
	entrance	1(33.3)	0	2(66.7)		1(33.3)	2(66.7)	0	
	Other	0	0	0		0	0	0	
Job training of mother	None	10(21.7)	15(32.6)	21(45.7)		4(8.9)	16(35.6)	25(55.6)	
[n (%)]	Apprenticeship	6(21.4)	12(42.9)	10(35.7)		5(17.9)	11(39.3)	12(42.9)	
	Master's	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0.95	0	1(20.0)	4(80.0)	0.11
	degree								
	University	5(18.5)	10(37.0)	12(44.4)		9(30.0)	4(13.3)	17(56.7)	
	degree								
	Other	0	0	0		0	0	1(100)	
Job training of father	None	9(19.1)	16(34.0)	22(46.8)		10(20.4)	14(28.6)	25(51.0)	
[n (%)]	Apprenticeship	5(19.2)	10(38.5)	11(42.3)		5(19.2)	7(26.9)	14(53.8)	
	Master's	1(14.3)	4(57.1)	2(28.6)	0.94	1(14.3)	2(28.6)	4(57.1)	0.91
	degree								
	University	6(25.0)	9(37.5)	9(37.5)		2(8.0)	7(28.0)	16(64.0)	
	degree								
	Other	0	0	0		0	0	0	

Mean Gestational									
age (SD)	(weeks)	39(1.59)	39.15(1.46)	38.88(1.40)	0.71	38.83(2.00)	39.19(1.40)	38.93(1.39)	0.66
Infant Gender	female/male	12/11	17/24	24/20	0.48	8/10	15/18	32/29	0.78
Mean Birth Weight (SD)	(Kg)	3324.78(450.04)	3367.56(478.49)	3156.59(425.84)	0.09	3120.0(534.38)	3247.88(486.67)	3308.36(423.10)	0.31
Mean Birth Length (SD)	(cm)	50.83(1.63)	50.80(2.04)	50.02(1.76)	0.10	50.44 (2.41)	50.33(2.08)	50.62(1.68)	0.78
Mean head circumference (SD) at delivery	(cm)	34.74(1.44)	34.66(1.26)	34.42(1.48)	0.60	34.33(1.31)	34.70(1.46)	34.59(1.38)	0.67
Apgar score, 5 min	Median (intercuartile range)	9.75(0.25)	9.76(0)	9.7 (0)	0.99	9.80(0)	9.72(1)	9.78(0)	0.84
Mean cord artery pH (SD)		7.26(0.06)	7.24(0.08)	7.26(0.07)	0.57	7.21(0.10)	7.25(0.06)	7.26(0.06)	0.15
Maternal n6/n3 ratio at delivery [n (%)]	≤ P50	7 (12.1)	25 (43.1)	26 (44.8)	0.04	9 (15.5)	16 (27.6)	33 (56.9)	0.89
	>P50	15 (32.6)	15 (32.6)	16 (34.8)		8 (16.0)	16 (32.0)	26 (52.0)	
Maternal AA at delivery [n (%)]	≤ P50	15 (29.4)	22 (43.1)	14 (27.5)	0.03	8 (15.1)	17 (32.1)	28 (52.8)	0.87
	>P50	7 (13.2)	19 (35.8)	27 (50.9)		10 (18.2)	15 (27.3)	30 (54.5)	

Figura 1. Correlación lineal y directa entre el índice AA/DHA de la madre y el índice AA/DHA del recién nacido en el momento del parto

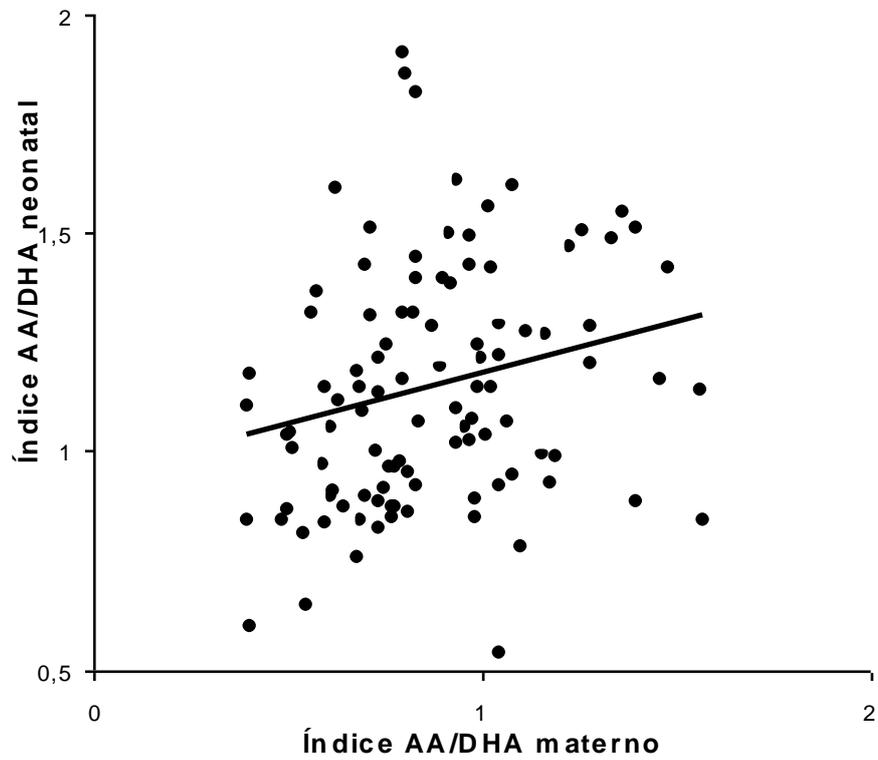
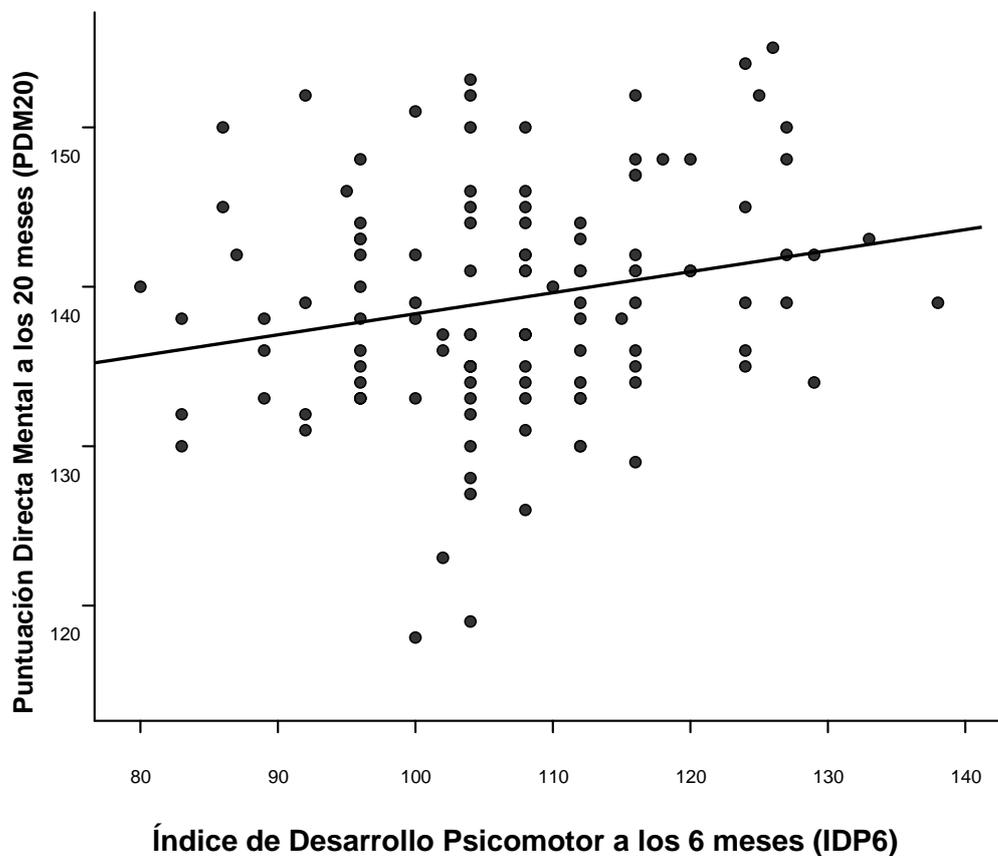


Figura 2. Correlación entre el Índice de Desarrollo Psicomotor a los 6 meses (IDP6) y la Puntuación Directa Mental a los 20 meses (PDM20)



Para estudiar el papel del estado nutricional materno de DHA y de AA en el parto y del recién nacido sobre el desarrollo psicomotor y mental de los niños a los 6 y 20 meses de edad se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las concentraciones de DHA y AA, constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50). Los resultados mostraron que las puntuaciones del IDP a los 20 meses eran más altas en niños cuyas madres tenían concentraciones de DHA en los fosfolípidos del plasma por encima de la media en el momento del parto ($>P50$): $122,80 \pm 9,20$ vs. $126,20 \pm 12,50$; $p < 0,045$) (Tabla 3). Los niños con concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical por encima de la media en el momento del parto mostraban puntuaciones directas mentales (PDM) ($71,10 \pm 4,70$ vs. $73,30 \pm 3,30$, $p < 0,003$) y psicomotoras (PDP) ($28,40 \pm 3,10$ vs. $29,60 \pm 2,90$; $p < 0,029$) más altas a los 6 meses (Tabla 4).

Tabla 3. Puntuaciones Directas Mental y Psicomotora e Índices de Desarrollo Mental y Psicomotor de las EBDI a los 6 y 20 meses en función del DHA y del AA en plasma materno en el parto: \leq o $>$ de la media (\leq P50 o $>$ P50).

Estado nutricional materno de AGPI en el momento del parto		Puntuaciones de las EBDI a los 6 meses							
	Percentil 50 de AGPI	PDM		IDM		PDP		IDP	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
DHA	\leq P50	71,72	4,41	96,72	8,20	29,12	3,10	108,14	12,02
(22:6n-3)	$>$ P50	72,43	4,30	98,07	8,51	28,83	3,10	107,16	11,16
(mg/dl)									
AA	\leq P50	71,71	4,36	96,71	7,26	29,15	3,13	108,97	11,48
(20:4n-6)	$>$ P50	72,56	4,32	98,30	9,33	28,83	3,08	106,42	11,56
(mg/dl)									
Puntuaciones de las EBDI a los 20 meses									
		PDM		IDM		PDP		IDP	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
DHA	\leq P50	140,30	6,46	121,00	12,86	61,24	2,10	122,76	9,22
(22:6n-3)	$>$ P50	138,42	7,40	117,58	11,63	62,25	3,35 #	126,92	12,54 *
(mg/dl)									
AA	\leq P50	140,13	7,36	120,04	13,31	62,09	3,03	125,66	11,76
(20:4n-6)	$>$ P50	138,61	6,62	118,42	11,38	61,46	2,70	124,11	10,80
(mg/dl)									

*: $p < 0,05$; #: $0,10 > p > 0,05$.

DHA: Ácido Docosahexaenoico; AA: Ácido Araquidónico; PDM: Puntuación Directa Mental; IDM: Índice de Desarrollo Mental; PDP: Puntuación Directa Psicomotora; PDI: Índice de Desarrollo Psicomotor; DE: Desviación Estándar

Tabla 4. Puntuaciones Directas Mental y Psicomotora e Índices de Desarrollo Mental y Psicomotor de las EBDI a los 6 y 20 meses en función del DHA y AA en plasma del plasma del recién nacido: \leq o $>$ de la media (\leq P50 o $>$ P50).

Estado nutricional del recién nacido de AGPI		Puntuaciones de las EBDI a los 6 meses							
		Percentil 50 de AGPI	PDM		IDM		PDP		IDP
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
DHA	\leq P50	71,08	4,69	95,95	9,14	28,44	3,05	105,72	11,64
	$>$ P50	73,26	3,26 *	98,71	7,14 #	29,60	2,90 *	109,45	10,89 #
AA	\leq P50	71,67	5,03	96,97	9,77	28,63	3,37	105,95	11,98
	$>$ P50	72,54	3,35	97,52	6,88	29,35	2,73	109,02	10,96

		Puntuaciones de las EBDI a los 20 meses							
		PDM		IDM		PDP		IDP	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
DHA	\leq P50	139,31	7,16	119,07	12,93	61,33	2,62	122,98	11,59
	$>$ P50	139,05	7,55	119,16	13,21	61,98	3,43	126,02	12,33
AA	\leq P50	139,65	8,02	119,44	14,08	67,76	3,14	124,47	13,13
	$>$ P50	138,65	6,64	118,67	12,04	61,54	3,02	124,46	10,98

*: $p < 0,05$; #: $0,10 > p > 0,05$.

DHA: Ácido Docosahexaenoico; AA: Ácido Araquidónico; PDM: Puntuación Directa Mental; IDM: Índice de Desarrollo Mental; PDP: Puntuación Directa Psicomotora; IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor; DE: Desviación Estándar

Evaluación de los cambios en el IDP y en el IDM entre los 6 y 20 meses de edad, en función del estado materno de los principales ácidos grasos

En el caso del IDP, se encontró interacción en el ácido dihomo γ -linolenico (DGLA) y el DHA. En ambos casos, para los niños que habían mejorado 1 ó 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP entre los 6 y los 20 meses (grupo M2DE), sus madres presentaban mayores niveles de ambos ácidos al final del embarazo, pero no a las 20 semanas de gestación (Figuras 3 y 4).

Para el DGLA se encontró que los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en el IDP (grupo M2DE) sus madres tenían concentraciones más altas en el parto frente a aquellos niños que no mejoraban (grupo NM) o sólo mejoraban en 1 desviación estándar (grupo M1DE) las puntuaciones del IDP (Tabla 5 y Figura 3).

Para el DHA los resultados mostraron que para los niños que habían mejorado 1 o 2 desviaciones estándar en el IDP (grupos M1DE y M2DE) sus madres tenían concentraciones más altas en el parto frente a aquellos niños que no mejoraban ninguna desviación estándar (grupo NM) las puntuaciones del IDP (Tabla 5 y Figura 4).

En el caso del IDM solamente se encontró interacción en el ácido lignocérico; las madres de los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDM (grupo M2DE) presentaban mayores concentraciones de ácido lignocérico en el parto, comparados con los niveles de la semana 20 y 30 de gestación. (Tabla 6).

Tabla 5. Mejora en desviaciones estándar de las puntuaciones del IDP entre los 6 y 20 meses de edad en función de los principales ácidos grasos en plasma materno durante la segunda mitad del embarazo

Ácidos grasos	Aumentos o mejoras en el IDP	20 SG		30 SG		Parto		F int	P int	Post hoc (Scheffé)
		Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Linoleico	NM (n=20)	38,29	6,17	42,82	8,99	41,18	9,75			
(18:2n-6)	M1DE (n=38)	37,66	8,25	44,38	8,48	40,17	9,07	1,54	0,19	
	M2DE (n=37)	36,55	6,28	45,69	6,75	42,70	7,54			
DGLA	NM (n=20)	1,88	0,58	2,23	0,47	2,44	0,73			20 SG NM=M1DE=M2DE
(20:3n-6)	M1DE (n=36)	1,79	0,51	2,35	0,62	2,43	0,61	2,49	0,04	30 SG (NM=M1DE)<M2DE
	M2DE (n=36)	1,91	0,78	2,80	0,94	2,78	0,76			Parto (NM=M1DE)<M2DE
AA	NM (n=20)	8,85	1,85	9,12	2,40	8,73	2,48			
(20:4n-6)	M1DE (n=38)	9,54	2,52	9,93	2,28	9,28	2,30	2,00	0,10	
	M2DE (n=37)	9,47	2,31	10,70	2,14	10,40	2,19			
ALA	NM (n=18)	1,39	0,29	1,75	0,61	1,52	0,36			
(18:3n-3)	M1DE (n=29)	1,56	0,64	1,66	,35	1,64	0,66	0,59	0,67	
	M2DE (n=26)	1,44	0,52	1,78	0,43	1,62	0,62			
EPA	NM (n=5)	0,65	0,35	0,63	0,53	0,69	0,25			
(20:5n-3)	M1DE (n=11)	0,64	0,40	0,80	,47	0,73	0,40	0,87	0,49	
	M2DE (n=14)	0,66	0,59	1,10	0,51	1,08	0,61			
	NM (n=20)	9,31	2,29	11,75	3,26	10,37	3,15			20 SG NM=M1DE=M2DE
DHA	M1DE (n=37)	9,25	2,18	12,47	3,95	11,94	3,76	2,34	0,05	30 SG (NM=M1DE)<M2DE
(22:6n-3)	M2DE (n=36)	9,35	2,43	12,61	3,42	13,46	4,44			Parto NM=M1DE M1DE=M2DE NM<M2DE
Lignocérico	NM (n=7)	2,31	0,73	2,53	1,13	2,04	0,67			
(24:0)	M1DE (n=24)	2,44	0,88	2,35	0,53	2,45	1,06	0,82	0,51	
	M2DE (n=22)	2,13	0,86	2,42	0,54	2,51	0,95			
Nervónico	NM (n=20)	3,10	1,62	6,12	1,29	5,65	1,13			
(24:1 n-9)	M1DE (n=35)	4,82	2,12	6,15	1,33	5,86	1,83	2,16	0,08	
	M2DE (n=34)	4,35	1,71	6,50	1,74	6,25	2,16			

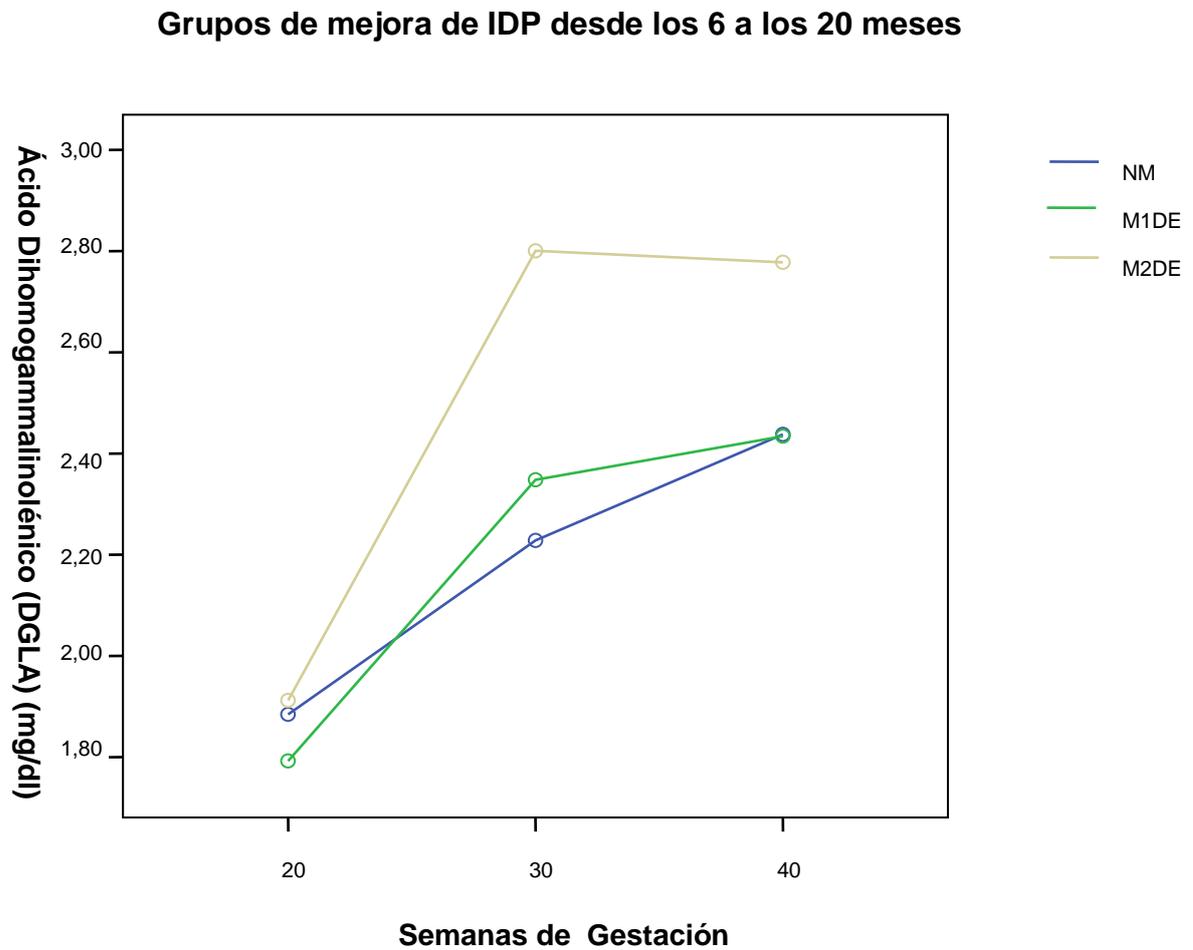
IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor; SG: semana de gestación; DE: Desviación Estándar; F int: F de interacción; p int: significación de la interacción; NM: ninguna mejora, M1DE: mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses, M2DE: mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses

Tabla 6. Mejora en desviaciones estándar de las puntuaciones del IDM entre los 6 y 20 meses de edad en función de los principales ácidos grasos en plasma materno durante la segunda mitad del embarazo

Ácidos grasos	Aumentos o mejoras en el IDM	20 SG		30 SG		Parto		F int	P int	Post hoc (Scheffé)
		Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Linoleico	NM (n=17)	37,23	7,28	41,79	5,87	39,06	7,35			
(18:2n-6)	M1DE (n=29)	36,84	7,80	44,97	9,22	40,32	9,73	0,75	0,56	
	M2DE (n=53)	37,59	6,38	44,63	7,36	42,06	7,90			
DGLA	NM (n=16)	1,82	0,40	2,20	0,65	2,49	0,61			
(20:3n-6)	M1DE (n=29)	1,84	0,69	2,52	0,76	2,57	0,80	0,49	0,74	
	M2DE (n=51)	1,84	0,67	2,40	0,94	2,54	0,69			
AA	NM (n=17)	8,95	1,53	9,65	1,82	9,35	2,25			
(20:4n-6)	M1DE (n=29)	9,53	2,54	10,13	2,84	9,45	2,79	0,26	0,90	
	M2DE (n=53)	9,32	2,34	10,03	2,02	9,68	2,15			
ALA	NM (n=16)	1,46	0,65	1,66	0,25	1,74	0,55			
(18:3n-3)	M1DE (n=24)	1,43	0,53	18,5	0,59	1,44	0,46	1,57	0,18	
	M2DE (n=38)	1,48	0,48	1,67	0,38	1,63	0,62			
EPA	NM (n=6)	0,78	0,41	0,90	0,46	0,70	0,25			
(20:5n-3)	M1DE (n=9)	0,68	0,43	0,77	0,57	0,70	0,39	1,04	0,39	
	M2DE (n=17)	0,62	0,54	0,98	0,50	1,02	0,59			
DHA	NM (n=16)	9,53	2,47	12,45	2,92	11,78	4,08			
(22:6n-3)	M1DE (n=29)	9,40	2,26	12,40	4,51	11,84	3,74	0,26	0,90	
	M2DE (n=52)	9,24	2,40	12,18	2,95	12,28	4,23			
Lignocérico	NM (n=11)	2,42	0,96	2,26	0,37	2,60	0,93			20 SG (NM=M1DE)>M2DE
(24:0)	M1DE (n=15)	2,56	1,20	2,53	0,90	2,00	0,57	2,56	0,04	30 SG (M1DE=M2DE)>NM
	M2DE (n=28)	2,10	0,48	2,37	0,53	2,58	1,09			Parto (NM=M2DE)>M1DE
Nervónico	NM (n=16)	4,96	2,09	6,12	0,93	5,36	2,47			
(24:1 n-9)	M1DE (n=28)	3,78	2,04	6,41	1,78	5,66	1,80	1,75	0,14	
	M2DE(n=49)	4,18	1,87	6,21	1,45	6,00	1,85			

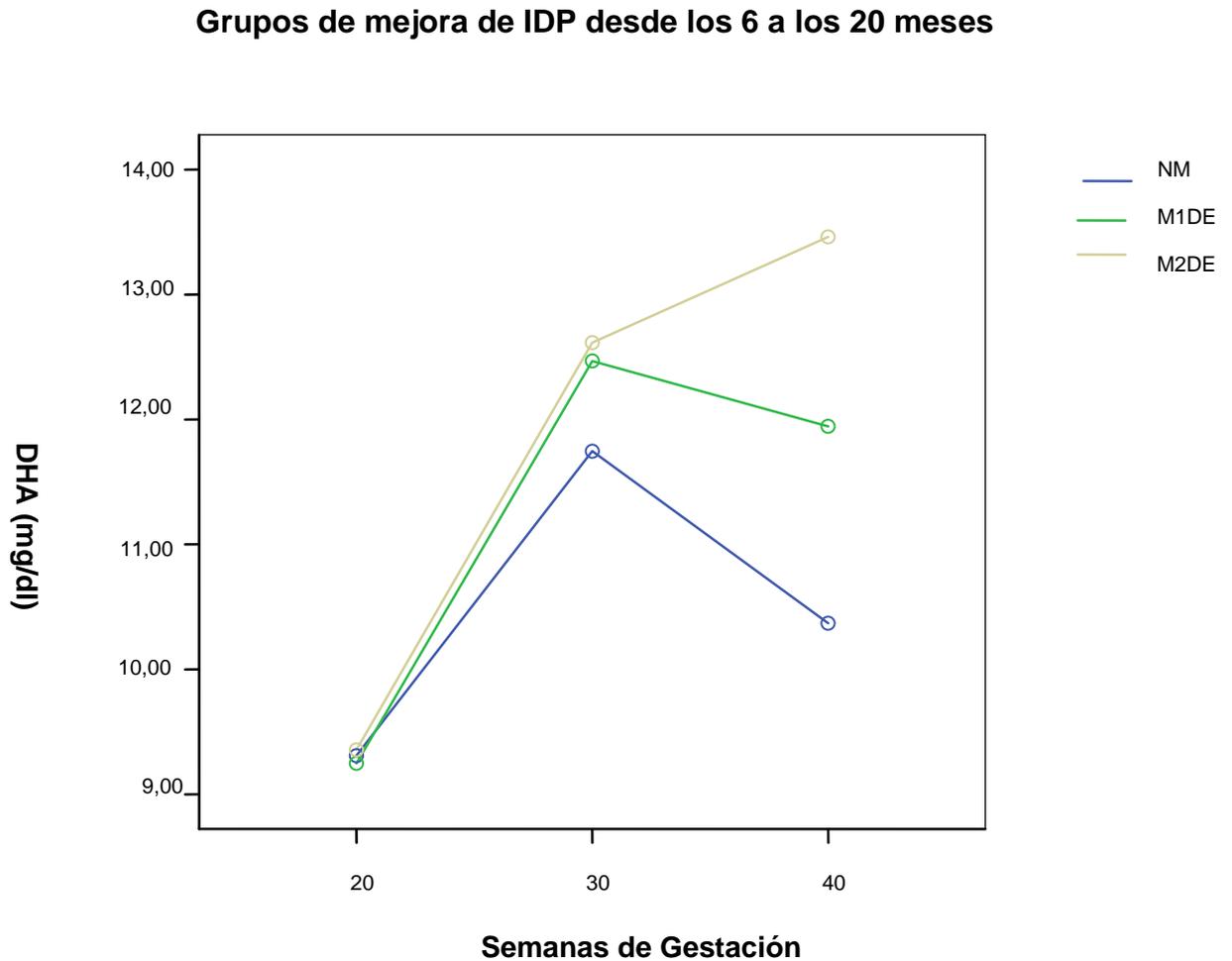
IDM: Índice de Desarrollo Psicomotor; SG: semana de gestación; DE: Desviación Estándar; F int: F de interacción; p int: significación de la interacción; NM: ninguna mejora, M1DE: mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses, M2DE: mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses

Figura 3. Grupos de mejora en las desviaciones estándar del IDP entre los 6 y 20 meses de edad en función de las concentraciones de DGLA en la semana 20, 30 y 40 (parto) de gestación



NM: ninguna mejora, M1DE: mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses, M2DE: mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses

Figura 4. Grupos de mejora en las desviaciones estándar del IDP entre los 6 y 20 meses de edad en función de las concentraciones de DHA en la semana 20, 30 y 40 (parto) de gestación



NM: ninguna mejora, M1DE: mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses, M2DE: mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron que tanto la puntuación directa psicomotora (PDP) como el índice de desarrollo psicomotor (IDP) a los 20 meses eran más altas en niños cuyas madres tenían concentraciones de DHA en fosfolípidos del plasma por encima de la media en el momento del parto. Y que las puntuaciones directas mentales (PDM) y psicomotoras (PDP) eran más altas a los 6 meses en niños que tenían concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical por encima de la media en el momento del parto, hecho también corroborado mediante el estudio de regresión logística en el que se demuestra que el mejor estado nutricional materno en DHA y en AA, junto a la edad materna, son los factores más influyentes sobre el neurodesarrollo a los 20 meses de edad.

Otros estudios que también han encontrado una relación entre el estado nutricional de DHA materno y del recién nacido y el neurodesarrollo posterior del niño (Helland *et al.*, 2003; Malcolm *et al.*, 2003; Colombo *et al.*, 2004; Dunstan *et al.*, 2008; Helland *et al.*, 2008). Malcolm *et al.* (2003) encontraron una relación entre el estado neonatal de DHA y la madurez de los patrones visuales evaluados con potenciales evocados visuales corticales (PEVc) en las semana 50 y 66 de vida. Estos resultados sugieren que el estado de DHA del recién nacido puede influir en la maduración de las vías visuales centrales. Colombo *et al.* (2004) encontraron que niños cuyas madres tenían niveles altos de DHA en el nacimiento mostraban formas más maduras de atención y se distraían menos durante el juego a los dos años. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia que sugiere una relación entre el estado nutricional de DHA y el desarrollo cognitivo en la infancia. Dunstan *et al.* (2008) encontraron que niños que tenían mayores concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical tenían mayores puntuaciones en la coordinación ojo-mano a los dos años y medio de edad. Estos resultados sugieren un efecto beneficioso del estado neonatal de DHA sobre el desarrollo del ojo del niño y la coordinación de la mano. Helland *et al.* (2003) encontraron que las puntuaciones de procesamiento mental a los 4 años evaluadas con el K-ABC, que son una medida de inteligencia a los 4 años, se relacionaban con la ingesta materna de DHA durante el embarazo. Helland *et al.* (2008) encontraron que las concentraciones maternas de DHA durante el embarazo se correlacionaban con las puntuaciones del procesamiento secuencial a los 7 años evaluadas con el K-ABC. Sugiriendo los resultados de los dos trabajos de Helland que las concentraciones maternas de DHA durante el embarazo pueden ser importantes para la función cognitiva posterior.

Además, también se han relacionado niveles altos de DHA y AA en sangre de cordón umbilical del recién nacido en el momento del parto con un mejor desarrollo neuromotor en las dos primeras semanas de vida (Dijck-Brouwer *et al.*, 2005). A los tres meses también se ha relacionado el estado prenatal de AGPI-CL (DHA y AA) con un mejor desarrollo neuromotor (Bouwstra *et al.*, 2006b). Y por último se ha relacionado el estado neonatal de DHA y de AA con una mejor condición neuromotora a los 18 meses de edad (Bouwstra *et al.*, 2006a).

Con respecto a los resultados sobre la evaluación de los cambios en el IDP y en el IDM desde los 6 a los 20 meses en función del estado materno de los principales ácidos grasos durante el embarazo, y en relación al IDP, se encontró interacción en el ácido dihomo γ -linolenico (DGLA) y el DHA. En ambos casos, para los niños que habían mejorado 1 ó 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP entre los 6 y los 20 meses (grupo M2DE), sus madres presentaban mayores concentraciones de ambos ácidos grasos en el momento del parto, pero no a las 20 semanas. En concreto, para el DGLA se encontró que los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en el IDP (grupo M2DE) sus madres tenían concentraciones más altas en el parto frente a aquellos niños que no mejoraban (grupo NM) o sólo mejoraban en 1 desviación estándar (grupo M1DE) las puntuaciones del IDP.

Para el DHA los resultados mostraron que para los niños que habían mejorado 1 o 2 desviaciones estándar en el IDP (grupos M1DE y M2DE) sus madres tenían concentraciones más altas en el parto frente a aquellos niños que no mejoraban ninguna desviación estándar (grupo NM) las puntuaciones del IDP.

Con respecto a estos resultados que relacionan la mejora del IDP desde los 6 a los 20 meses en función de un mayor estado nutricional de DHA y DGLA (es el precursor del AA) en el parto hay que tener en cuenta que los AGPI-CL de las series n-3 y n-6 (especialmente el DHA y el AA) son esenciales para el neurodesarrollo del niño (Uauy *et al.*, 2001; Makrides y Gibson, 2002; Innis, 2004; Marszalek y Lodish, 2005; Singh, 2005; Koletzko *et al.*, 2007a). También se ha sugerido que el estado nutricional de AGPI-CL (en especial de DHA y AA) parece estar más relacionado con el desarrollo neuromotor que con el desarrollo cognitivo (Dijck-Brouwer *et al.*, 2005; Bouwstra *et al.*, 2006b; Bouwstra *et al.*, 2006a). Un argumento a favor de este

planteamiento es el hallazgo de que los AGPI-CL se incorporan preferentemente en partes del cerebro implicadas en la integración sensoriomotora (Hadders-Algra *et al.*, 2007).

En segundo lugar con respecto al IDM solamente se encontró interacción en el ácido lignocérico. Para el ácido lignocérico los resultados mostraron que los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupo M2DE) sus madres presentaban mayores concentraciones de ácido lignocérico en el parto comparados con los niveles de la semana 20 y 30 de gestación.

Con respecto a estos resultados que relacionan la mejora del IDM desde los 6 a los 20 meses en función de un mayor estado nutricional de ácido lignocérico (24:0) hay que comentar que el ácido lignocérico es el precursor del ácido nervónico (24:1n-9) y ambos están implicados en el proceso de mielinización. El ácido nervónico y el ácido lignocérico son los ácidos grasos más abundantes de la esfingomielina. Ésta es uno de los principales lípidos estructurales de las membranas del tejido nervioso, especialmente se encuentra en las membranas de las vainas de mielina que rodean algunos axones de las neuronas. Grandes cantidades de ácido lignocérico y sobre todo de ácido nervónico se acumulan durante la mielinización. La acreción del ácido nervónico, es por tanto, un buen marcador del proceso de mielinización (Martínez y Mougán, 1998). El nivel de ácido nervónico en la esfingomielina se ha propuesto como un índice de maduración cerebral en niños prematuros (Babin *et al.*, 1993) y nacidos a término (Sala-Vila *et al.*, 2006). De este modo, un suplemento de ácido nervónico podría determinar la maduración de la mielina y mejorar el desarrollo cognitivo en niños nacidos prematuros y a término (Sala-Vila *et al.*, 2006).

Por último los resultados del presente estudio también mostraron una correlación significativa entre el índice de desarrollo motor a los 6 meses y la puntuación directa mental a los 20 meses de vida, encontrando una PDM más alta a los 20 meses en niños con un IDP más alto a los 6 meses de vida. Con respecto a estos resultados es conveniente comentar que el desarrollo cerebral es un proceso a largo plazo. Es a la edad de 30 años cuando el sistema nervioso obtiene su configuración adulta (Hadders-Algra, 2005). Las distintas regiones del cerebro se desarrollan y maduran en diferentes momentos y el desarrollo de las diferentes partes del cerebro conlleva un desarrollo de las habilidades cognitivas asociadas. Las

primeras regiones cerebrales en madurar son aquellas que están implicadas en la función visual, en el equilibrio y coordinación motora posibilitando así la exploración y la interacción con el ambiente. Las siguientes regiones en madurar son las implicadas en el aprendizaje, memoria y la adquisición del lenguaje y la habilidad espacial. Las últimas áreas cerebrales en desarrollarse son los lóbulos frontales, responsables de las funciones ejecutivas que incluyen actividades cognitivas tales como la planificación, desarrollo de estrategias, probar hipótesis cuando se está resolviendo problemas, focalizar la atención e inhibir la información irrelevante y aspectos relacionados con la memoria (Hughes y Bryan, 2003). Las regiones cerebrales más relevantes en las funciones cognitivas superiores incluyen el razonamiento y la resolución de problemas, la autorregulación, la personalidad y el funcionamiento estratégico y tienen un curso madurativo que se extiende hasta la adolescencia (Thompson y Nelson, 2001). Nuestros resultados apoyan este concepto, como muestra la Figura 2 en la que se observa la correlación entre el índice de desarrollo motor a los 6 meses y la puntuación directa mental a los 20 meses de vida. Estos resultados concuerdan con los estudios de Torralva *et al.* (1999), Piek *et al.* (2008) y Ramos *et al.* (2008). Nuestro grupo ha publicado previamente que el desarrollo psicomotor a los 6 meses predecía el desarrollo mental a los 20 meses en niños sanos nacidos a término (Ramos *et al.*, 2008). El estudio de Torralva *et al.* (1999) tenía como objetivo describir el desarrollo motor y mental en los primeros años de vida en una población de niños sanos. Los resultados de su estudio mostraron que un desarrollo motor bajo a los 6 meses estaba relacionado con un desarrollo mental bajo a los 24 meses (Torralva *et al.*, 1999). Piek *et al.* (2008) mostraron una relación significativamente predictiva entre la trayectoria de la información del desarrollo grueso motor a los 4 años de edad y la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento a los 6 y 11 años de edad. Wijnroks y van Veldhoven (2003) encontraron que los niños con control postural más pobre a los 6 meses tenían más dificultad en realizar una tarea de resolución de problemas a los 12 y 24 meses comparados con los niños con un buen control postural. Burns *et al.* (2004) informaron de una fuerte relación entre el desarrollo motor de los niños nacidos pretérmino a los 12 meses y el índice general cognitivo a los 4 años, con independencia de la influencia de factores biológicos y sociales. De acuerdo con los hallazgos de las investigaciones anteriores, podemos decir que el desarrollo psicomotor parece ser un factor protector que sirve de base para el establecimiento de las funciones cognitivas posteriores. Y también se ha sugerido que algunas habilidades motoras pueden ser un prerrequisito para la

adquisición y la maduración de otras funciones del desarrollo como las habilidades perceptivas y las cognitivas (Bushnell y Boudreau, 1993; Salvatierra, 1999).

CONCLUSIONES

Los datos del presente estudio nos permiten concluir que:

- 1) Los niños hijos de madres mayores de 35 años tienen un mayor riesgo de mostrar un menor desarrollo mental a los 20 meses, respecto a los hijos de madres más jóvenes.
- 2) El índice AA>P50 materno en el momento del parto y el índice n6/n3≤P50 en cordón umbilical son los predictores más importantes del desarrollo psicomotor de los niños a los 20 meses de edad.
- 3) El IDP a los 20 meses era más alto en los niños cuyas madres tenían concentraciones de DHA por encima de la media en el momento del parto.
- 4) La PDP y la PDM a los 6 meses eran más altas en los niños que tenían concentraciones de DHA por encima de la media en el momento del parto.
- 5) Existe una relación entre el IDP a los 6 meses y la PDM a los 20 meses de edad.
- 6) Los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupo M2DE) tenían madres que presentaban concentraciones más altas de DGLA en el momento del parto.
- 7) Los niños que habían mejorado en 1 ó 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupos M1DE y grupos M2DE) tenían madres con concentraciones más altas de DHA en el momento del parto.
- 8) Los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDM (grupo M2DE), tenían madres que presentaban mayores concentraciones de ácido lignocérico en el parto comparados con los niveles de la semana 20 y 30 de gestación.

BIBLIOGRAFIA

Agren, J.J., Julkunen, A., y Penttila, I. (1992). Rapid separation of serum-lipids for fatty-acid analysis by a single aminopropyl column. *J Lipid Res*, 33, 1871-1876.

Babin, F., Sarda, P., Limasset, B., Descomps, B., Rieu, D., Mendy, F., Crastes de Paulet, A. (1993). Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: an index of myelin maturation? *Lipids*, 28(7), 627-630.

Bayley, N. (1969). *Escalas Bayley de Desarrollo Infantil*. San Antonio: The Psychological Corporation. Adaptación española. (1977). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006a). Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res*, 60(3), 334-339.

Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, .J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006b). Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatr Res*, 59(5), 717-722.

Burns, Y., O'Callaghan, M., McDonell, B. y Rogers, Y. (2004). Movement and motor development in ELBW infants at 1 year is related to cognitive and motor abilities at 4 years. *Early Hum Dev*, 80, 19–29.

Bushnell, E.W. y Boudreau, J.P. (1993). Motor development and the mind: The potential role of motor abilities as a determinant of aspects of perceptual development. *Child Dev*, 64, 1005–1021.

Cohen, J.T., Bellinger, D.C., Connor, W.E., Shaywitz, B.A. (2005). A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*, 29(4), 366e-374e.

Colombo, J., Kannass, K.N., Shaddy, D.J., Kundurthi, S., Maikranz, J.M., Anderson,

C.J., Blaga, O.M. y Carlson, S.E. (2004). Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev*, 75(4), 1254-1267.

Decsi, T., Campoy, C. y Koletzko, B. (2005). Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy: the Nuheal trial. *Adv Exp Med Biol*, 569, 109-113.

Decsi, T. y Koletzko, B. (2005). N-3 fatty acids and pregnancy outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8, 161-166.

Dijck-Brouwer, D.A., Hadders-Algra, M., Bouwstra, H., Decsi, T., Boehm, G., Martini, I.A., Boersma, E.R. y Muskiet, F.A. (2005). Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 72(1), 21-28.

Dunstan, J.A., Simmer, K., Dixon, G. y Prescott, S.L. (2008). Cognitive assessment of children at age 2 ½ years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(1), F45-F50., [doi:10.1136/adc.2006.099085](https://doi.org/10.1136/adc.2006.099085)

Hadders-Algra, H., Bouwstra, H., van Goor, S.A., Dijck-Brouwer, J. y Muskiet, F.A. (2007). Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*, 35(Suppl 1), S28-S34.

Hadders-Algra, M. (2005). The neuromotor examination of the preschool child and its prognostic significance. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11(3), 180-8.

Hanebutt, F.L., Demmelmair, H., Schiessl, B., Larqué, E. y Koletzko, B. (2008). Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr*, 27(5), 685-693.

Helland, I.B., Smith, L., Blomén, B., Saarem, K., Saugstad, O.D. y Drevon, C.A. (2008). 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*, 122(2), e472-e479.

Helland, I.B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O.D. y Drevon, C.A. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, E39-E44.

Hibbeln, J.R., Davis, J.M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C. y Golding, J. (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369, 578-585.

Hughes, D. y Bryan, J. (2003). The assessment of cognitive performance in children: Considerations for detecting nutritional influences. *Nutr Rev*, 61, 413-422.

Innis, S.M. (2004). Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol*, 554, 27-43.

Innis, S.M. (2005). Essential fatty acid transfer and foetal development. *Placenta*, 26(Suppl. A), S70-S75.

Innis, S.M. (2007). Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *J Nutr*, 137, 855-859.

Innis, S.M. (2008). Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res*, 1237, 35-43.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364.

Koletzko, B., Cetin, I., Brenna, J.T., Perinatal Lipid Intake Working Group. (2007a). Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 98(5), 873-877.

Koletzko, B., Larqué, E. y Demmelmair, H. (2007b). Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAS). *J Perinat Med*, 35(Suppl. 1), S5-S11.

Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Böhles, H., Campoy, C., Cetin, I., Decsi, T.,

Dudenhause, J.W., Dupont, C., Forsyth, S., Hoesli, I., Holzgreve, W., Lapillonne, A., Putet, G., Secher, N.J., Symonds, M., Szajewska, H., Willatts, P., Uauy, R. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*, 36(1), 5-14.

Krauss-Etschmann, S., Shadid, R., Campoy, C., Hoster, E., Demmelmair, H., Jiménez, M., Gil, A., Rivero, M., Veszprémi, B., Decsi, T., Koletzko, B.V. for the Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. (2007). Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 85, 1392-1400.

Lepage, G. y Roy, C.C. (1986). Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 27, 114-120.

Makrides, M. y Gibson, R.A. (2002). The role of fats in the lifecycle stages: pregnancy and the first year of life. *Med J Aust*, 176(Suppl. 11), S111-S112.

Malcolm, C.A., Hamilton, R., McCulloch, D.L., Montgomery, C. y Weaver, L.T. (2003). Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(8), 3685-3691.

Marszalek, J.R. y Lodish, H.F. (2005). Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 21, 633-657.

Martínez, M. (1992). Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*, 120, S129-S138.

Martinez, M. y Mougán, I. (1998). Fatty Acid Composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem*, 6, 2528-2533.

Oken, E., Wright, R.O., Kleinman, K.P., Bellinger, D., Amarasiriwardena, C.J., Hu, H., Rich-Edwards, J.W. y Gillman, M.W. (2005). Maternal fish consumption, hair mercury,

and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect*, 113, 1376-1380.

Piek, J.P., Dawson, L., Smith, L.M., Gasson, N. (2008). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci*, 27(5), 668-681.

Ramos, R., Cruz, F., Pérez M., Salvatierra, M.T., Robles, C., Koletzko, B., Decsi, T., Campoy, C. (2008). Predicción del desarrollo mental a los 20 meses de edad por medio de la evaluación del desarrollo psicomotor a los seis meses de vida en niños sanos (Psychomotor development at six months predicts mental development at 20 months in healthy children). *Salud Mental*, 31(1), 53-61.

Sala-Vila, A., Campoy, C., Castellote, A.I., Garrido, F.J., Rivero, M., Rodríguez-Palmero, M. y López-Sabater, M.C. (2006). Influence of dietary source of docosahexaenoic and arachidonic acids on their incorporation into membrane phospholipids of red blood cells in term infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74(2), 143-148.

Salvatierra, M.T. (1999). Psychomotor development in the preterm newborn. *Toko-Gin Pract*, 58, 191-195.

Singh, M. (2005). Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J Pediatr*, 72, 239-242.

Thompson, R.A. y Nelson, C.A. (2001). Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*, 56, 5-15.

Torralva, T., Cugnasco, I., Manso, M., Sauton, F., Ferrero, M., O'Donnell, A., Durán, P. y Carmuega, E. (1999). Desarrollo mental y motor en los primeros años de vida: su relación con la estimulación ambiental y el nivel socio-económico. *Arch Argent Pediatr*, 97(5), 306-316.

Uauy, R., Hoffman, D.R., Peirano, P., Birch, D.G. y Birch, E.E. (2001). Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 36, 885-895.

Valenzuela, A. y Nieto, S. (2001). Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev Med Chile*, 129(10), 1203-1211.

Wijnroks, L. y van Veldhoven, N. (2003). Individual differences in postural control and cognitive development in preterm infants. *Infant Behav Dev*, 26, 14–26.

ESTUDIO 3

SEGUIMIENTO DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO Y MOTOR A LOS 4 AÑOS EN NIÑOS CUYAS MADRES FUERON SUPLEMENTADAS CON DHA DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE GESTACIÓN.

INTRODUCCIÓN

En el estudio previo (estudio 2) sobre la relación entre el estado nutricional materno de DHA durante el embarazo y el desarrollo de los niños durante los primeros 20 meses de vida los resultados mostraron que el desarrollo psicomotor y mental de los niños durante los primeros 20 meses de vida se encontraba dentro de la normalidad. En base a estos resultados se vió la necesidad de realizar el seguimiento del desarrollo neuromotor a los 4 años para comprobar si seguía dentro de los límites de la normalidad, es decir, para comprobar que el SNC estaba desarrollándose de forma íntegra y analizar los efectos a largo plazo de la suplementación nutricional realizada en sus madres durante la gestación.

El desarrollo psicomotor o también llamado neuromotor corresponde a la manifestación externa de la maduración del SNC, de ahí la importancia de evaluarlo en cada supervisión de salud y/o control del niño sano. En la práctica pediátrica diaria la valoración del desarrollo psicomotor constituye una de las actividades básicas, pues ayuda no solo a confirmar si el niño es un niño sano sino también a determinar si presenta alguna alteración. Es por ello muy importante que se evalúe puesto que una alteración del mismo puede ser la única manifestación de un trastorno del sistema nervioso. La detección precoz de cualquier disfunción contribuye a un posible tratamiento temprano y a minimizar la aparición de secuelas (Iceta y Yoldi, 2002; Álvarez-Gómez y Giner-Muñoz, 2007; Ramos-Sánchez, 2007). Para que el desarrollo psicomotor se evalúe correctamente es necesario tener tablas de desarrollo psicomotor actualizadas que nos proporcionen el orden en que se adquieren los aprendizajes y conocer adecuadamente las características de la normalidad ya que el conocimiento de lo normal es una base fundamental para el diagnóstico de lo anormal (Illingworth, 1992). Se recomienda por tanto, que el desarrollo psicomotor se valore en todos los niños desde su nacimiento hasta los 3 años de edad, y dicha valoración puede realizarse en todas las visitas del programa del niño sano (Galbe *et al.*, 2006; Iceta y Yoldi, 2002; Álvarez-Gómez y Giner-Muñoz, 2007).

Si consideramos el desarrollo global del niño, el desarrollo psicomotor o neuromotor constituye un área crucial y hace referencia a las adquisiciones progresivas de habilidades que se observan en el niño de forma continua durante toda la infancia (Illingworth, 1993). Estas habilidades se producen en las diferentes áreas del desarrollo psicomotor: la motricidad gruesa, motricidad fina, desarrollo sensorial

(función visual y auditiva), lenguaje y capacidades adaptativo-sociales (Pérez-Olarte, 2003; Iceta y Yoldi, 2002). Como se ha comentado anteriormente el desarrollo psicomotor es la manifestación externa de la maduración del SNC y corresponde tanto a la maduración de las estructuras nerviosas (cerebro, médula, fibras nerviosas, etc.) como al aprendizaje que el bebé y el niño hace descubriéndose a sí mismo y al mundo que lo rodea (Ramos *et al.*, 2008). La maduración del SNC tiene un orden preestablecido y por esto el desarrollo tiene una secuencia clara y predecible: el progreso es en sentido céfalo-caudal y de proximal a distal.

En el momento del nacimiento la maduración o mielinización de las fibras nerviosas está más avanzada en las zonas subcorticales (responsables de las conductas reflejas) por eso el movimiento inicial es torpe, global y brusco y luego se va extendiendo paulatinamente hacia las zonas corticales (encargadas de las conductas más complejas y de carácter voluntario). La mielinización de las áreas corticales comienza en las áreas motoras. De esta forma, existe una clara relación entre el patrón de mielinización del sistema nervioso y la adquisición de nuevas habilidades funcionales (Gassier, 1990). Así durante los tres primeros años el niño completa su desarrollo psicomotor consiguiendo los hitos del desarrollo de la motricidad gruesa (con la marcha autónoma como el máximo exponente del mismo), el perfeccionamiento de la motricidad fina y la coordinación manual, la consecución del lenguaje de comprensión y de expresión y el desarrollo de las habilidades sociales (Robles-Vizcaíno *et al.*, 2008). Las alteraciones en este periodo se pueden manifestar con retardo en la adquisición en el área motora, como por ejemplo, con un trastorno del desarrollo de la coordinación o torpeza selectiva en la motricidad fina y/o gruesa que está relacionado con la presencia de signos de disfunción neurológica menor (DNM) y frecuentemente asociado al TDAH y a problemas de aprendizaje y de conducta (Hadders-Algra, 2003), o en todas las áreas del desarrollo, que si es persistente, en los tres primeros años de vida, puede estar relacionado con un futuro diagnóstico de retraso mental (Narbona y Schlumberger, 2008) puesto que una deficiente coordinación psicomotora es, con frecuencia, el signo más directamente observable de un deterioro cognitivo más significativo (Ramos *et al.*, 2008). Además de todo lo anterior el desarrollo psicomotor está formado por una serie de aprendizajes que el niño realiza a través del movimiento. El movimiento como medio de adquisición de conocimientos es propio de la etapa perceptivo-motora en los 5 primeros años de vida. Los procesos de aprendizaje se establecen sobre el sistema tónico-postural

(adquisición del equilibrio y del esquema e imagen corporal) y la actividad motriz coordinada e intencional, de aquí que cualquier alteración que afecte al desarrollo psicomotor es potencialmente generadora de una discapacidad de aprendizaje. Por eso el movimiento se ve como un facilitador primario del desarrollo cognitivo, afectivo y motor, particularmente en la infancia y la niñez en las que estas áreas de la conducta humana se encuentran más estrechamente interrelacionadas (Justo-Martínez, 1998).

Pocos estudios han utilizado el desarrollo psicomotor y mental temprano para predecir el desarrollo neuromotor a los 4 años. Aunque sí se han realizado numerosas investigaciones que han estudiado la utilidad de las variables psicomotoras en el primer año de vida como predictoras de las variables cognitivas a los tres (Gianni *et al.*, 2007) y cuatro años de vida (Burns *et al.*, 2004). Jeyaseelan *et al.* (2006) encontraron que los problemas motores en niños prematuros a los 2 años se relacionaban con déficits atencionales en la edad escolar, a los 7-9 años. Resultados previos en nuestro grupo también han mostrado que el desarrollo psicomotor temprano a los 6 meses era predictivo del desarrollo mental o cognitivo a los 20 meses de edad (Ramos *et al.*, 2008). Esta relación también se ha mostrado en otros estudios como el de Torralva *et al.* (1999) que encontraron que un desarrollo motor bajo a los 6 meses estaba relacionado con un desarrollo mental bajo a los 24 meses. Se considera pues, que el aprendizaje motor es la base de todo aprendizaje y de las capacidades intelectuales posteriores del niño, de modo que los procesos mentales superiores arrancan de la capacidad del niño para formar generalizaciones motoras (Ibáñez *et al.*, 2004; Ramos *et al.*, 2008; Pérez-Olarte, 2003; Bushnell y Boudreau, 1993). Así por ejemplo, muchas capacidades perceptuales y motoras están implicadas en tareas de aprendizaje de lectoescritura y de matemáticas (Ibáñez *et al.*, 2004). Sin embargo, muy pocos estudios han explorado si las variables cognitivas en edades tempranas predicen la función motora posterior. Crowe *et al.* (1987) encontraron que las puntuaciones de la escala mental de las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI) a los 12 meses se relacionaban con las puntuaciones motoras a los cuatro años y medio de edad.

Estudios recientes han relacionado niveles altos de ácido docosahexaenoico (DHA) en sangre materna en el parto y un mejor desarrollo cognitivo y neurológico del niño durante los dos primeros años de vida (Colombo *et al.*, 2004; Innis, 2008). Además, también se han relacionado niveles bajos de DHA y AA en sangre de cordón

umbilical del recién nacido en el momento del parto con un peor desarrollo neurológico y motor en las dos primeras semanas de vida (Dijck-Brouwer *et al.*, 2005), a los 3 meses (Bouwstra *et al.*, 2006b) y a los 18 meses de edad (Bouwstra *et al.*, 2006a) De igual forma, diferentes estudios han demostrado que existe una clara relación entre las variables antropométricas (peso, longitud y perímetro cefálico) y el desarrollo psicomotor en poblaciones con patologías o en poblaciones de niños de riesgo (Aina y Morankiyo, 2000; Llorente *et al.*, 2003; Ruiz *et al.*, 2001; Salhab *et al.*, 2004; Abubakar *et al.*, 2008).

OBJETIVOS

El **objetivo general** del estudio ha sido evaluar el desarrollo neuromotor a los 4 años de niños cuyas madres fueron suplementadas con DHA y/o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) durante la segunda mitad del embarazo y estudiar posibles predictores del desarrollo neuromotor actual a los 4 años. Dicho objetivo general se desglosa en 3 objetivos específicos:

Objetivo 1.

- Estudiar el papel del estado de determinados ácidos grasos poliinsaturados {DHA y ácido araquidónico (AA)} en la madre y en el recién nacido en el momento del parto sobre el desarrollo neuromotor a los 4 años de edad.

Objetivo 2.

- Estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y mental a los 6 y 20 meses de vida con el desarrollo neuromotor a los 4 años.

Objetivo 3.

- Estudiar el papel de las variables somatométricas a los 6 y 20 meses del niño sobre el desarrollo neuromotor a los 4 años.

Dichos objetivos específicos se derivan las de las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis 1.

- El estado nutricional de DHA y AA de la madre en el momento del parto y del recién nacido será predicativo del desarrollo neuromotor a los 4 años.

Hipótesis 2.

- El desarrollo mental y psicomotor a los 6 y 20 meses será predictivo del desarrollo neuromotor a los 4 años.

Hipótesis 3.

- Las variables somatométricas del niño a los 6 y 20 meses serán predictivas del estado del desarrollo neuromotor actual a los 4 años.

METODOLOGÍA

1. Sujetos

155 mujeres españolas sanas, con edades comprendidas entre los 18 y 40 años, con gestaciones simples y no complicadas antes de la semana 20 de gestación fueron invitadas a participar en el Proyecto NUHEAL. 147 embarazadas completaron el seguimiento hasta el momento del parto. Otros criterios de exclusión tenidos en cuenta fueron: a) la ingesta de suplementos de aceite de pescado durante la primera mitad del embarazo; b) la ingesta de suplementos de ácido fólico y vitamina B12 después de las 16 semanas de gestación. Todos los partos se produjeron entre las semanas 37 y 40 de edad gestacional, determinada por la primera ecografía, la fecha de la última menstruación, y de la evaluación física y del neurodesarrollo del niño en el nacimiento, (normas de Naegele).

A las madres reclutadas se les suministraron suplementos diarios de 500 mg de DHA + 150 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 5-MTHF, ambos o placebo. El DHA+EPA y/o el 5-MTHF fueron suplementados en forma de un preparado de leche en polvo (Blemil plus matter; Laboratorios Ordesa, Barcelona, España) que contenía vitaminas y minerales en las cantidades estimadas para los requisitos necesarios durante la segunda mitad del embarazo. La fuente de DHA fue aceite de pescado modificado (Pronova Biocare, Lysaker, Noruega). Los suplementos fueron tomados diariamente desde la semana 20 de gestación hasta el parto. Se les pidió a los sujetos del estudio que no tomaran otros suplementos adicionales durante este tiempo. Los suplementos fueron proporcionados como sobres de 15 g/día que debían ser tomados mezclándolos con agua. Los suplementos proporcionados (por sobre y por día) además contenían: 360 mg de calcio, 360 mg de fósforo, 106 mg de magnesio, 5,7 mg de zinc, 60 µg de yodo, 240 µg de vitamina A, 0,5 µg de vitamina D, 3 mg de vitamina E, 0,48 mg de vitamina B₁, 0,54 mg de vitamina B₂, 6 mg de vitamina B₃, 0,63 mg de vitamina B₆, 0,78 µg de vitamina B₁₂ y 60 µg de vitamina C.

Se obtuvieron muestras de sangre para evaluar los ácidos grasos de los fosfolípidos del plasma. Se recogió 1 ml de sangre venosa de la madre en la semana

20 y 30 de gestación y en el parto. También fueron recogidas en el parto muestras de sangre de cordón umbilical (1 ml). Todas las muestras de sangre fueron recogidas en tubos EDTA. La sangre fue centrifugada a 3500 revoluciones por minuto (rpm) durante 5 minutos y se recogió el plasma que fue congelado a -80°C hasta el momento de su análisis.

El Comité Ético local del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, así como el Comité de Bioética de la Universidad de Granada, aprobaron el protocolo del estudio. Después de una cuidadosa explicación de los detalles del estudio, se obtuvo el consentimiento informado de todas las mujeres participantes.

Para estudiar la relación entre el estado nutricional materno de DHA y AA en el momento del parto y el desarrollo neuromotor posterior se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las concentraciones de DHA y AA, constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50).

Para estudiar la relación entre el desarrollo psicomotor y mental a los 6 y 20 meses de vida con el desarrollo neuromotor posterior a los 4 años se dividió a los niños en tres grupos dependiendo de la cantidad de cambio que había ocurrido entre la evaluación del IDP y del IDM con las EBDI a los 6 y 20 meses de edad. Resultando de esta división 3 grupos: Grupo NM= ninguna mejora. Este grupo está compuesto por niños que no presentan mejoras en las puntuaciones del IDP ni en el IDM desde los 6 a los 20 meses.

Grupo M1DE= mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses. El grupo está compuesto por niños que mejoran la puntuación del IDP o IDM en una desviación estándar desde los 6 a los 20 meses.

Grupo M2DE= mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses. El grupo está compuesto por niños que mejoran la puntuación del IDP o IDM en dos desviaciones estándar desde los 6 a los 20 meses.

Para estudiar la relación del desarrollo somatométrico a los 6 y 20 meses con el desarrollo neuromotor posterior se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el

percentil 50 de las variables somatométricas (perímetro cefálico, longitud y peso), constituyendo dos grupos (uno por encima y otro por debajo del percentil 50).

2. ANÁLISIS BIOQUÍMICO: Análisis de la composición de los ácidos grasos poliinsaturados (DHA y AA) en plasma materno y en cordón umbilical

El plasma materno o de cordón umbilical (0,5 mL) más 0,5 mL de agua se agitaron durante 30 segundos con 100 µl de patrón interno (0,857 g/L de diheptadecanoil fosfatidil colina disuelta en cloroformo). Los lípidos se extrajeron con 4 mL de hexano/isopropanol (3:2, por volumen) que contenía 25 mg/L de hidroxitolueno butilado que actúa como antioxidante. Los lípidos extraídos se disolvieron en 200 µL de hexano:metil-tertbutil-eter:ácido acético (100:3:0,3 por volumen) y los fosfolípidos se separaron usando columnas de aminopropilo (SepPak Cartridges; Waters, Milford, MA, USA) como se ha descrito previamente (Agren *et al.*, 1992). Los metilésteres de los ácidos grasos y los fosfolípidos (AGPI) se formaron como consecuencia de la reacción con cloruro acetilo según el método de Lepage y Roy (1986). Los metilésteres de los AGPI de las series n-3 y n-6 del plasma de la madre y del recién nacido (mg/dl) se separaron por Cromatografía de gases (GC) usando un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP5890 Series II (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) equipado con un detector de ionización de llama. Se utilizó una columna capilar de 60 metros de largo con un diámetro interno de 0,32 mm y 0,20 µm de ancho e impregnada con SP-2330 FS (Supelco; Bellefonte, Palo Alto, CA, USA). El inyector y el detector se mantenían a una temperatura de 250 °C y 275 °C respectivamente. El nitrógeno era usado como gas transportador, y la relación de partición fue de 29:1. Se utilizó el siguiente programa de temperatura (tiempo total de 40 minutos): temperatura inicial, 160°C durante 5 minutos, 2°C/minuto hasta 190°C, 3°C/minuto hasta 220°C, 15°C/minutos hasta 230°C, durante 12 minutos, 14°C/minuto hasta 160°C. Los metilésteres de los ácidos grasos se identificaron comparando los tiempos de retención con los tiempos estándares conocidos y fueron obtenidos en mg/dL.

3. Instrumentos para la evaluación del desarrollo neuropsicomotor y mental a los 6 y 20 meses de edad

La evaluación del desarrollo psicomotor y mental se realizó a los 6 meses (n:140) y a los 20 meses (n:118) de vida usando la versión española de las Escalas

Bayley de Desarrollo Infantil; EBDI (Bayley, 1977). Estas escalas están consideradas validas y fiables para evaluar las propiedades psicométricas de niños desde el primer hasta los 30 meses de edad. Además, las escalas de Bayley de Desarrollo Infantil son ampliamente utilizadas en ensayos clínicos para evaluar el desarrollo cognitivo global de niños pequeños (cita***). Las EBDI miden el nivel de desarrollo psicomotor, cognitivo o mental y del comportamiento. Están compuestas por tres escalas: Escala de desarrollo psicomotor, escala de desarrollo mental y Escala del registro del comportamiento. Solamente fueron consideradas para este estudio las escalas de desarrollo psicomotor y mental. Las puntuaciones directas de las escalas mental (PDM) y psicomotora (PDP) de las EBDI, basadas en el número de ítems completados con éxito, son convertidas en puntuaciones estándar (índice de desarrollo mental; IDM y en índice de desarrollo psicomotor; IDP) de acuerdo a la edad del niño y al momento en que se realiza la evaluación. El IDM evalúa memoria, resolución de problemas, discriminación, clasificación, lenguaje y habilidades sociales. El IDP evalúa el desarrollo motor grueso y fino, incluyendo la habilidad para caminar, correr, saltar, la conducta de prensión, y la imitación de movimientos de manos. El rango medio (84-116) para el desarrollo mental y psicomotor está definido con una media de 100 y una desviación estándar de 16. Una puntuación de ≤ 68 está en el rango clínico para el retraso cognitivo y motor.

4.- Evaluación del Desarrollo Corporal a los 6 y 20 meses de edad.

La evaluación del desarrollo somatométrico fue realizada por un pediatra experto utilizando la metodología recomendada por la OMS, basada en el libro de Lohman y utilizando los instrumentos apropiados y especificados para ello dentro del protocolo del proyecto NUHEAL. Se evaluaron *medidas antropométricas* de talla o longitud (L) (Infantómetro de Harpenden y Estadiómetro de Harpenden, peso (P) (Pesa bebés y Balanza SECA), perímetro cefálico (PC) (cinta métrica flexible no extensible) a los 6 y 20 meses de edad.

Talla: indica la longitud del niño en centímetros en el momento en el que fue evaluado. Esta medida fue obtenida a los seis meses, (L6) y a los veinte meses (L20).

Peso: indica el peso del niño en gramos en el momento en el que fue evaluado. Esta medida fue obtenida en el momento a los seis meses (P6) y a los veinte meses (P20).

Perímetro cefálico: indica el perímetro de la cabeza del niño en su parte más amplia (por encima de las cejas y pasando por el occipucio en la parte posterior de la

cabeza). Se mide en centímetros y fue obtenido a los seis meses (PC6) y a los veinte meses (PC20).

5.- Desarrollo Neuromotor a los 4 años de edad

El desarrollo neuromotor de 107 niños fue evaluado con la Evaluación neurológica y motora para niños en edad preescolar de Hempel (The neurological examination for toddler-age; M.S. Hempel, 1993) a los 4 años de edad. De los 118 niños evaluados a los 20 meses de edad 11 niños fueron excluidos de la evaluación neuromotora por pérdida de contacto o por no acudir a la cita de evaluación. El test o evaluación de Hempel se centra en la observación de la calidad del comportamiento motor espontáneo en una situación estandarizada de juego libre. Al contrario de otros test de desarrollo como los test cognitivos que son medidas cuantitativas de las habilidades del niño, la evaluación neurológica de Hempel se utiliza para tener una aproximación cualitativa de la función cerebral. Está diseñado para la evaluación del niño en edad preescolar, su edad de aplicación es de 18 meses de edad a 4 años. Las funciones motoras que evalúa este instrumento son: función motora fina y gruesa, control postural y tono muscular, reflejos de piernas y brazos y función visomotora del niño (Hadders-Algra, 2005).

-Función motora fina: Incluye todos los ítems de la conducta de prensión. Estos ítems son: la evaluación del modo de pinza, de la postura del brazo y del hombro, la calidad de los movimientos de los brazos y hombros, la postura de las manos y dedos, el ajuste de la apertura de la mano a la hora de coger objetos de diferentes tamaños, la presencia de movimientos asociados y la calidad de la movilidad de la mano, así como la preferencia manual a la hora de asir objetos.

-Función motora gruesa: Incluye los ítems de rotación espontánea del tronco en posición de sentado, reacciones laterales de apoyo en la posición de sentado, distancia entre los pies cuando está de pie o caminando, equilibrio mientras el niño se está moviendo, la rotación del tronco espontánea mientras el niño está de pie, reacción del niño-a al ser empujado cuando está de pie, calidad de los movimientos de las piernas mientras está caminando, la forma de caminar, equilibrio mientras anda, si camina de puntillas espontáneamente, variabilidad en la velocidad a la hora de andar, la maniobrabilidad a la hora de andar y por último la habilidad para evitar objetos mientras camina.

-Postura y tono muscular: Incluye los ítems que evalúan la postura de la cabeza, tronco, brazos, manos y piernas y aquéllos que evalúan el tono muscular de brazos y piernas.

-Reflejos: Incluye la intensidad y el umbral de los reflejos de brazos y piernas y la respuesta del reflejo de la planta del pie.

-Función Visomotora: Incluye los ítems que evalúan la posición y movimientos de los ojos, la presencia de nistagmo espontáneo y del nistagmo optoquinético y la reacción de las pupilas a la luz.

Además también incluye una evaluación de la función del nervio craneal. La **evaluación de la función del nervio craneal** incluye la evaluación de la posición y movimientos de los ojos, el nistagmo (espontáneo y direccional), el nistagmo optoquinético, la forma y tamaño de las pupilas, así como las reacciones pupilares a la luz, el campo y la agudeza visual, la audición, la expresión facial y la simetría, el babeo y la calidad y fluidez del habla.

De la evaluación neuromotora del Hempel cada niño puede ser clasificado como normal desde un punto de vista neurológico, o como que presenta signos de disfunción neurológica menor (DNM) o como definitivamente anormal desde un punto de vista neurológico (Hadders-Algra, 2005). La clasificación de definitivamente anormal implica la presencia de un síndrome neurológico, que conlleva graves limitaciones en el funcionamiento de la vida diaria como la parálisis cerebral. La DNM puede ser de dos tipos: **DNM simple** que implica sólo deterioro, es la más frecuente edad preescolar y tiene una importancia clínica limitada y **DNM compleja** que implica deterioro funcional que suele estar asociado con algún grado de discapacidad y limitación social. Ejemplos de DNM son desviaciones leves en la función motora gruesa y fina o anomalías en la regulación del tono muscular o los reflejos (Hadders-Algra, 2002).

Los signos de DNM observados durante la evaluación neuromotora de Hempel se agrupan en estos grupos: disfunción motora gruesa leve (control del equilibrio), disfunción motora fina leve, disfunción leve en la postura y regulación del tono

muscular y anormalidades leves en los reflejos (Hadders-Algra, 2003). La DNM simple denota la presencia de DNM en un grupo de signos de disfunción y la DNM compleja denota la presencia de DNM en más de un grupo de signos de disfunción. Además de una clasificación clínica, la evaluación neuromotora de Hempel permite obtener una puntuación de la condición neurológica global del niño. Esta puntuación es llamada de optimización neurológica (PON). Esta PON se obtiene evaluando la ejecución del niño-a en 56 ítems representativos en términos de optimización neurológica. Para cada uno de estos ítems se definen criterios de específicos optimización. El número total de ítems con un valor dentro de los rangos óptimos predefinidos forma la PON. Es decir, la PON se calcula contando el número de ítems considerados óptimos. La puntuación máxima que se puede obtener en la PON es 56. Por debajo de esa puntuación ya no se considera un desarrollo neurológico óptimo. Se debe de destacar que existe una diferencia conceptual entre normalidad y optimización, el rango para el comportamiento óptimo es más estrecho que para el comportamiento normal (Hadders-Algra, 2005).

En resumen, durante la evaluación del Hempel, en el niño se observa la calidad del comportamiento motor espontáneo (cuando alcanza y coge objetos con la pinza, se sienta, gatea, se mantiene de pie y camina) en una situación estandarizada de juego libre. Y se puntúan las siguientes 5 funciones motoras: motora fina, motora gruesa, postura y tono muscular, respuesta de los reflejos de brazos y piernas sus respuestas, visomotora además de la PON. Cada función motora tiene un número determinado de ítems. La función motora fina tiene 6 ítems, la motora gruesa consta de 12 ítems, la postura y tonos musculares esta compuesta por 2 ítems, la de reflejos tiene 3 ítems y la vasomotora consta de 5 ítems.

De cada función motora se obtiene una puntuación total, que es la suma de todos los ítems que la componen. Cada ítem tiene 2 posibilidades de respuesta: (0 y 1) siendo la respuesta de 0 es siempre la puntuación óptima de cada ítem. Así que la puntuación total de cada función motora será peor cuanto más se aleje de 0.

6. Procedimiento

La evaluación del desarrollo psicomotor y mental de los niños, con las EBDI, se realizó en dos momentos (a los 6 y 20 meses de edad). Para ello los sujetos de la investigación fueron citados por teléfono. Se les explicó a los padres que se le iba a realizar a sus hijos la revisión correspondiente a los 6 y a los 20 meses del proyecto

NUHEAL. Dicha revisión consistía en una evaluación psicológica y pediátrica de los niños incluidos en el estudio.

La evaluación psicológica consistía en la aplicación de Las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (EBDI) por la psicóloga del presente trabajo de investigación y la evaluación pediátrica por parte de la pediatra del proyecto.

La aplicación de las EBDI se realizó en la Unidad de Seguimiento y Atención Precoz del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada situada en el Hospital Clínico “San Cecilio” en una habitación habilitada para tal efecto. La administración de las EBID siguió este procedimiento:

En primer lugar se recibió a los padres y al niño. A continuación la psicóloga comentaba a los padres que se iba a realizar un test para evaluar el desarrollo del niño tanto a nivel mental, psicomotor y comportamental. Seguidamente se iniciaba la aplicación del test comenzando por la escala mental que se realiza en la habitación preparada para ello, con una mesa, sillas y los materiales del test. Después se aplicaba la escala de psicomotricidad en otra habitación más espaciosa para que el niño pudiese realizar actividades exigidas. Una vez que se habían completado ambas escalas cuya duración oscilaba entre 30 y 40 minutos se procedía a completar el registro del comportamiento con la información suministrada por la madre durante la realización de la prueba y con la información que se obtenía por la observación directa de la conducta del niño.

La evaluación del desarrollo neuromotor a los 4 años se realizó con la evaluación neurológica y motora para niños en edad preescolar de Hempel. Para ello los sujetos de la investigación se volvieron a citar por teléfono. Se les explicó a los padres que se le iba a realizar a sus hijos la revisión correspondiente a los 4 años del proyecto NUHEAL. Dicha revisión consistía en una evaluación neuromotora y una evaluación pediátrica de los niños incluidos en el estudio.

La evaluación con el test de Hempel se realizó en la Unidad de Seguimiento y Atención Precoz del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada situada

en el Hospital Clínico “San Cecilio” en una habitación habilitada para tal efecto. La administración del test de Hempel siguió este procedimiento:

En primer lugar se recibió a los padres y al niño. A continuación la psicóloga comentaba a los padres que se iba a realizar un test para evaluar el desarrollo neurológico y motor del niño. Seguidamente se iniciaba la aplicación del test en presencia de la madre que tenía una duración aproximada de 30 minutos.

La evaluación clínica pediátrica a los 4 años de edad también incluía las *medidas antropométricas* de talla o longitud (L), peso (P), perímetro cefálico (PC).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizaron test de normalidad y test de rechazo de muestras extremas. Se aplicaron correcciones mediante logaritmos, senos, arcosenos, etc, hasta conseguir la normalidad de las variables. Cuando no se pudo conseguir se aplicaron test no paramétricos para la comparación de los datos. Igualmente se realizó análisis descriptivo y de frecuencias. Las medias de los datos distribuidos normalmente fueron comparadas por el test t-Student para comparar dos valores de medias independientes y ANOVA de una vía para comparaciones múltiples, con las correcciones post-hoc de Bonferroni/Scheffé.

Igualmente se realizó un estudio de correlación de Pearson o Spearman dependiendo de la normalidad de las variables, y análisis de correlación multivariante para descartar la posible influencia de variables confusoras.

RESULTADOS

1) Evaluación del papel de distintas variables confusoras que podrían explicar el desarrollo neuromotor a los 4 años

En primer lugar, se procedió a estudiar las posibles variables confusoras que pudieran estar relacionadas con el desarrollo neuromotor evaluado con el test de Hempel a los 4 años. Para ello, se realizó una correlación entre las puntuaciones de las distintas funciones neuromotoras (función motora fina, gruesa, postura, reflejos y

función visomotora) del Hempel y la puntuación de optimización neurológica (PON) del Hempel y posibles factores o variables confusoras como la edad gestacional, perímetro cefálico, peso y longitud al nacimiento, el estatus socioeconómico materno y paterno y por último el nivel de estudios de la madre y del padre. Los resultados mostraron que no hubo correlaciones significativas entre la edad gestacional, estatus socioeconómico materno y paterno, peso, talla, perímetro cefálico al nacimiento y nivel de educación paterna y las funciones neuromotoras del Hempel.

Sólo la puntuación del test de Apgar a los 5 minutos (r de Pearson=0,20; $p=0,04$) y la educación materna (r de Spearman=0,21; $p=0,03$) mostraron una correlación significativa con la Puntuación de Optimización Neurológica (PON) del test de Hempel (tabla 1).

Tabla 1. Análisis de correlación múltiple entre las distintas funciones motoras del test de Hempel y posibles variables confusoras.

Funciones Hempel	EG (P)	PCN (P)	PN (P)	LN (P)	Apgar 5' (P)	ESM (S)	ESP (S)	EM (S)	EP (S)
Motora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fina									
Motora Gruesa	0,15	-0,02	-0,03	0,03	0,06	0,05	-0,01	0,13	0,04
Postura	0,07	0,01	0,05	0,07	0,10	-0,08	0,05	-0,07	-0,13
Reflejos	-0,08	-0,06	0,06	0,02	0,16	-0,09	0,20	0,10	0,01
Visomotora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PON	0,00	-0,04	0,03	0,00	0,20(*)	-0,01	-0,08	0,21(*)	-0,01

EG: Edad Gestacional; PCN: Perímetro Cefálico al nacimiento; PN: Peso al nacimiento; LN: Longitud al nacimiento; ESM: Estatus socioeconómico Materno; ESP: Estatus socioeconómico Paterno; EM: Estudios Madre; EP: Estudios Padre; PON: Puntuación de Optimización neurológica; (P): correlación de Pearson; (S): correlación de Spearman

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

- No se puede calcular porque al menos una variable es constante

Una vez descartada la influencia de las posibles variables confusoras sobre el desarrollo neuromotor a los 4 años, se procedió a describir el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años de los niños cuyas madres fueron suplementadas con DHA en la segunda mitad del embarazo y a estudiar posibles predictores de dicho desarrollo neuromotor actual a los 4 años de edad. En concreto, en el estudio de esos posibles predictores del desarrollo neuromotor, el interés se centró en estudiar si el desarrollo mental y psicomotor de los niños evaluado con las EBDI a los 6 y 20 meses, el estado nutricional de DHA y AA de la madre y del recién nacido en el momento del

parto y el desarrollo somatométrico a los 6 y 20 meses de vida estaban relacionados con el posterior desarrollo neuromotor a los 4 años de edad.

2) Descripción del estado neuromotor a los 4 años

Con respecto al objetivo general de este trabajo de investigación de describir el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años de edad hay que comentar que de los 107 niños evaluados con el test de Hempel sólo 4 (3,7 %) no fueron clasificados como normales desde un punto de vista neurológico, frente al 96,3 % que si fueron clasificados como normales. Estos 4 fueron clasificados con el diagnóstico de DNM simple. Dos de ellos presentaban signos de disfunción motora gruesa leve y otros dos presentaban anomalías leves en los reflejos de piernas y brazos. La media y desviación estándar de la PON de los 107 niños evaluados fue de 52,02 (3,31), respectivamente. El rango de la PON oscilaba entre 36-56. La PON máxima es de 56, por debajo de esta puntuación el niño puede tener un desarrollo neurológico normal pero dicho desarrollo no es considerado ya como óptimo. En términos de optimización fueron clasificados como niños con un desarrollo neurológico óptimo (PON=56) 23 niños (21,5%) frente a 84 niños (78,5%) con un desarrollo neurológico no óptimo (PON<56).

En resumen, los estudios descriptivos realizados ponen de manifiesto que el desarrollo neuromotor de la muestra de este trabajo de investigación a los 4 años se encuentra dentro de la normalidad.

3) Relación entre las concentraciones de DHA y AA en plasma materno en el momento del parto y el desarrollo neuromotor a los 4 años

Para estudiar la relación entre el estado nutricional materno de DHA y AA en el momento del parto y el desarrollo neuromotor posterior se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las concentraciones de DHA y AA, constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50). Con respecto a la capacidad o valor predictivo de las concentraciones en plasma materno de los principales AGPI-CL (DHA y AA) sobre el posterior desarrollo neuromotor a los 4 años. Hay que comentar que no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre los grupos cuyas concentraciones de AA y DHA anteriormente mencionados estaban por encima o por debajo del percentil 50 y ninguna de las variables neurológicas y motoras evaluadas con el test de Hempel (tabla 2).

Por tanto, se puede afirmar que las concentraciones en plasma materno en el momento del parto de DHA y AA no predicen el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años.

Tabla 2. Relación entre las concentraciones de DHA y AA por encima y por debajo del percentil 50 de la madre en el parto y las diferentes funciones motoras del Hempel

Funciones Hempel	DHA materno en el parto			AA materno en el parto		
	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p
Motora Fina	-	-	-	-	-	-
Motora Gruesa	0,61±0,95	0,64±0,94	0,87	0,62±0,96	0,65±0,93	0,90
Postura	0,04±0,20	0,07±0,32	0,57	0,02±0,14	0,10±0,36	0,14
Reflejos	1,77±2,15	1,85± 2,61	0,86	1,67±2,29	2,00±2,51	0,49
Visomotora	-	-	-	-	-	-
PON	3,42±2,57	4,27±3,79	0,19	3,50±2,7	4,32±3,74	0,21

DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidónico; DE: desviación estándar; PON: Puntuación Optimización Neurológica

4) Relación entre las concentraciones de DHA y AA en cordón umbilical del recién nacido y el desarrollo neuromotor a los 4 años

Para estudiar la relación entre el estado nutricional del recién nacido de DHA y AA en el momento del parto y el desarrollo neuromotor posterior se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las concentraciones de DHA y AA, constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50). Con respecto a la capacidad o valor predictivo de las concentraciones en cordón umbilical del recién nacido de DHA y AA sobre el posterior desarrollo neuromotor a los 4 años. Hay que comentar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuyas concentraciones de los ácidos grasos anteriormente

mencionados estaban por encima o por debajo del percentil 50 y ninguna de las variables neurológicas y motoras evaluadas con el test de Hempel (tabla 3).

Por tanto, se puede afirmar que las concentraciones en cordón umbilical del recién nacido de DHA y AA no predicen el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años.

Tabla 3. Relación entre las concentraciones de DHA y AA por encima y por debajo del percentil 50 en cordón umbilical en parto y las funciones motoras del test de Hempel.

Funciones Hempel	DHA en el recién nacido			AA en el recién nacido		
	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p
Motora Fina	-	-	-	-	-	-
Motora Gruesa	0,57±0,78	0,64±1,06	0,70	0,65±0,90	0,56±0,96	0,63
Postura	0,06±0,24	0,06±0,32	0,98	0,04±0,20	0,08±0,35	0,45
Reflejos	1,82±2,45	2,08±2,44	0,60	1,86±2,37	2,06±2,55	0,68
Visomotora	-	-	-	-	-	-
PON	3,86±3,60	3,94±2,98	0,91	4,02±3,42	3,83±3,19	0,78

DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidónico; DE: desviación estándar; PON: Puntuación Optimización Neurológica

6) Relación entre el desarrollo somatométrico a los 6 meses y 20 meses y el desarrollo neuromotor a los 4 años

Para estudiar la relación del desarrollo somatométrico a los 6 meses con el desarrollo neuromotor posterior se dividió a los participantes en dos grupos utilizando el percentil 50 de las variables somatométricas (perímetro cefálico, longitud y peso), constituyendo dos grupos: (uno por encima y otro por debajo del percentil 50). Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los dos grupos en que se dividió las variables somatométricas (por encima y por debajo del percentil 50) en ninguna de las funciones motoras y la PON del Hempel (tabla 4).

Tabla 4. Relación entre las variables somatométricas del niño a los 6 meses por encima y por debajo del percentil 50 y las distintas funciones motoras del Hempel a los 4 años

Funciones Hempel	Perímetro Cefálico 6 meses			Peso 6 meses			Longitud 6 meses		
	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p
Motora Fina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motora Gruesa	0,67±0,99	0,58±0,84	0,60	0,56±0,87	0,71±0,98	0,38	0,55±0,84	0,71±1,01	0,39
Postura	0,05±0,28	0,07±0,25	0,70	0,06±0,31	0,05±0,23	0,94	0,06±0,30	0,06±0,23	0,98
Reflejos	2,06±2,53	1,75±2,29	0,51	1,65±2,40	2,24±2,46	0,21	1,79±2,25	2,07±2,61	0,55
Visomotora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PON	3,97±3,56	4,00±2,94	0,96	3,61±3,42	4,40±3,16	0,22	3,66±2,88	4,30±3,68	0,32

DE: desviación estándar; PON: Puntuación Optimización Neurológica

Con respecto a la capacidad predictiva de las variables somatométricas (perímetro cefálico, perímetro torácico, talla y peso) medidas a los 20 meses sobre el desarrollo neuromotor evaluado posteriormente con el test de Hempel a los 4 años. Los resultados de las pruebas de T de comparación entre medias independientes mostraron que tampoco existían diferencias significativas entre los 2 grupos en que se dividió las variables somatométricas (por encima y por debajo del percentil 50) en ninguna de las funciones motoras y la PON del Hempel (tabla 5).

De estos resultados cabe decir que ni el desarrollo somatométrico a los 6 ni a los 20 meses predecía el desarrollo neuromotor a los 4 años.

Tabla 5. Relación entre las variables somatométricas del niño a los 20 meses por encima y por debajo del percentil 50 y las distintas funciones motoras del Hempel a los 4 años

Funciones Hempel	Perímetro Cefálico 20 meses			Peso 20 meses			Longitud 20 meses		
	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p	≤ P50 media±DE	>P50 media±DE	p
Motora Fina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motora Gruesa	0,62±1,01	0,64±0,85	0,90	0,51±0,86	0,75±1,00	0,18	0,56±0,87	0,72±1,01	0,38
Postura	0,05±0,30	0,06±0,24	0,93	0,06±0,31	0,04±0,19	0,66	0,07±0,32	0,02±0,14	0,33
Reflejos	1,54±2,03	2,42±2,78	0,07	1,74±2,55	2,11±2,35	0,44	1,62±2,44	2,30±2,42	0,16
Visomotora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PON	3,55±2,83	4,56±3,77	0,13	3,76±3,81	4,26±2,85	0,45	3,71±3,80	4,38±2,70	0,31

DE: desviación estándar; PON: Puntuación Optimización Neurológica

7) Relación entre el desarrollo psicomotor y mental a los 6 y 20 meses y el desarrollo neuromotor a los 4 años

Con respecto al objetivo de estudiar la relación entre el estado de desarrollo psicomotor y mental a los 6 y 20 meses y el desarrollo neuromotor evaluado a los 4 años. Los resultados de los análisis mediante ANOVA de una vía, mostraron que existían una relación próxima a la significación entre aquellos niños que presentaban una mejoría en las puntuaciones en el IDM de una o dos desviaciones estándar desde los 6 a los 20 meses de evaluación (grupos M1DE y M2DE) y un desarrollo grueso motor mayor a los 4 años ($p=0,053$) frente a aquellos niños que no presentaban mejorías en la **puntuación del IDM** desde los 6 a los 20 meses (grupo NM). Igualmente, se comprobó una relación estadísticamente significativa entre los niños que presentaban un cambio de una o dos desviaciones estándar en las **puntuaciones del IDP** desde los 6 a los 20 meses (grupos M1DE y M2DE) y un desarrollo motor grueso mayor a los 4 años comparado con aquellos niños que no presentaban mejorías en las puntuación del IDP (grupo NM). ($p=0,05$) (tabla 6).

Por tanto, de los resultados anteriores cabe mencionar que tanto el desarrollo psicomotor como el mental a los 6 y 20 meses de vida relacionan con el desarrollo motor grueso a los 4 años.

Tabla 6. Relación entre los distintos grupos de mejora en el IDM e IDP de las EBDI desde los 6 a 20 meses y las distintas funciones motoras del test de Hempel a los 4 años.

Funciones Hempel	Mejoras en el IDM desde 6 a 20 Meses				Mejoras en el IDP desde 6 a 20 meses			
	NM	M1DE	M2DE	p	NM	M1DE	M2DE	p
Motora Fina	-	-	-	-	-	-	-	-
Motora Gruesa	1,07±1,22	0,70±1,03	0,45±0,71	0,053	1,05±1,23	0,65±1,01	0,42±0,59	0,050
Postura-tono muscular	0,13±0,52	-	0,04±0,19	0,24	-	0,09±0,38	0,05±0,22	0,51
Reflejos	1,73±1,98	1,30±1,92	2,25±2,76	0,24	2,80±3,12	1,47±2,32	1,72±2,10	0,14
Visomotora	-	-	-	-	-	-	-	-
PON	4,67±2,72	3,41±2,76	3,98±3,64	0,49	4,95±4,43	3,62±3,29	3,82±2,86	0,35

IDM: Índice de Desarrollo Mental; IDP: Índice de Desarrollo Psicomotor; NM: Ninguna mejora; M1DE: Mejora en 1 desviación estándar desde los 6 a 20 meses; M2DE: Mejora en 2 desviaciones estándar desde los 6 a 20 meses; PON: Puntuación Optimización Neurológica

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que no hubo correlaciones significativas entre la edad gestacional, estatus socioeconómico materno y paterno, peso, talla, perímetro cefálico al nacimiento y nivel de educación de los padres y ninguna de las funciones motoras del Hempel. Sólo la puntuación del test Apgar a los 5 minutos y la educación materna mostraron una correlación significativa con la Puntuación de Optimización Neurológica (PON) del test de Hempel. Como es bien conocido el test de Apgar (Apgar, 1953) es un examen clínico para evaluar el estado general del recién nacido que se basa en la evaluación de cinco parámetros fisiológicos simples: Coloración, Frecuencia cardíaca, Reflejos e irritabilidad, Tono muscular y Respiración. El test se realiza al recién nacido al minuto y a los cinco y a los 10 minutos después de nacer. La puntuación al minuto evalúa el nivel de adaptación neonatal inmediata a la vida extrauterina y la vitalidad neonatal, estando muy correlacionado con el nivel de sufrimiento perinatal, mientras que la puntuación obtenida a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación (López-Gómez *et al.*, 2008). Algunos

autores han estudiado su utilidad predictiva a medio y largo plazo, de posibles daños en el niño, especialmente neurológicos. En concreto, se ha encontrado que las puntuaciones realizadas a los cinco minutos van a predecir posibles daños neurológicos (Nelson y Ellenberg, 1981). En relación a nuestros resultados cabe esperar por tanto, que el test de Apgar a los 5 minutos se relacione con la condición neurológica (PON) a los 4 años de edad. Diferentes estudios han relacionado la educación materna con el desarrollo cognitivo y neuromotor del niño (Andersson *et al.*, 1996; Bacharach y Baumeister, 1998; Bakker *et al.*, 2003; Ponjaert-Kristoffersen, 2005; Abubakar *et al.*, 2008).

Con respecto a los resultados del objetivo general de este estudio de describir el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años de edad hay que comentar que el desarrollo neuromotor de la muestra de este trabajo de investigación a los 4 años se encuentra dentro de la normalidad ya que de los 107 niños-as evaluados con el test de Hempel sólo 4 (3,7 %) no fueron clasificados como normales desde un punto de vista neurológico, frente al 96,3 % que si fueron clasificados como normales. Estos 4 fueron clasificados con el diagnóstico de DNM simple. La DNM simple, que es la más frecuente en edad preescolar y escolar tiene poca importancia clínica. Y refleja la presencia de un desarrollo o función cerebral normal pero no óptima (Hadders-Algra, 2005). En términos de optimización fueron clasificados como niños con un desarrollo neurológico óptimo (PON=56) 23 niños (21,5%) frente a 84 niños (78,5%) con un desarrollo neurológico no óptimo (PON<56). Estos resultados con respecto a la optimización son esperables, ya que como se ha comentado anteriormente existe una diferencia conceptual entre normalidad y optimización, el rango para el comportamiento óptimo es más estrecho que para el comportamiento normal. Es decir, un individuo podría tener en un ítem determinado referido a un comportamiento motor una puntuación clasificada como normal pero no como óptima, que sería la mejor puntuación para ese ítem. Por ello, la PON es un excelente instrumento para evaluar desviaciones sutiles o leves en el neurodesarrollo (Hadders-Algra, 2005).

Los resultados de este estudio mostraron que existía una relación estadísticamente significativa entre los niños que tenían una mejor evolución del desarrollo psicomotor (IDP) desde los 6 a los 20 meses y un mayor desarrollo motor grueso a los 4 años. Por tanto, de estos resultados se puede afirmar que el desarrollo psicomotor a los 6 y 20 meses de edad es un buen predictor del desarrollo motor grueso a los 4 años. Estos resultados también se pueden explicar por el modelo de desarrollo motor de Gallahue que concibe al desarrollo motor como un proceso largo

que va desde el nacimiento a la adolescencia y que conlleva cuatro fases (Gallahue y Ozmun, 2002):

1) *movimientos reflejos*: desde el nacimiento al primer año de vida, 2) *movimientos rudimentarios*: de 1-3 años y 3) *movimientos o habilidades motrices básicas o fundamentales*: de 3-7 años y 4) *movimientos relacionados con el deporte*: de 7-14 años. Esta última fase se divide a su vez en tres etapas: Habilidades motrices generales (7-10 años), específicas (11-13 años) y especializadas de movimiento, desde los 14 años en adelante. Estas fases del desarrollo motor implican una secuenciación de los movimientos más simples a los más complejos. Es al final de la etapa de las habilidades motrices básicas, a los 7 años de edad cuando el niño posee unas habilidades motrices básicas y el movimiento de éste se asemeja al patrón motor de un adulto en cuanto a control y calidad pero es irregular a la ejecución del movimiento como tal (Gallahue y Ozmun, 2002; McClenaghan y Gallahue, 1985). Por tanto, cabe esperar que un niño que tenga un buen desarrollo psicomotor a los 6 y 20 meses de vida tenga a su vez un buen desarrollo motor a los 4 años. Otros estudios también han encontrado una relación entre el desarrollo motor temprano y el desarrollo motor en edades posteriores (Viholanen *et al.*, 2006; Wildschut *et al.*, 2005; Kolobe *et al.*, 2004; Groen *et al.*, 2005). Viholanen *et al.* (2006) encontraron una relación entre el logro de los hitos del desarrollo motor grueso en la primera infancia y las habilidades motoras gruesas posteriores a la edad de 3 años y medio. Wildschut *et al.* (2005) encontraron una relación entre la calidad del comportamiento motor espontáneo a los 3 meses de edad y el desarrollo neuromotor a los cuatro años de edad. Kolobe *et al.* (2004) mostraron que el desarrollo motor a los 3 meses de edad predecía el desarrollo motor en edad preescolar, a los 5 años de edad. Groen *et al.* (2005) también encontraron una asociación entre un comportamiento motor espontáneo anormal entre los 2 y 4 meses de edad y problemas de coordinación (función motora gruesa) y disfunción de la habilidad motora fina a la edad escolar desde los 9 a 12 años.

Los resultados del presente trabajo también mostraron una relación casi estadísticamente significativa o muy próxima a la significación entre aquellos niños que presentaban una mejor evolución en el desarrollo mental (IDM) desde los 6 a los 20 meses de evaluación y un mayor desarrollo motor grueso a los 4 años. Por tanto, de estos resultados podemos sugerir que el desarrollo cognitivo o mental a los 6 y 20 meses de vida es predictor del desarrollo motor grueso a los 4 años.

Otros estudios cuyos resultados concuerdan con los del presente trabajo son los Crowe *et al.* (1987), Wuang *et al.* (2008) y Ferrandiz-Vindel y Gutiez-Cuevas, (2002). El estudio de Crowe *et al.* (1987) cuyo objetivo era estudiar si el desarrollo mental y cognitivo durante los 2 primeros años de vida en niños se relacionaba con el desarrollo mental y motor posterior a los cuatro años y medio. Encontraron que el desarrollo mental evaluado con las EBDI a los 12 meses se relacionaba con el desarrollo motor a los cuatro años y medio de edad. Wuang *et al.* (2008) examinaron la asociación entre la función cognitiva y motora en niños de 7 a 8 años con una deficiencia intelectual ligera. Los resultados mostraron que el Cociente Intelectual (C.I.) predecía el rendimiento en todas las tareas motoras que se evaluaron. Específicamente los índices de comprensión verbal y de velocidad de procesamiento eran predictores de la función motora gruesa y fina. Ferrandiz-Vindel y Gutiez-Cuevas, (2002) estudiaron la relación entre el grado de deficiencia mental y el desarrollo motor grueso en niños de 6 a 16 años. Los resultados mostraron que existía una relación entre el grado de desarrollo intelectual y el nivel de desarrollo motor. Es decir, conforme el grado de deficiencia mental era mayor, aparecía un mayor número de alteraciones en las habilidades motoras gruesas.

Los resultados obtenidos en este estudio pueden explicarse de acuerdo a las ideas que proponen autores como Diamond, (2000) de que el desarrollo cognitivo y el motor están interrelacionados. Es una creencia bien extendida la de que el desarrollo motor comienza y acaba en edades tempranas de la vida mientras que el desarrollo cognitivo comienza y finaliza en edades posteriores. Pero contrariamente a esta creencia hay que comentar que tanto el desarrollo motor como el cognitivo son dos procesos que comienzan en edades tempranas de la vida, continúan durante la infancia y niñez y no se completan hasta la adolescencia (Diamond, 2000). Existe evidencia de que aspectos del desarrollo cognitivo relacionados con la abstracción, planificación de la conducta y la función ejecutiva se desarrollan entre los 5 y 10 años, edad en que los procesos motores como el control de movimiento y la coordinación visomotora se desarrollan rápidamente (Wassenberg *et al.*, 2005). Históricamente se ha pensado que la corteza prefrontal tiene un papel crítico en la mayoría de las habilidades cognitivas más complejas, mientras que el cerebelo se ha relacionado con las habilidades motoras. Pero investigaciones recientes utilizando la técnica de la neuroimagen funcional muestran que el cerebelo también se activa en tareas cognitivas más complejas (Diamond, 2000; Wassenberg *et al.*, 2005). De acuerdo con la teoría de la inteligencia de Piaget (1973), hay una estricta relación entre el

desarrollo motor y el cognitivo: El movimiento o la acción es la base del conocimiento, ya que en un principio la acción es física y después es transformada en una acción mental por la representación mental que se elabora de dicha acción. Por tanto, el desarrollo cognitivo depende de las habilidades motoras que el niño adquiere y del mismo modo el desarrollo motor depende de las habilidades intelectuales adquiridas. Numerosos estudios han encontrado esta relación entre el desarrollo cognitivo y el motor en edad escolar en niños prematuros (Seitz *et al.*, 2006; Marlow *et al.*, 2007) y nacidos a término (Wassenberg *et al.*, 2005; Garaigordobil, 1999). Más evidencia de la interrelación entre el desarrollo motor y cognitivo la encontramos en los trastornos del desarrollo en los que la función cognitiva está predominantemente afectada como en el TDAH es muy frecuente que la función motora también esté afectada (Piek *et al.*, 1999; Pitcher *et al.*, 2002, 2003). Y al contrario en trastornos donde la función motora (como en el trastorno del desarrollo de la coordinación) esta especialmente afectada también lo está la función cognitiva (Piek *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2006).

En resumen, de los resultados del presente estudio cabe mencionar que tanto el desarrollo psicomotor como el mental a los 6 y 20 meses de vida son predictores del desarrollo motor grueso a los 4 años. El estudio de Piek *et al.* (2008) muestra que el desarrollo motor grueso a los 4 años se correlaciona con el desarrollo cognitivo en especial, con las funciones ejecutivas (memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) en edad escolar, a los 6 y 11 años. Otros estudios también han encontrado una relación entre el desarrollo motor grueso temprano y las funciones ejecutivas en la edad adulta a los 35 años de edad (Murray *et al.*, 2006; Ridler *et al.*, 2006). Con relación a lo anteriormente expuesto cabría esperar que un buen desarrollo grueso motor a los 4 años sea un indicador de un buen desarrollo cognitivo posterior. De los resultados del presente estudio destacamos la importancia clínica de evaluar el desarrollo motor grueso o habilidades motoras del niño durante la infancia para comprobar que se están desarrollando correctamente y en su caso identificar y prevenir posibles retrasos o alteraciones motoras, puesto que como hemos comentado anteriormente los problemas en el desarrollo motor en los primeros años son frecuentemente el primer indicador de que puede existir un retraso o discapacidad más general, ya que están asociados con problemas de aprendizaje, de conducta y déficits cognitivos en edades posteriores (Giagazoglou *et al.*, 2005; Liljestrang *et al.*, 2007; Piek *et al.*, 2008; Murray *et al.*, 2006; Ridler *et al.*, 2006).

Con respecto a los resultados del primer objetivo de este estudio de si el estado nutricional de DHA y AA en la madre y en el recién nacido en el momento del parto era predictivo del desarrollo neuromotor a los 4 años de vida. Los resultados mostraron que ni las concentraciones en plasma materno en el momento del parto de DHA y AA ni las concentraciones en cordón umbilical del recién nacido de DHA y AA predecían el estado del desarrollo neuromotor a los 4 años. En un estudio previo de nuestro grupo (estudio 2) encontramos que el índice de desarrollo psicomotor a los 20 meses era más alto en niños cuyas madres tenían concentraciones de DHA por encima de la mediana en el momento del parto. Los niños con concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical por encima de la mediana en el momento del parto mostraban puntuaciones mentales y psicomotoras más altas a los 6 meses. Estos datos sugerían un posible efecto del estado de DHA del recién nacido y de la madre en el parto sobre el desarrollo psicomotor del niño a los 6 y 20 meses de edad. Aunque este efecto no se ha encontrado en ninguna de las funciones motoras evaluadas con el Hempel a los 4 años. Existen muy pocos datos disponibles de la relación entre el estado prenatal de AGPI-CL y el desarrollo neuromotor. Dijk-Brouwer *et al.* (2005) encontraron que niveles altos de AA y DHA en sangre de cordón umbilical en el parto se asociaban con una mejor condición neurológica a los 15 primeros días de vida. Bouwstra *et al.* (2006b) mostraron una asociación positiva entre estado prenatal de AA y DHA y el desarrollo neuromotor a los 3 meses. Jacobson *et al.* (2008) encontraron que concentraciones más altas de DHA en cordón umbilical estaban asociadas con un mejor desarrollo psicomotor a los 11 meses. Bouwstra *et al.* (2006a) mostraron una correlación positiva significativa entre los niveles DHA en cordón umbilical y la PON del Hempel a los 18 meses. Todos estos resultados concuerdan con lo que afirma Hadders-Algra *et al.* (2007) de que un mejor estado prenatal de DHA y AA puede estar relacionado con un mejor desarrollo neuromotor al menos hasta los 18 meses de edad. Aunque no existen estudios que demuestre que este efecto se produzca en edades posteriores como a los cuatro años.

Con respecto a los resultados del tercer objetivo de este estudio de si las variables antropométricas (peso, longitud y perímetro cefálico) los 6 y 20 meses de vida eran predictivas del desarrollo neuromotor a los 4 años. Los resultados mostraron que ni el desarrollo somatométrico a los 6 ni a los 20 meses predecía el desarrollo neuromotor a los 4 años. Estos resultados obtenidos con respecto a la no existencia de relación entre las variables somatométricas a los 6 y 20 meses y las variables

neuromotoras del test de Hempel a los 4 años, se pueden explicar porque existe poca variabilidad en los datos y sugerimos que esto probablemente se deba a que los sujetos de la muestra de este estudio son normales y no presentan ninguna patología. Previamente nuestro grupo tampoco encontró una relación predictiva entre el desarrollo antropométrico a los 6 y 20 meses y el desarrollo psicomotor y los 20 meses en niños sanos (Ramos *et al.*, 2008). Los resultados de Yalcin *et al.* (2000) y los de Elgen *et al.* (2005) también apoyan los resultados de este trabajo de investigación en el que en niños sanos no existe relación significativa entre las variables antropométricas y el desarrollo psicomotor. Por tanto, parece que en poblaciones sanas como en este caso no se encuentra dicha relación. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que existe una relación entre las variables somatométricas y el desarrollo psicomotor en poblaciones con patologías (Llorente *et al.*, 2003; Salhab *et al.*, 2004; Kwinta *et al.*, 2005) o en poblaciones de niños de alto riesgo como la desnutrición o la pobreza (Aina y Morankiyo, 2000; Abubakar *et al.*, 2008) y niños nacidos prematuros con peso muy bajo (Ruiz *et al.*, 2001; Ehrenkranz *et al.*, 2006; Franz *et al.*, 2009). La importancia de monitorizar el crecimiento o desarrollo somatométrico en la población infantil radica en las observaciones de que un desarrollo somatométrico pobre tiene un efecto negativo sobre el desarrollo psicomotor (Abubakar *et al.*, 2008).

CONCLUSIONES

Los datos del presente estudio nos permiten concluir que:

- 1) El estado del desarrollo neuromotor a los cuatro años de edad, estaba dentro de la normalidad, de acuerdo con la Evaluación neuromotora de Hempel. El 96,3% de los niños fueron clasificados como normales desde un punto de vista neurológico aunque el 78,5% de los niños presentaban un desarrollo neurológico no óptimo.
- 2) Las concentraciones en plasma materno en el momento del parto de DHA y AA y las concentraciones en cordón umbilical del recién nacido de DHA y AA no predecían el desarrollo neuromotor a los 4 años.
- 3) El desarrollo somatométrico (peso, longitud y perímetro cefálico) a los 6 y a los 20 meses no predecía el desarrollo neuromotor a los 4 años.
- 4) El desarrollo psicomotor y el desarrollo mental a los 6 y 20 meses de vida se relacionaban con el desarrollo motor grueso a los 4 años.

BIBLIOGRAFIA

- Abubakar, A., Van de Vijver, F., Van Baar, A., Mbonani, L., Kalu, R., Newton, C. y Holding, P. (2008). Socioeconomic status, anthropometric status, and psychomotor development of Kenyan children from resource-limited settings: a path-analytic study. *Early Hum Dev*, 84(9), 613-621.
- Agren, J.J., Julkunen, A., y Penttila, I. (1992). Rapid separation of serum-lipids for fatty-acid analysis by a single aminopropyl column. *J Lipid Res*, 33, 1871-1876.
- Aina, F. y Morankinyo, O. (2001). Anthropometric assessment in Nigerian children. *East Afr Med J*, 78(6), 312-316.
- Álvarez-Gómez, M.J. y Giner-Muñoz, A. (2007). Desarrollo psicomotor. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 9(Supl 2), 59-66.
- Andersson, H.W., Sommerfelt, K., Sonnander, K. y Ahlsten, G. (1996). Maternal child-rearing attitudes, IQ and socioeconomic status as related to cognitive abilities of five-year-old children. *Psychol Rep*, 79, 3-4.
- Apgar, V. (1953). "A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant". *Curr Res Anesth Analg*, 32(4), 260-267.
- Bacharach, V.R. y Baumeister, A.A. (1998). Effects of maternal intelligence, marital status, income, and home environment on cognitive development of low birthweight infants. *J Pediatr Psychol*, 23, 197-205.
- Bakker, E.C., Ghys, A.J., Kester, A.D., Vles, J.S., Dubas, J.S., Blanco, C.E. y Hornstra, G. (2003). Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr*, 57, 89-95.
- Bayley, N. (1977). *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. Madrid: TEA.
- Burns, Y., O'Callaghan, M., McDonnell, B. y Rogers, Y. (2004). Movement and motor development in ELBW infants at 1 year is related to cognitive and motor abilities at 4 years. *Early Hum Dev*, 80(1), 19-29.
- Bushnell, E.W. y Boudreau, J. P. (1993). Motor development and the mind: The potential role of motor abilities as a determinant of aspects of perceptual development. *Child Dev*, 64, 1005-1021.
- Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006a). Neurologic condition of healthy term infants at 18 months:

positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res*, 60(3), 334-339.

Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, .J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006b). Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatr Res*, 59(5), 717-722.

Colombo, J., Kannass, K.N., Shaddy, D.J., Kundurthi, S., Maikranz, J.M., Anderson, C.J., Blaga, O.M. y Carlson, S.E. (2004). Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev*, 75(4), 1254-1267.

Crowe, T.K., Deitz, J.C. y Bennett, F.C. (1987). The relationship between the Bayley Scales of Infant Development and preschool gross motor and cognitive performance. *Am J Occup Ther*, 41(6), 374-378.

Diamond A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*, 71(1), 44-56.

Dijck-Brouwer, D.A., Hadders-Algra, M., Bouwstra, H., Decsi, T., Boehm, G., Martini, I.A., Boersma, E.R. y Muskiet, F.A. (2005). Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 72(1), 21-28.

Ehrenkranz, R.A., Dusick, A.M., Vohr, B.R., Wright, L.L., Wrage, L.A. y Poole, W.K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253-1261.

Elgen, I., Johansson, K.A., Markestad, T. y Sommerfelt, K. (2005). A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health status at 11 years of age. *Acta Paediatr*, 94(9), 1203-1207.

Ferrández-Vindel, I.M. y Gútierez-Cuevas, P. (2002). Perfiles de personas con deficiencia mental basados en las funciones motrices gruesas. *Educación XX1*, 5, 249-266.

Franz, A.R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W.A., Sander, S., Kron, M. y Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*, 123(1), e101-e109.

- Galbe, J. y Grupo PrevInfad / PAPPS Infancia y Adolescencia. (2006). Atención orientada al desarrollo, supervisión del desarrollo psicomotor y cribado de los trastornos del espectro autista. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 8, 101-126.
- Gallahue, D.L. y Ozmun, J.C. (2002). *Understanding Motor Development: Infants, Children, Adolescents, Adults*. Boston: McGraw-Hill.
- Garaigordobil, M. (1999). Evaluación del desarrollo psicomotor y sus relaciones con la inteligencia verbal y no verbal. *RIDEP*, 8(2), 9-36.
- Gassier, J. (1990). *Manual del desarrollo psicomotor del niño*. Barcelona: Masson.
- Giagazoglou, P., Tsimaras, V., Fotiadou, E., Evaggelinou, C., Tsikoulas, J. y Angelopoulou, N. (2005). Standardization of the motor scales of the Griffiths Test II on children aged 3 to 6 years in Greece. *Child Care Health Dev*, 31(3), 321-330.
- Giannì, M.L., Picciolini, O., Vegni, C., Gardon, L., Fumagalli, M. y Mosca, F. (2007). Twelve-month neurofunctional assessment and cognitive performance at 36 months of age in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 120(5), 1012-1019.
- Groen, S.E., de Blécourt, A.C., Postema, K. y Hadders-Algra, M. (2005). General movements in early infancy predict neuromotor development at 9 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol*, 47(11), 731-738.
- Hadders-Algra, M. (2003). Developmental coordination disorder: is clumsy motor behavior caused by a lesion of the brain at early age? *Neural Plast*, 10(1-2), 39-50.
- Hadders-Algra, M. (2005). The neuromotor examination of the preschool child and its prognostic significance. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11(3), 180-188.
- Hadders-Algra, M. (2002). Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol*, 44(8), 561-571.
- Hadders-Algra, H., Bouwstra, H., van Goor, S.A., Dijck-Brouwer, J. y Muskiet, F.A. (2007). Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*, 35(Suppl 1), S28-S34.
- Hempel, M.S. (1993). The neurological examination for toddler-age (PhD thesis. Groningen, the Netherlands: University of Groningen).

- Ibáñez, P., Mudarra, M.J., Alfonso, C. (2004). La estimulación psicomotriz en la infancia a través del método estitsológico multisensorial de atención temprana. *Educación XX1*, 7, 111-143.
- Iceta, A. y Yoldi, M.E. (2002). Desarrollo psicomotor del niño y su valoración en atención primaria. *ANALES Sis San Navarra*, 25 (Supl 2), 35-43.
- Illingworth, R.S. (1992). *El desarrollo del lactante y el niño*. Madrid: Alhambra.
- Illingworth, R.S. (1993). *El niño normal*. México: Manual Moderno.
- Innis, S.M. (2008). Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res*, 1237, 35-43.
- Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P. y Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364.
- Jeyaseelan, D., O'Callaghan, M., Neulinger, K., Shum, D., y Burns, Y. (2006). The association between early minor motor difficulties in extreme low birth weight infants and school age attentional difficulties. *Early Hum Dev*, 82(4), 249-255.
- Justo Martínez, E. (1998). La intervención educativa en el desarrollo psicomotor: reflexiones desde la psicología educativa. En A.J. Casimiro Andujar, F. Ruiz Juan y A. García López (coords), *Nuevos horizontes en la educación física y el deporte escolar* (181-198). Málaga: Instituto Andaluz del Deporte.
- Kolobe, THA., Bulanda, M. y Susman, L. (2004). Predicting motor outcome at preeschool age for Infants tested at 7, 30, 60, and 90 days after term age using the Test of Infant Motor Performance. *Phys Ther*, 84(12), 1144-1156.
- Kwinta, P., Klimek, M. y Pietrzyk, J.J. (2005). Somatic and psychomotor development of preterm infants at the age of 2 years, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Med Wieku Rozwoj*, 9(3 Pt 1), 271-281.
- Lepage, G. y Roy, C.C. (1986). Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 27, 114-120.
- Liljestrand, P., Jeremy, R.J., Wu, Y.W., Ferriero, D.M., Escobar, G.J. y Newman, T.B. (2007). Use of the motor performance checklist to study motor outcomes in 5-year-olds. *J Paediatr Child Health*, doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01203.x

Llorente, A., Brouwers, P., Charurat, M., Magder, L. Malee, K., Mellins, C., Ware, J., Hittleman, J., Mofenson, L., Velez-Borras, J., Adeniyi-Jones, S. Women and Infant Transmission Study Group. (2003). Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Child Neurol*, 45(2), 76-84.

López-Gómez, S., Cajal-Cernuda, C.J. y Ordóñez-Blanco, S.M. (2008). Instruments for identifying perinatal risk and associated neuropsychological evaluation. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 59(4), 310-315.

Marlow, N., Hennessy, E.M., Bracewell, M.A., Wolke, D. y EPICure Study Group. (2007). Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*, 120(4), 793-804.

Martin, N.C., Piek, J.P. y Hay, D. (2006). DCD and ADHD: a genetic study of their shared aetiology. *Hum Mov Sci*, 25(1), 110-124.

McClenaghan, B. y Gallahue, D.L. (1985). *Movimientos fundamentales: su desarrollo y rehabilitación*. Buenos Aires: Médica Panamérica.

Murray, G.K., Veijola, J., Moilanen, K., Miettunen, J., Glahn, D.C., Cannon, T.D., Jones, P.B. y Isohanni, M. (2006). Infant motor development is associated with adult cognitive categorisation in a longitudinal birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(1), 25-29.

Narbona, J. y Schlumberger, E. (2008). Retraso psicomotor. En J. Narbona García y C. Casas Fernández (coords), *Protocolos de Neurología Pediátrica SENP-AEP*. [consultado 12/03/09] Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/21-retraso.pdf>

Nelson, K.B. y Ellenberg, J.H. (1981). Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*, 68(1), 36-44.

Pérez-Olarte, P. (2003). Evaluación y manejo del niño con retraso psicomotor. *Pediatr Integral*, VII(8), 557-566.

Piaget, J. (1973). *Psicología de la Inteligencia*. Buenos Aires: Psique.

Piek, J.P., Dawson, L., Smith, L.M. y Gasson, N. (2008). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci*, 27(5), 668-681.

Piek, J.P., Dyck, M.J., Nieman, A., Anderson, M., Hay, D., Smith, L.M., McCoy, M. y Hallmayer, J. (2004). The relationship between motor coordination, executive

functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(8), 1063-1076.

Piek, J.P., Pitcher, T.M. y Hay, D.A. (1999). Motor coordination and kinaesthesia in boys with attention deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*, 41(3), 159-165.

Pitcher, T.M., Piek, J.P., y Barrett, N.C. (2002). Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci*, 21(5-6), 919-945.

Pitcher, T.M., Piek, J.P. y Hay, D.A. (2003). Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol*, 45(8), 525-535.

Ponjaert-Kristoffersen, I., Bonduelle, M., Barnes, J., Nekkebroeck, J., Loft, A., Wennerholm, U.B., Tarlatzis, B.C., Peters, C., Haberg, B.S., Berner, A. y Sutcliffe, A.G. (2005). International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*, 115(3), e289-e289.

Ramos, R., Cruz, F., Pérez, M., Salvatierra, M.T., Robles, C., Koletzko, B., Decsi, T., y Campoy, C. (2008). Predicción del desarrollo mental a los 20 meses de edad por medio de la evaluación del desarrollo psicomotor a los seis meses de vida en niños sanos (Psychomotor development at six months predicts mental development at 20 months in healthy children). *Salud Mental*, 31(1), 53-61.

Ramos-Sánchez, I. (2007). Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica*, 15(1), 36-43.

Ridler, K., Veijola, J.M., Tanskanen, P., Miettunen, J., Chitnis, X., Suckling, J., Murray, G.K., Haapea, M., Jones, P.B., Isohanni, M.K. y Bullmore, E.T. (2006). Fronto-cerebellar systems are associated with infant motor and adult executive functions in healthy adults but not in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 103(42), 15651-15656.

Robles-Vizcaíno, C., Poo-Argüelles, M.P. y Poch-Olivé, M.L. (2008). Atención temprana: recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo. En J. Narbona García y C. Casas Fernández (coords), *Protocolos de Neurología Pediátrica SENP-AEP*. [consultado 12/03/09] Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/37-atenciontemprana.pdf>

- Ruiz, A., Robles, C., Salvatierra, M.T. y Ocete, E. (2001). Neurodevelopment of neonates in neonatal intensive care units and growth of surviving infants at age 2 years. *Earl Hum Dev*, 65(Suppl),119-132.
- Salhab, W.A., Perlman, J.M., Silver, L. y Sue Broyles, R. (2004). Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Low-Birth-Weight Infants <1000 g. *J Perinatol*, 24(9), 534-540.
- Seitz, J., Jenni, O.G., Molinari, L., Caflisch, J., Largo, R.H. y Latal-Hajnal, B. (2006). Correlations between motor performance and cognitive functions in children born <1250 g at school age. *Neuropediatrics*, 37(1), 6-12.
- Torralva, T., Cugnasco, I., Manso, M., Sauton, F., Ferrero, M., O'Donnell, A., Durán, P. y Carmuega, E. (1999). Desarrollo mental y motor en los primeros años de vida: su relación con la estimulación ambiental y el nivel socio-económico. *Arch Argent Pediatr*, 97(5), 306-316.
- Viholainen, H., Ahonen, T., Cantell, M., Tolvanen, A. y Lyytinen, H. (2006). The early motor milestones in infancy and later motor skills in toddlers: a structural equation model of motor development. *Phys Occup Ther Pediatr*, 26(1-2), 91-113.
- Wassenberg, R., Feron, F.J., Kessels, A.G., Hendriksen, J.G., Kalff, A.C., Kroes, M., Hurks, P.P., Beeren, M., Jolles, J. y Vles, J.S. (2005). Relation between cognitive and motor performance in 5- to 6-year-old children: results from a large-scale cross-sectional study. *Child Dev*, 76(5), 1092-1103.
- Wildschut, J., Feron, F.J., Hendriksen, J.G., Van Hall, M., Gavilanes-Jiminez, D.W., Hadders-Algra, M. y Vles, J.S. (2005). Acid-base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. *Early Hum Dev*, 81(6), 535-544.
- Wuang, Y.P., Wang, C.C., Huang, M.H. y Su, C.Y. (2008). Profiles and cognitive predictors of motor functions among early school-age children with mild intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*, 52(12), 1048-1060.
- Yalcin, S.S., Yurdakök, K., Açikgöz, D. y Ozmert, E. (2000). Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int*, 42(6), 625-630.

DISCUSIÓN

El **objetivo global** de la presente memoria de trabajo ha sido el de describir y estudiar el neurodesarrollo hasta los 4 años de una población de niños sanos nacidos a término cuyas madres fueron suplementadas con DHA, 5-MTHF, ambos o placebo, durante la segunda mitad de la gestación. Para llevar a cabo el objetivo global de la presente memoria de tesis ha sido necesaria la realización de los tres estudios que se han comentado anteriormente en los capítulos 4, 5 y 6.

El **Estudio 1** tenía como objetivo general describir la evolución del neurodesarrollo de niños sanos desde el 6º al 20º mes de vida.

Los resultados del **estudio 1** mostraron en primer lugar, que tanto el desarrollo psicomotor como el mental de una población de niños sanos (evaluados con las EBDI) estaban dentro de la normalidad a los 6 y 20 meses de edad, aunque el desarrollo psicomotor era superior al mental en los dos momentos de la evaluación.

Estos resultados son importantes en relación al objetivo general del estudio 1 de estudiar el neurodesarrollo del niño sano a los 6 y 20 meses de edad. El hecho de que los niños estudiados presenten un mayor desarrollo psicomotor que mental está en la línea de lo planteado por autores como Delval (1994), al afirmar que el desarrollo psicomotor constituye la base sobre la que se establece el desarrollo mental y de las observaciones clínicas realizadas por Bayley (1977) al afirmar que una deficiente coordinación psicomotora es, con frecuencia, el signo más directamente observable de un deterioro cognitivo más significativo. Se sugiere que un buen desarrollo psicomotor es un factor protector en el establecimiento de las funciones superiores (Salvatierra, 1999; Salvatierra *et al.*, 2004), en tanto que se considera que el aprendizaje motor es la base de todo aprendizaje y de las capacidades intelectuales posteriores del niño, de modo que los procesos mentales superiores arrancan de la capacidad del niño para formar generalizaciones motoras (Pérez-Olarte., 2003; Ibáñez *et al.*, 2004; Ramos *et al.*, 2008). Además Bushnell y Boudreau (1993) sugieren que algunas habilidades motoras pueden ser un prerrequisito para la adquisición y maduración de otras habilidades cognitivas.

En segundo lugar, los resultados mostraron que el desarrollo psicomotor a los seis meses era predictor del desarrollo mental a los 20 meses. Estos resultados concuerdan con los publicados por distintos autores. Los resultados del estudio de

Torralva *et al.* (1999) mostraron que un desarrollo motor bajo a los 6 meses estaba relacionado con un desarrollo mental bajo a los 24 meses en una población de niños sanos. Piek *et al.* (2008) mostraron una relación significativamente predictiva entre la trayectoria de la información del desarrollo grueso motor a los 4 años de edad y la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento (función cognitiva) a los 6 y 11 años de edad. Wijnroks y van Veldhoven (2003) encontraron que los niños con control postural más pobre a los 6 meses tenían más dificultad en realizar una tarea de resolución de problemas a los 12 y 24 meses comparados con los niños con un buen control postural. Burns *et al.* (2004) informaron de una fuerte relación entre el desarrollo motor de los niños nacidos pretérmino a los 12 meses y el índice general cognitivo a los 4 años. De todos los resultados anteriores, cabe esperar que un niño que tiene un buen desarrollo psicomotor a una edad temprana (seis meses), tenga también posteriormente un buen desarrollo mental a los 20 meses de edad. Un buen desarrollo psicomotor supone un buen nivel de conexiones neuronales que permiten a su vez favorecer el aprendizaje, la exploración por medio del movimiento además de un buen tono de conexión emocional y comunicativo (Salvatierra *et al.*, 2004). De ahí la importancia de vigilar y valorar mediante programas de seguimiento el desarrollo psicomotor del niño en los primeros años de edad para comprobar que se está produciendo dentro de los límites de la normalidad (Iceta y Yoldi, 2002; Galbe *et al.*, 2006; Álvarez-Gómez y Giner-Muñoz, 2007). De los resultados del presente estudio destacamos la importancia clínica de evaluar el desarrollo psicomotor del niño durante la infancia para comprobar que se está desarrollando correctamente y en su caso identificar y prevenir posibles retrasos o alteraciones motoras, puesto que, con frecuencia, el primer indicador de que puede existir un retraso o discapacidad más general es la existencia de problemas o retrasos en el desarrollo psicomotor en los primeros años. Dichos retrasos se han asociado con problemas de aprendizaje, de conducta y déficits cognitivos en edades posteriores (Giagazoglou *et al.*, 2005; Murray *et al.*, 2006; Ridler *et al.*, 2006; Liljestrand *et al.*, 2007; Piek *et al.*, 2008).

En tercer lugar, los resultados mostraron que ninguna variable somatométrica (peso, talla, perímetro cefálico y torácico) a los 6 ni a los 20 meses predecían el desarrollo psicomotor y mental a los 20 meses de edad. Dichos resultados obtenidos con respecto a la no existencia de relación entre las variables somatométricas y las variables de las EBDI, se pueden explicar porque existe poca variabilidad en los datos y sugerimos que esto probablemente se deba a que los sujetos de la muestra de este

trabajo de investigación son normales y no presentan ninguna patología. Diferentes estudios ponen de manifiesto que el peso, talla y perímetro cefálico son predictores de trastornos en el desarrollo cuando se trata de una población clínica, con lo que constituyen parámetros esenciales para una intervención precoz en las desviaciones y trastornos (Ruiz *et al.*, 2001). Existe evidencia científica que avala esta relación entre el desarrollo somatométrico y el desarrollo psicomotor y cognitivo cuando se trata de poblaciones con patologías (Llorente *et al.*, 2003; Salhab *et al.*, 2004; Kwinta *et al.*, 2005) o en poblaciones de alto riesgo como niños prematuros con peso muy bajo (Ruiz *et al.*, 2001; Ehrenkranz *et al.*, 2006; Franz *et al.*, 2009) o en niños con problemas de malnutrición o en poblaciones con pocos recursos económicos (Aina y Morankiyo, 2000; Abubakar *et al.*, 2008).

El **Estudio 2** cuyo *objetivo general* era el de estudiar la relación entre el estado nutricional materno de DHA durante el embarazo y en el recién nacido y el desarrollo de los niños durante los primeros 20 meses de vida.

Los resultados del **estudio 2** mostraron en primer lugar, las mujeres menores de 35 años tienen más posibilidades de tener hijos con un mayor desarrollo mental a los 20 meses. Y que los factores predictores más importantes de una mayor tasa de cambio en el desarrollo psicomotor entre los 6 y 20 meses, es decir, de una mayor evolución del desarrollo psicomotor son los índices $n6/n3 \leq P50$ y el $AA > P50$ en la madre.

En segundo lugar, que existía una relación entre el índice de desarrollo psicomotor a los 6 meses y la puntuación directa mental (PDM) a los 20 meses de edad. Estos resultados concuerdan con los resultados del estudio 1: el desarrollo psicomotor a los 6 meses es predictor del desarrollo mental a los 20 meses de edad y concuerdan con los planteamientos expuestos anteriormente de que el desarrollo psicomotor es la base del desarrollo mental o cognitivo posterior.

En tercer lugar los resultados mostraron que los niños con concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical por encima de la media en el momento del parto mostraban puntuaciones directas mentales y psicomotoras más altas a los 6 meses. Y que el desarrollo psicomotor (IDP) a los 20 meses era más alto en los niños cuyas madres tenían concentraciones de DHA por encima de la media en el momento del

parto. Estos datos sugieren un posible efecto a largo plazo del estado materno de DHA en el embarazo y en el parto sobre el desarrollo psicomotor en los primeros 20 meses de vida. Otros estudios también han encontrado una relación entre el estado nutricional de DHA materno y del recién nacido y el desarrollo cognitivo y motor posterior del niño (Helland *et al.*, 2003; Colombo *et al.*, 2004; Dijck-Brouwer *et al.*, 2005; Bouwstra *et al.*, 2006a; Bouwstra *et al.*, 2006b; Dunstan *et al.*, 2008; Helland *et al.*, 2008).

Colombo *et al.* (2004) encontraron que niños cuyas madres tenían niveles altos de DHA en el nacimiento mostraban formas más maduras de atención y se distraían menos durante el juego a los dos años. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia que sugiere una relación entre el estado nutricional de DHA y el desarrollo cognitivo en la infancia. Dunstan *et al.* (2008) encontraron que niños que tenían mayores concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical tenían mayores puntuaciones en la coordinación ojo-mano a los dos años y medio de edad. Estos resultados sugieren un efecto beneficioso del estado neonatal de DHA sobre el desarrollo visual del niño y la coordinación de la mano. Helland *et al.* (2003) encontraron que las puntuaciones de procesamiento mental a los 4 años evaluadas con el K-ABC, que son una medida de inteligencia a los 4 años, se relacionaban con la ingesta materna de DHA durante el embarazo. Helland *et al.* (2008) encontraron que las concentraciones maternas de DHA durante el embarazo se correlacionaban con las puntuaciones del procesamiento secuencial a los 7 años evaluadas con el K-ABC. Sugiriendo los resultados de los dos trabajos de Helland *et al.* (2003, 2008) que las concentraciones maternas de DHA durante el embarazo pueden ser importantes para la función cognitiva posterior. Dijck-Brouwer *et al.* (2005) han encontrado que niveles altos de DHA y AA en sangre de cordón umbilical del recién nacido en el momento del parto se relacionan con un mejor desarrollo neuromotor en las dos primeras semanas de vida. Bouwstra *et al.* (2006b) encontraron que el estado prenatal de AGPI-CL (DHA y AA) se relacionaba con un mejor desarrollo neuromotor a los 3 meses de edad. Y por último estos autores también han encontrado que el estado neonatal de DHA y de AA se relaciona con un mejor desarrollo neuromotor a los 18 meses de edad (Bouwstra *et al.*, 2006a).

Respecto a los resultados sobre la evaluación de los cambios en el IDP y en el IDM desde los 6 a los 20 meses en función del estado materno de los principales

ácidos grasos durante el embarazo hay que comentar en primer lugar que en relación al IDP, se encontró interacción en el ácido dihomo γ -linolenico (DGLA) y el DHA. Para el DGLA se encontró que los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en el IDP (grupo M2DE) sus madres tenían concentraciones más altas en el parto frente a aquellos niños que no mejoraban (grupo NM) o sólo mejoraban en 1 desviación estándar (grupo M1DE) las puntuaciones del IDP.

Los niños que mejoraron 1 o 2 desviaciones estándar en el IDP (grupos M1DE y M2DE), sus madres tenían concentraciones más altas de DHA y DGLA en los fosfolípidos del plasma en el momento del parto frente a aquellos niños que no mostraron ninguna tasa de cambio positivo en las puntuaciones del IDP entre los 6 y 20 meses de edad (grupo NM) .

Con respecto a estos resultados que relacionan la mejora del IDP desde los 6 a los 20 meses en función de un mayor estado nutricional de DHA y DGLA (es el precursor del AA) en el parto hay que tener en cuenta que los AGPI-CL de las series n-3 y n-6 (especialmente el DHA y el AA) son esenciales para el neurodesarrollo del niño (Uauy *et al.*, 2001; Makrides y Gibson, 2002; Innis, 2004; Marszalek y Lodish, 2005; Singh, 2005; Koletzko *et al.*, 2007a). Y además se ha sugerido que el estado nutricional de AGPI-CL (en especial de DHA y AA) parece estar más relacionado con el desarrollo neuromotor que con el desarrollo cognitivo (Dijck-Brouwer *et al.*, 2005; Bouwstra *et al.*, 2006b; Bouwstra *et al.*, 2006a). Un argumento a favor de este planteamiento es el hallazgo de que los AGPI-CL se incorporan preferentemente en partes del cerebro implicadas en la integración sensoriomotora (Hadders-Algra *et al.*, 2007).

En segundo lugar el IDM solamente se encontró interacción en el ácido lignocérico. Para el ácido lignocérico los resultados mostraron que los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupo M2DE) sus madres presentaban mayores concentraciones de ácido lignocérico en el parto comparados con los niveles de la semana 20 y 30 de gestación.

Con respecto a estos resultados que relacionan la mejora del IDM desde los 6 a los 20 meses en función de un mayor estado nutricional de ácido lignocérico (24:0) hay que comentar que el ácido lignocérico es el precursor del ácido nervónico (24:1n-

9) y ambos están implicados en el proceso de mielinización o maduración cerebral. El ácido nervónico y el ácido lignocérico son los ácidos grasos más abundantes de la esfingomielina que es uno de los principales lípidos estructurales de las membranas del tejido nervioso, especialmente se encuentra en las membranas de las vainas de mielina que rodean algunos axones de las neuronas. Grandes cantidades de ácido lignocérico y sobre todo de ácido nervónico se acumulan durante la mielinización. La acreción del ácido nervónico, es por tanto, un buen marcador del proceso de mielinización (Martínez y Mougán, 1998) y el nivel de ácido nervónico en la esfingomielina se ha propuesto como un índice de maduración cerebral tanto en niños prematuros (Babin *et al.*, 1993) como niños nacidos a término (Sala-Vila *et al.*, 2006).

El **Estudio 3** cuyo *objetivo general* fue evaluar el desarrollo neuromotor a los 4 años de niños cuyas madres fueron suplementadas con DHA durante la segunda mitad del embarazo y estudiar posibles predictores del desarrollo neuromotor actual a los 4 años.

Los resultados del **estudio 3** mostraron en primer lugar que el estado del desarrollo neuromotor a los cuatro años de edad, estaba dentro de la normalidad, de acuerdo con la Evaluación neuromotora del test de Hempel. El 96,3% de los niños fueron clasificados como normales desde un punto de vista neurológico aunque el 78,5% de los niños presentaban un desarrollo neurológico no óptimo. Estos resultados son importantes en relación al objetivo general de este trabajo de tesis doctoral de describir y estudiar el neurodesarrollo hasta los 4 años de una población de niños-asanos, sin ninguna patología, nacidos a término y cuyas madres han sido suplementadas con ácido docosahexaenoico (DHA) durante la segunda mitad de gestación. Los resultados con respecto a la optimización son esperables, ya que existe una diferencia conceptual entre normalidad y optimización, el rango para el comportamiento óptimo es más estrecho que para el comportamiento normal (Hadders-Algra, 2005).

En segundo lugar, los resultados mostraron que el desarrollo psicomotor y el desarrollo mental a los 6 y 20 meses de vida son predictores del desarrollo motor grueso a los 4 años. Con respecto a estos resultados hay que comentar que diferentes estudios han encontrado una relación entre el desarrollo motor temprano y el desarrollo motor en edades posteriores. Viholanen *et al.* (2006) encontraron una

relación entre el logro de los hitos del desarrollo motor grueso en la primera infancia y las habilidades motoras gruesas posteriores a la edad de 3 años y medio. Wildschut *et al.* (2005) encontraron una relación entre la calidad del comportamiento motor espontáneo a los 3 meses de edad y el desarrollo neuromotor a los cuatro años de edad. Kolobe *et al.* (2004) mostraron que el desarrollo motor a los 3 meses de edad predecía el desarrollo motor en edad preescolar, a los 5 años de edad. Groen *et al.* (2005) también encontraron una asociación entre un comportamiento motor espontáneo anormal entre los 2 y 4 meses de edad y problemas de coordinación (función motora gruesa) y disfunción de la habilidad motora fina a la edad escolar desde los 9 a 12 años. Otros estudios como el de Crowe *et al.* (1987) también han encontrado una relación entre el desarrollo mental temprano y el desarrollo motor posterior. El estudio de Crowe *et al.* (1987) tenía como objetivo estudiar si el desarrollo mental y cognitivo durante los 2 primeros años de vida en niños se relacionaba con el desarrollo mental y motor a los cuatro años y medio. Dichos autores encontraron que el desarrollo mental evaluado con las EBDI a los 12 meses se relacionaba con el desarrollo motor a los cuatro años y medio de edad. Otros autores como Wuang *et al.* (2008) y Ferrandiz-Vindel y Gutiez-Cuevas, (2002) han encontrado una relación entre el desarrollo cognitivo o mental y el desarrollo motor. Wuang *et al.* (2008) examinaron la asociación entre la función cognitiva y motora en niños de 7 a 8 años con una deficiencia intelectual ligera. Los resultados mostraron que el Cociente Intelectual (IQ) predecía el rendimiento en todas las tareas motoras que se evaluaron. Específicamente los índices de comprensión verbal y de velocidad de procesamiento eran predictores de la función motora gruesa y fina. Ferrandiz-Vindel y Gutiez-Cuevas, (2002) estudiaron la relación entre el grado de deficiencia mental y el desarrollo motor grueso en niños de 6 a 16 años. Los resultados mostraron que existía una relación entre el grado de desarrollo intelectual y el nivel de desarrollo motor. Los resultados de estos estudios pueden explicarse de acuerdo a las ideas que proponen autores como Diamond (2000) de que el desarrollo cognitivo y el motor están interrelacionados y como Piaget (1973) que afirma que el desarrollo cognitivo depende de las habilidades motoras que el niño adquiere y del mismo modo el desarrollo motor depende de las habilidades intelectuales adquiridas. Otros estudios también han encontrado esta relación entre el desarrollo cognitivo y el motor en edad escolar en niños prematuros (Seitz *et al.*, 2006; Marlow *et al.*, 2007) y nacidos a término (Garaigordobil, 1999; Wassenberg *et al.*, 2005).

En tercer lugar los resultados mostraron que ni las concentraciones en plasma materno en el momento del parto de DHA y AA ni las concentraciones en cordón umbilical del recién nacido de DHA y AA predecían el desarrollo neuromotor a los 4 años.

Existen muy pocos datos disponibles de la relación entre el estado prenatal materno y neonatal de AGPI-CL y el desarrollo neuromotor. Diferentes estudios han encontrado una relación entre niveles altos de AA y DHA y un mejor desarrollo neurológico y motor hasta los 18 meses de edad (Dijck-Brouwer *et al.*, 2005; Bouwstra *et al.*, 2006a; Bouwstra *et al.*, 2006b; Jacobson *et al.*, 2008). Todos estos resultados concuerdan con lo que afirma Hadders-Algra *et al.* (2007) de que un mejor estado prenatal de DHA y AA puede estar relacionado con un mejor desarrollo neuromotor al menos hasta los 18 meses de edad. Aunque no existen estudios que demuestren que este efecto se produzca en edades posteriores como a los cuatro años, como es en nuestro caso.

Y por último, en cuarto lugar los resultados indicaron que el desarrollo somatométrico (peso, longitud y perímetro cefálico) a los 6 y a los 20 meses no predecía el desarrollo neuromotor a los 4 años. Estos resultados obtenidos con respecto a la no existencia de relación entre las variables somatométricas a los 6 y 20 meses y las variables neuromotoras del test de Hempel a los 4 años, se pueden explicar porque existe poca variabilidad en los datos y sugerimos que esto probablemente se deba a que los sujetos de la muestra de este estudio son normales y no presentan ninguna patología. Previamente nuestro grupo tampoco encontró una relación predictiva entre el desarrollo antropométrico a los 6 y 20 meses y el desarrollo psicomotor a los 20 meses en niños sanos (Ramos *et al.*, 2008). Los trabajos de Yalcin *et al.* (2000) y los de Elgen *et al.* (2005) también apoyan los resultados obtenidos de que en niños sanos no existe una relación significativa entre las variables antropométricas y el desarrollo psicomotor.

CONCLUSIONES

De los resultados de los tres estudios que comprenden el presente trabajo de Tesis Doctoral podemos obtener seis **Conclusiones Generales:**

1. El estado del neurodesarrollo de los niños evaluado a los 6 y 20 meses y a los 4 años se encuentra dentro de la normalidad. Con respecto al desarrollo mental o cognitivo y el desarrollo psicomotor evaluado con las EBDI a los 6 y 20 meses hay que comentar que aunque los niños tenían un buen desarrollo mental y psicomotor en ambas edades el desarrollo psicomotor era superior al mental tanto a los 6 como a los 20 meses. Este resultado está en la línea de estudios que afirman que el desarrollo psicomotor constituye la base de todo aprendizaje y de las capacidades intelectuales posteriores del niño y de aquellos que sugieren que algunas habilidades motoras pueden ser un prerrequisito para la adquisición y maduración de otras habilidades cognitivas. Con respecto al desarrollo neuromotor evaluado con el test de Hempel a los 4 años hay que comentar que el 96,3% de los niños fueron clasificados como normales desde un punto de vista neurológico.
2. El desarrollo somatométrico a los 6 y 20 meses de edad (peso, talla y perímetro cefálico) no predice el desarrollo mental y psicomotor a los 20 meses ni el desarrollo neuromotor a los 4 años de edad.
3. El desarrollo psicomotor a los 6 meses es predictor del desarrollo mental a los 20 meses. Así podemos afirmar que un buen desarrollo psicomotor es un factor protector en el establecimiento de las funciones superiores al favorecer el aprendizaje, la exploración por medio del movimiento, además de un buen tono de conexión emocional y comunicativo. Se hace muy importante vigilar y valorar el desarrollo psicomotor del niño en los primeros años de edad para comprobar que se está produciendo dentro de los límites de la normalidad y prevenir posibles retrasos cognitivos posteriores, al ser frecuentemente dichos problemas o retrasos en el desarrollo psicomotor el primer indicador de que puede existir un retraso o discapacidad más general.

4. La edad materna <35 años en el momento del parto se relaciona con una mayor tasa de cambio en el IDM entre los 6 y los 20 meses. El índice n6/n3 $\leq P50$ y AA>P50 en los fosfolípidos del plasma materno en el momento del parto son los principales predictores de una tasa de cambio positiva o mejora en el desarrollo psicomotor entre los 6 y los 20 meses de edad.
5. Los niños que habían mejorado en 1 ó 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupos M1DE y M2DE) tenían madres con concentraciones más altas de DHA en el momento del parto y los niños que habían mejorado 2 desviaciones estándar en las puntuaciones del IDP (grupo M2DE) tenían madres que presentaban concentraciones más altas de DGLA en el momento del parto. Se ha sugerido que el estado nutricional de AGPI-CL (en especial de DHA y AA) parece estar más relacionado con el desarrollo neuromotor que con el desarrollo cognitivo ya que se ha encontrado que los AGPI-CL se incorporan preferentemente en partes del cerebro implicadas en la integración sensoriomotora.
6. El desarrollo psicomotor y mental a los 6 y 20 meses se relaciona con el desarrollo motor grueso a los 4 años. Nuestros resultados sugieren la existencia de una relación entre el desarrollo motor temprano y el desarrollo motor en edades posteriores y ponen de manifiesto la interrelación del desarrollo cognitivo y el motor. Pudiéndose afirmar que el desarrollo cognitivo depende de las habilidades motoras que el niño adquiere y del mismo modo el desarrollo motor depende de las habilidades intelectuales adquiridas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abubakar, A., Van de Vijver, F., Van Baar, A., Mbonani, L., Kalu, R., Newton, C. y Holding, P. (2008). Socioeconomic status, anthropometric status, and psychomotor development of Kenyan children from resource-limited settings: a path-analytic study. *Early Hum Dev*, 84(9), 613-621.

Agren, J.J., Julkunen, A., y Penttila, I. (1992). Rapid separation of serum-lipids for fatty-acid analysis by a single aminopropyl column. *J Lipid Res*, 33, 1871-1876.

Aguado, G. (1989). *TSA: El desarrollo de la morfosintaxis en el niño*. Madrid: CEPE.

Aguinaga, G., Armentia, M.L., Fraile, A., Olangua, P., Uriz, N. (1991). *Prueba de lenguaje oral Navarra (PLON)*. Madrid: Fondo de publicaciones del Gobierno de Navarra y TEA Ediciones, S.A.

Aina, F. y Morankinyo, O. (2001) Anthropometric assessment in Nigerian children. *East Afr Med J*, 78(6), 312-316.

Álvarez-Gómez, M.J. y Giner-Muñoz, A. (2007). Desarrollo psicomotor. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 9(Supl 2), 59-66.

Andersson, H.W., Sommerfelt, K., Sonnander, K. y Ahlsten, G. (1996). Maternal child-rearing attitudes, IQ and socioeconomic status as related to cognitive abilities of five-year-old children. *Psychol Rep*, 79, 3-4.

Apgar, V. (1953). "A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant". *Curr Res Anesth Analg*, 32(4), 260-267.

Aylward, G.P. (1995). *The Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Aylward, G.P. y Verhulst, J. y Colliver, J.A. (1985). Development of a brief infant neurobehavioral optimality scale: longitudinal sensitivity and specificity. *Dev Neuropsychol*, 1(3), 265-276.

Babin, F., Sarda, P., Limasset, B., Descomps, B., Rieu, D., Mendy, F., Crastes de Paulet, A. (1993). Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: an index of myelin maturation? *Lipids*, 28(7), 627-630.

Bacharach, V.R. y Baumeister, A.A. (1998). Effects of maternal intelligence, marital status, income, and home environment on cognitive development of low birthweight infants. *J Pediatr Psychol*, 23, 197–205.

Bakker, E.C., Ghys, A.J., Kester, A.D., Vles, J.S., Dubas, J.S., Blanco, C.E. y Hornstra, G. (2003). Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr*, 57, 89–95.

Ballesteros, S. (1986). Adaptación española del Test de Aptitudes Psicolingüísticas de Illinois: Un estudio piloto. *Evaluación Psicológica*, 5, 99-120.

Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998), 171-174.

Barker, D.J. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*, 13(9), 364-368.

Barker, D.J. y Clark, P.M. (1997). Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod*, 2(2), 105-112.

Baron, I.S. (2004a). Introduction. En I.S. Baron (ed), *Neuropsychological Evaluation of the Child* (3-34). New York: Oxford University Press.

Baron, I.S. (2004b). Preliminary Assesment and Classification Scales. En I.S. Baron (ed), *Neuropsychological Evaluation of the Child* (93-107). New York: Oxford University Press.

Bausela, E. (2008). Baterías de evaluación neuropsicológica infantiles. *Bol Pediatr*, 48, 8-12.

Bayley, N. (1969). *Escalas Bayley de Desarrollo Infantil*. San Antonio: The Psychological Corporation. Adaptación española. (1977). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed.* San Antonio: The Psychological Corporation.

Bayley, N. (1977). *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. Madrid: TEA.

Bell, S.J., Bradley, D., Forse, R.A. y Bistrain, B.R. (1997). The new dietary fats in health and disease. *J Am Diet Assoc*, 97(3), 280-286.

Bender, L. (1969). *Test Gestáltico Visomotor*. Buenos Aires: Paidós

Blakemore, C. (1995). Mysteries in the making of the cerebral cortex. En G.R Bock y G. Cardew (eds), *Development of the Cerebral Cortex (1-20)*. Chichester: John Wiley & Sons.

Bosnjak, A.P. y Grgurić, J. (2007). Long-term health effects of breastfeeding. *Lijec Vjesn*, 129(8-9), 293-298.

Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006a). Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res*, 60(3), 334-339.

Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, J., Decsi, T., Boehm, G., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. y Hadders-Algra, M. (2006b). Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatr Res*, 59(5), 717-722.

Brazelton, T.B. (1984). *Escala para la evaluación del comportamiento neonatal (NBAS)*. London: Spastics International Medical Publications. Adaptación española (1997). Barcelona: Paidós.

Brenner, R.R. (1981). Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res*, 20, 41-47.

Brenner, R.R. y Peluffo, R.O. (1966). Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation in vitro of palmitic, stearic, oleic, linoleic and linolenic acids. *J Biol Chem*, 241, 5213-5219.

Brunet, O. y Lézine, I. (1980). *El desarrollo psicológico en la primera infancia*. Madrid: Pablo del Río.

Burgemeister, B.B., Blum, L.H. y Lorge, I. (1983). *Escala de Madurez Mental de Columbia (CMMS)*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Burns, Y., O'Callaghan, M., McDonnell, B. y Rogers, Y. (2004). Movement and motor development in ELBW infants at 1 year is related to cognitive and motor abilities at 4 years. *Early Hum Dev*, 80(1), 19–29.

Bushnell, E.W. y Boudreau, J. P. (1993). Motor development and the mind: The potential role of motor abilities as a determinant of aspects of perceptual development. *Child Dev*, 64, 1005–1021.

Capute, A.J., Accardo, P.J. (1996). The infant neurodevelopmental assessment: a clinical interpretive manual for CAT/CLAMS in the first two years of life, part 2. *Curr Probl Pediatr*, 26, 279–306.

Cavada, C. (1988). Desarrollo del Sistema Nervioso Central. En S. Segovia y A. Guillamón (eds), *Psicobiología del Desarrollo* (17-30). Barcelona: Ariel Psicología.

Cetin, I. y Koletzko, B. (2008). Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(3), 297-302.

Chen, G., Song, X., Ji, Y., Zhang, L., Pei, L., Chen, J., Liu, J., Li, C. y Zheng, X. (2008). Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 82(8), 592-596.

Cohen, J.T., Bellinger, D.C., Connor, W.E., Shaywitz, B.A. (2005). A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*, 29(4), 366e-374e.

Colombo, J., Kannass, K.N., Shaddy, D.J., Kundurthi, S., Maikranz, J.M., Anderson, C.J., Blaga, O.M. y Carlson, S.E. (2004). Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev*, 75(4), 1254-1267.

Cooper, R.A. (1997). Abnormalities of cell membrane fluidity in the pathogenesis of disease. *N Engl J Med*, 297, 371-377.

Crowe, T.K., Deitz, J.C. y Bennett, F.C. (1987). The relationship between the Bayley Scales of Infant Development and preschool gross motor and cognitive performance. *Am J Occup Ther*, 41(6), 374-378.

Daniels, J.L., Longnecker, M.P., Rowland, A.S., Golding, J. ALSPAC Study Team. University of Bristol Institute of Child Health. (2004). Fish intake during pregnancy and

early cognitive development of offspring. *Epidemiology*, 15(4), 394-402.

Daurat-Hmeljak, C. (1980). *Test del esquema corporal: una prueba de conocimiento y de construcción de la imagen del cuerpo: manual*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

De Boo, H.A. y Harding, J.E. (2006). The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 46(1), 4-14.

De la Cruz, V. y Mazaria, M.C. (1990). *EPP. Escala de evaluación de la psicomotricidad en preescolar*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

De Leo, V., Benedetto, C. y Cianci, A. (2008). Is micronutrients supplementation useful in pregnancy? *Minerva Ginecol*, 60(5), 437-443.

Deckelbaum, R.J. (1992). Long Chain fatty acids and cholesterol metabolism. En: U. Bracco, R.J., Deckelbaum (eds), *Polyunsaturated Fatty Acids in Human Nutrition* (219-231). New York: Raven Press.

Decsi, T., Campoy, C. y Koletzko, B. (2005). Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy: the Nuheal trial. *Adv Exp Med Biol*, 569, 109-113.

Decsi, T. y Koletzko, B. (2005). N-3 fatty acids and pregnancy outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8, 161-166.

Delval, J. (1994). *El desarrollo humano*. Madrid: Siglo Veintiuno.

Demmelair, H., von Rosen, J. y Koletzko, B. (2006). Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev*, 82(8), 567-574.

Denckla, M.B. (1985). Revised neurological examination for subtle signs. *Psychopharmacol Bull*, 21, 773-800.

Diamond A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*, 71(1), 44-56.

Díaz-Argüelles, V. (2001). Deficiencia de ácidos grasos esenciales en el feto y en el recién nacido pretérmino. *Rev Cubana Pediatr*, 73(1), 43-50.

Dijck-Brouwer, D.A., Hadders-Algra, M., Bouwstra, H., Decsi, T., Boehm, G., Martini, I.A., Boersma, E.R. y Muskiet, F.A. (2005). Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 72(1), 21-28.

Drevon, C.A. (1992). Marine Oils and their effects. *Nutr Rev*, 50(4), 38-45.

Dunn, L. (1965): *Test de vocabulario en imágenes Peabody*. Circle Pines, MN: American Guidance Service. Adaptación española (1985). Madrid: MEPSA.

Dunstan, J.A., Simmer, K., Dixon, G. y Prescott, S.L. (2008). Cognitive assessment of children at age 2 ½ years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(1), F45-F50., doi:10.1136/adc.2006.099085

Ehrenkranz, R.A., Dusick, A.M., Vohr, B.R., Wright, L.L., Wrage, L.A. y Poole, W.K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253-1261.

Elgen, I., Johansson, K.A., Markestad, T. y Sommerfelt, K. (2005). A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health status at 11 years of age. *Acta Paediatr*, 94(9), 1203-1207.

Enesco, I. (2003). *El desarrollo del bebé. Cognición, emoción y afectividad*. Madrid: Alianza.

Eriksson, J.G., Forsen, T., Toumilehto, J., Winter, P.D., Osmond, C., y Barker, D.J. (1999). Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*, 318, 427-431.

Fängström, B., Moore, S., Nermell, B., Kuenstl, L., Goessler, W., Grandér, M., Kabir, I., Palm, B., Arifeen, S.E. y Vahter, M. (2008). Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect*, 116(7), 963-969.

Feinstein, L., Sabates, R., Sorhaindo, A., Rogers, I., Herrick, D., Northstone, K. y Emmett, P. (2008). Dietary patterns related to attainment in school: the importance of early eating patterns. *J Epidemiol Community Health*, 62(8), 734-739.

Ferrándiz-Vindel, I.M. y Gútierez-Cuevas, P. (2002). Perfiles de personas con deficiencia mental basados en las funciones motrices gruesas. *Educación XX1*, 5, 249-266.

Ferré, J. y Aribau, E. (2002). *El desarrollo neurofuncional del niño y sus trastornos*. Barcelona: Lebón.

Fewtrell, M.S. y EARNEST consortium. (2007). Session 6: Infant nutrition: future research developments in Europe EARNEST, the early nutrition programming project: EARly Nutrition programming - long-term Efficacy and Safety Trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research. *Proc Nutr Soc*, 66(3), 435-441.

Fox, J.T., y Stover, P.J. (2008). Folate-mediated one-carbon metabolism, *Vitam Horm.*,79, 1-44.

Frampton, I. (2008). Neuropsychological Assessment in Child Mental Health Contexts. En J. Reed y J. Warner-Rogers (eds), *Child Neuropsychology. Concepts, Theory and Practice* (390-403). West Sussex: Wiley-Blackwell.

Frankel, S., Elwood, P., Sweetnam, P., Yarnell, J., y Smith, G.D. (1996). Birthweight, body mass index in middle age and incident of coronary heart disease. *Lancet*, 348 (9040), 1478-1480.

Frankenburg, W. y Dodds, J.B. (1969). The Denver Developmental Screening Test. *J Pediat*, 71(2), 181-191.

Frankenburg, W., Dodds, J., Archer, P., Bresnick, B., Maschka, P., Edelman, N. y Shapiro, H. (1990). *Denver II. Technical Manual*. Denver Developmental Materials. Denver: Colorado.

Franz, A.R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W.A., Sander, S., Kron, M. y Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*, 123(1), e101-e109.

Galbe, J. y Grupo PrevInfad. PAPPS Infancia y Adolescencia. (2006). Atención orientada al desarrollo, supervisión del desarrollo psicomotor y cribado de los trastornos del espectro autista. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 8, 101-126.

Gallahue, D.L. y Ozmun, J.C. (2002). *Understanding Motor Development: Infants, Children, Adolescents, Adults*. Boston: McGraw-Hill.

Garaigordobil, M. (1999). Evaluación del desarrollo psicomotor y sus relaciones con la inteligencia verbal y no verbal. *RIDEP*, 8(2), 9-36.

García, A., y Narbona, J. (1995). Exploración neuropsicológica del niño. En M.R. Gómez, J. Montilla y M. Nieto (eds), *Neurología y Neuropsicología Pediátrica. Tomo I* (115-171). Jaén: Instituto de Estudios Gienenses.

García-Sánchez, N.J. (1984). Evaluación psicológica de niños autistas y de otros sujetos afines: Evaluación del lenguaje (Escala de Ritvo adaptada). *Siglo Cero*, 93, 51-60.

Gassier, J. (1990). *Manual del desarrollo psicomotor del niño*. Barcelona: Masson.

Georgieff, M.K. (2007). Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*, 85(2), 614S-620S.

Giagazoglou, P., Tsimaras, V., Fotiadou, E., Evaggelinou, C., Tsikoulas, J. y Angelopoulou, N. (2005). Standardization of the motor scales of the Griffiths Test II on children aged 3 to 6 years in Greece. *Child Care Health Dev*, 31(3), 321-330.

Giannì, M.L., Picciolini, O., Vegni, C., Gardon, L., Fumagalli, M. y Mosca, F. (2007). Twelve-month neurofunctional assessment and cognitive performance at 36 months of age in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 120(5), 1012-1019.

Godfrey, K.M., Barker, D.J. (2000). Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71(5 Suppl):1344S-13352S.

Goh, Y.I., Bollano, E., Einarson, T.R. y Koren, G. (2006). Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 28(8), 680-689.

Golding, J., Steer, C., Emmett, P., Davis, J.M. y Hibbeln, J.R. (2009). High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish. *Epidemiology*, 20(4), 598-603.

Goldman, A.S., Hopkinson, J.M., Rassin, D.K. (2007). Benefits and risks of breastfeeding. *Adv Pediatr*, 54, 275-304.

Goodenough, F.L. y Harris, D.B. (1991). *Goodenough, Test de dibujo de la figura humana*. Madrid: Paidós.

Grandjean, P., Bjerve, K.S., Weihe, P. y Steuerwald, U. (2001). Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol*, 30(6), 1272-1278.

Groen, S.E., de Blécourt, A.C., Postema, K. y Hadders-Algra, M. (2005). General movements in early infancy predict neuromotor development at 9 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol*, 47(11), 731-738.

Grupo de Atención Temprana. (2000). *Libro Blanco de la Atención Temprana. Documentos 55/2000 (Circulación Institucional)*. Madrid: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

Hadders-Algra, H., Bouwstra, H., van Goor, S.A., Dijck-Brouwer, J. y Muskiet, F.A. (2007). Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*, 35(Suppl 1), S28-S34.

Hadders-Algra, M. (2002). Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol*, 44(8), 561-571.

Hadders-Algra, M. (2003). Developmental coordination disorder: is clumsy motor behavior caused by a lesion of the brain at early age? *Neural Plast*, 10(1-2), 39-50.

Hadders-Algra, M. (2005). The neuromotor examination of the preschool child and its prognostic significance. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 1(3), 180-188.

Hadders-Algra, M. (2008). Prenatal long-chain polyunsaturated fatty acid status: the importance of a balanced intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Perinat Med*, 36, 101-109.

Hanebutt, F.L., Demmelmair, H., Schiessl, B., Larqué, E. y Koletzko, B. (2008). Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr*, 27(5), 685-693.

Harrison, S. y Hood, J. (2008). Applications of Neuropsychology in Schools. En J. Reed y J. Warner-Rogers (eds), *Child Neuropsychology. Concepts, Theory and Practice* (404-420). West Sussex: Wiley-Blackwell.

Helland, I.B., Smith, L., Blomén, B., Saarem, K., Saugstad, O.D. y Drevon, C.A. (2008). 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*, 122(2), e472-e479.

Helland, I.B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O.D. y Drevon, C.A. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, E39-E44.

Hempel, S.M. (1993). *The neurological examination for toddler-age. Ph.D. Thesis.* Groningen: University of Groningen.

Hibbeln, J.R., Davis, J.M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C. y Golding, J. (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369(9561), 578-585.

Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (2005). Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 82 (4), 806–812.

Horrobin, D.F. (1981). Loss of $\Delta 6$ -desaturasa as key factor in ageing. *Med Hypothesis*, 7, 1211-1220.

Horrocks, L.A. y Yeo, Y.K. (1999). Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res*, 40(3), 211-225.

Hughes, D. y Bryan, J. (2003). The assessment of cognitive performance in children: Considerations for detecting nutritional influences. *Nutr Rev*, 61, 413-422.

Hui, L.L., Hedley, A.J., Kypke, K., Cowling, B.J., Nelson, E.A., Wong, T.W., van Leeuwen, F.X., Malisch, R. (2008). DDT levels in human milk in Hong Kong, 2001-02. *Chemosphere*, 73(1), 50-55.

Hwang, D. y Rhee, S.H. (1999). Receptor-mediated signaling pathways: potential targets of modulation by dietary fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 70(4), 545-556.

Ibáñez, P., Mudarra, M.J., Alfonso, C. (2004). La estimulación psicomotriz en la infancia a través del método estitsológico multisensorial de atención temprana. *Educación XX1*, 7, 111-143.

Iceta, A. y Yoldi, M.E. (2002). Desarrollo psicomotor del niño y su valoración en atención primaria. *ANALES Sis San Navarra*, 25 (Supl 2), 35-43.

Illingworth, R.S. (1992). *El desarrollo del lactante y el niño*. Madrid: Alhambra.

Illingworth, R.S. (1993). *El niño normal*. México: Manual Moderno.

Innis, S.M. (2004). Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol*, 554, 27-43.

Innis, S.M. (2005). Essential fatty acid transfer and foetal development. *Placenta*, 26(Suppl. A), S70–S75.

Innis, S.M. (2007a). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr*, 137, 855-859.

Innis, S.M. (2007b). Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*, 3(12), 761-766.

Innis, S.M. (2008). Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res*, 1237, 35-43.

Innis, S.M. y Friesen, R.W. (2008). Essential fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr*, 87(3), 548-557.

Ireton, H. (1984). *The Preschool Development Inventory*. Minneapolis: Behavior Science Systems.

Ireton, H. (1988). *Manual for the Early Child Development Inventory*. Minneapolis: Behavior Science Systems.

Ireton, H. y Thwing, E. (1974). *The Minnesota Child Development Inventory*. Minneapolis: Behavior Science Systems.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364.

Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K.L., Jones, R.L., Pac, A. y Lisowska-Miszczuk, I. (2007). Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int*, 33(8), 1057-1062.

Jensen, T.K., Grandjean, P., Jørgensen, E.B., White, R.F., Debes, F., Weihe, P. (2005). Effects of breast feeding on neuropsychological development in a community with methylmercury exposure from seafood. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 15(5), 423-430.

Jeyaseelan, D., O'Callaghan, M., Neulinger, K., Shum, D., y Burns, Y. (2006). The association between early minor motor difficulties in extreme low birth weight infants and school age attentional difficulties. *Early Hum Dev*, 82(4), 249-255.

Jorissen, J. (2007). Outcomes associated with postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) via breast milk. *Adv Neonatal Care*, 7(5), 230-237.

Jump, D.B., Clarke, S.D., Thelen, A., Limmatta, M., Ren, B. y Badin, M. (1996). Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Prog Lipid Res*, 35(3), 227-241.

Justo Martínez, E. (1998). La intervención educativa en el desarrollo psicomotor: reflexiones desde la psicología educativa. En A.J. Casimiro Andujar, F. Ruiz Juan y A. García López (coords), *Nuevos horizontes en la educación física y el deporte escolar* (181-198). Málaga: Instituto Andaluz del Deporte.

Kamen, B. (1997). Folate and antifolate pharmacology. *Semin Oncol*, 24(5 Suppl 18), S18-S-39.

Kaufman, A. S. y Kaufman, N. L. (1983). *Batería de Evaluación de Kaufman para niños K-ABC*. Circle Pines, MN: American Guidance Service. Adaptación española (1997). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Kim, H.Y., Akbar, M., Lau, A., Edsall, L. (2000). Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*, 45, 35215-35223.

Kinsella, J.E. (1990). Lipids, membrane receptors and enzymes: effects of dietary fatty acids. *J Paren Ent Nutr*, 14, S200-S217.

Kitajka, K., Puskás, L., Zvara, A., Hackler, L., Barceló-Coblijn, G., Yeo, Y., y Farkas, T. (2002). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *PNAS*, 99, 2619-2624.

Knobloch, H., Stevens, F., y Malone, A.F. (1980). *Manual of Developmental Diagnosis*. Hagerstown, MD: Harper and Row.

Kolb, B. y Fantie, B. (1997). Development of the child's brain and behavior. En C.R. Reynolds, y E. Fletcher-Janzen (eds), *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* (17-39). New York: Plenum Publications Corporation.

Koletzko, B., Cetin, I., Brenna, J.T., Perinatal Lipid Intake Working Group. (2007a). Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 98(5), 873-877.

Koletzko, B., Larqué, E. y Demmelmair, H. (2007b). Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAS). *J Perinat Med*, 35(Suppl. 1), S5-S11.

Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Böhles, H., Campoy, C., Cetin, I., Decsi, T., Dudenhausen, J.W., Dupont, C., Forsyth, S., Hoesli, I., Holzgreve, W., Lapillonne, A., Putet, G., Secher, N.J., Symonds, M., Szajewska, H., Willatts, P., Uauy, R. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*, 36(1), 5-14.

Kolobe, THA., Bulanda, M. y Susman, L. (2004). Predicting motor outcome at preeschool age for Infants tested at 7, 30, 60, and 90 days after term age using the Test of Infant Motor Performance. *Phys Ther*, 84(12), 1144-1156.

Korkman, M. (1998). NEPSY: An adaptation of Luria's investigation for young children. *TCN*, 2, 375-392.

Kramer, M.S., Aboud, F., Mironova, E., Vanilovich, I., Platt, R.W., Matush, L., Igumnov, S., Fombonne, E., Bogdanovich, N., Ducruet, T., Collet, J.P., Chalmers, B., Donet, E., Davidovsky, S., Skugarevsky, O., Trofimovich, O., Kozlova, L., Shapiro, S. (2008). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 578-584.

Krauss-Etschmann, S., Hartl, D., Rzehak, P., Heinrich, J., Shadid, R., Del Carmen Ramírez-Tortosa, M., Campoy, C., Pardillo, S., Schendel, D.J., Decsi, T., Demmelmair, H., Koletzko, B.V., Nutraceuticals for Healthier Life Study Group. (2008). Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol*, 121(2), 464-470.

Krauss-Etschmann, S., Shadid, R., Campoy, C., Hoster, E., Demmelmair, H., Jimenez, M., Gil, A., Rivero, M., Veszprémi, B., Decsi, T., Koletzko, B.V. For the Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. (2007). Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 85(5), 1392-1400.

Kwinta, P., Klimek, M. y Pietrzyk, J.J. (2005). Somatic and psychomotor development of preterm infants at the age of 2 years, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Med Wieku Rozwoj*, 9(3 Pt 1), 271-281.

Larqué, E., Krauss-Etschmann, S., Campoy, C., Hartl, D., Linde, J., Klingler, M., Demmelmair, H., Caño, A., Gil, A., Bondy, B. y Koletzko, B. (2006). Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr*, 84(4), 853-861.

Le Boulch, J. (1995). *El desarrollo psicomotor desde el nacimiento hasta los 6 años*. Barcelona: Paidós.

Lepage, G. y Roy, C.C. (1986). Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 27, 114-120.

Liljestrand, P., Jeremy, R.J., Wu, Y.W., Ferriero, D.M., Escobar, G.J. y Newman, T.B. (2007). Use of the motor performance checklist to study motor outcomes in 5-year-olds. *J Paediatr Child Health*, doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01203.x

Llorente, A., Brouwers, P., Charurat, M., Magder, L., Malee, K., Mellins, C., Ware, J., Hittleman, J., Mofenson, L., Velez-Borras, J., Adeniyi-Jones, S. Women and Infant Transmission Study Group. (2003). Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Child Neurol*, 45(2), 76-84.

Logan, A.C. (2004). Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis*, 3, 25. DOI: 10.1186/1476-511X-3-25.

López-Gómez, S., Cajal-Cernuda, C.J. y Ordóñez-Blanco, S.M. (2008). Instruments for identifying perinatal risk and associated neuropsychological evaluation. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 59(4), 310-315.

Lucas, A. (1998). Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr*, 8(2 Suppl), 401S-406S.

Lucas, A. (2005). Long-term programming effects of early nutrition - implications for the preterm infant. *J Perinatol*, (Suppl 2), S2-S6.

Lucas, A., Morley, R., y Cole, T.J. (1998). Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*, 317, 1481-1487.

Makrides, M. y Gibson, R.A. (2002). The role of fats in the lifecycle stages: pregnancy and the first year of life. *Med J Aust*, 176(Suppl. 11), S111-S112.

Malcolm, C.A., Hamilton, R., McCulloch, D.L., Montgomery, C. y Weaver, L.T. (2003). Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(8), 3685-3691.

Manga, D. y Fournier, C. (1997). *Neuropsicología Clínica Infantil: Estudios de casos en edad escolar*. Madrid: Universitas.

Manga, D. y Ramos, F. (2006). *Batería de Evaluación Neuropsicológica Luria-Inicial*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Marlow, N., Hennessy, E.M., Bracewell, M.A., Wolke, D. y EPICure Study Group. (2007). Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*, 120(4), 793-804.

Marszalek, J.R. y Lodish, H.F. (2005). Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21, 633-657.

Martin, N.C., Piek, J.P. y Hay, D. (2006). DCD and ADHD: a genetic study of their shared aetiology. *Hum Mov Sci*, 25(1), 110-124.

Martínez, M. (1992). Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*, 120, S129-S138.

Martinez, M. y Mougán, I. (1998). Fatty Acid Composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem*, 6, 2528-2533.

Mataix, J y Gil, A. (2004). *Libro Blanco de los Omega-3: Los Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega 3 y Monoinsaturados tipo Oleico y su papel en la salud*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., Ostrosky, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)*. México: Manual Moderno.

McCance, R.A. (1962). Food, growth, and time. *Lancet*, 2(7258), 671-676.

McCarthy, D. (1972). *MSCA. Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños*. New York: The Psychological Corporation. Adaptación española (1996). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

McClenaghan, B. y Gallahue, D.L. (1985). *Movimientos fundamentales: su desarrollo y rehabilitación*. Buenos Aires: Médica Panamérica.

McNamara, R.K. y Carlson, S.E. (2006). Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75(4-5), 329-349.

Mead, M.N. (2008). Contaminants in human milk: weighing the risks against the benefits of breastfeeding. *Environ Health Perspect*, 116(10), A427-A434.

Molina-Font, J.A. y Ruiz-Extremuera, A. (2004). La atención temprana. En A. Ruiz Extremuera y C. Robles Vizcaíno (eds), *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (3-6). Madrid: Norma Capital.

Molloy, A.M., Kirke, P.N., Brody, L.C., Scott, J.M., Mills, J.L. (2008). Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*, 29(2 Suppl): S101-S111.

Molloy, A.M., Kirke, P.N., Troendle, J.F., Burke, H., Sutton, M., Brody, L.C., Scott, J.M. y Mills, J.L. (2009). Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics*, 123(3), 917-923.

Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennet, D.A., Wilson, R.S., Aggarwal, N. y Schneider, J. (2003). Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60(7), 940-946.

Moyad, M.A. (2005). An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention: part II. *Urol Oncol*, 23(1), 36-48.

Mozaffarian, D. y Rimm, E.B. (2006). Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*, 296(15), 1885-1899.

Mulas, F. y Hernández, S. (2004). Bases neurobiológicas de la atención temprana. En: Pérez-López J., Brito de la Nuez, A.G, (eds). *Manual de atención temprana*. Madrid: Pirámide.

Murphy, M.M., Scott, J.M., Arija, V., Molloy, A.M., y Fernandez-Ballart, J.D. (2004). Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin Chem*, 50(8), 1406 –1412.

Murray, G.K., Veijola, J., Moilanen, K., Miettunen, J., Glahn, D.C., Cannon, T.D., Jones, P.B. y Isohanni, M. (2006). Infant motor development is associated with adult cognitive categorisation in a longitudinal birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(1), 25-29.

Nakamura, M.T. y Nara, T.Y. (2003). Essential fatty acid síntesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids*, 68, 145-150.

Narbona, J. y Schlumberger, E. (2008). Retraso psicomotor. En J. Narbona García y C. Casas Fernández (coords), *Protocolos de Neurología Pediátrica SENP-AEP*. [consultado 12/03/09] Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/21-retraso.pdf>

Nelson, K.B. y Ellenberg, J.H. (1981). Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*, 68(1), 36-44.

Newborg, J., Stock, J. R. y Wnek, L. (1996). *Inventario de Desarrollo Battelle*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Nickerson, K. (2006). Environmental contaminants in breast milk. *J Midwifery Womens Health*, 51(1), 26-34.

O'Neill, J. (2008). Do folic acid supplements reduce facial clefts? *Evid Based Dent*, 9(3), 82-83.

Oken, E. y Bellinger, D.C. (2008). Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 178-183.

Oken, E., Østerdal, M.L., Gillman, M.W., Knudsen, V.K., Halldorsson, T.I., Strøm, M., Bellinger, D.C., Hadders-Algra, M., Michaelsen, K.F., Olsen, S.F. (2008a). Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*, 88(3):789-96.

Oken, E., Radesky, J.S., Wright, R.O., Bellinger, D.C., Amarasiwardena, C.J., Kleinman, K.P., Hu, H., Gillman, M.W. (2008b). Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol*, 167(10), 1171-1181.

Oken, E., Wright, R.O., Kleinman, K.P., Bellinger, D., Amarasiwardena, C.J., Hu, H., Rich-Edwards, J.W. y Gillman, M.W. (2005). Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect*, 113, 1376-1380.

Ozeretsky, N. (1982). *Test de desarrollo psicomotriz*. Madrid: MEPSA.

Pérez, L. y Ramón, M.D. (2001). Valoración Neuropsicológica en niños y adolescentes. *Rev Psiquiatr Psicol Niño Adolesc*, 1, 31-56.

Pérez-Olarte, P. (2003). Evaluación y manejo del niño con retraso psicomotor. *Pediatr Integral*, VII(8), 557-566.

Piaget, J. (1973). *Psicología de la Inteligencia*. Buenos Aires: Psique.

Piek, J.P., Dawson, L., Smith, L.M., Gasson, N. (2008). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci*, 27(5), 668-681.

Piek, J.P., Dyck, M.J., Nieman, A., Anderson, M., Hay, D., Smith, L.M., McCoy, M. y Hallmayer, J. (2004). The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(8), 1063-1076.

Piek, J.P., Pitcher, T.M. y Hay, D.A. (1999). Motor coordination and kinaesthesia in boys with attention deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*, 41(3), 159-165.

Pitcher, T.M., Piek, J.P. y Hay, D.A. (2003). Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol*, 45(8), 525-535.

Pitcher, T.M., Piek, J.P., y Barrett, N.C. (2002). Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci*, 21(5-6), 919-945.

Ponjaert-Kristoffersen, I., Bonduelle, M., Barnes, J., Nekkebroeck, J., Loft, A., Wennerholm, U.B., Tarlatzis, B.C., Peters, C., Haberg, B.S., Berner, A. y Sutcliffe, A.G. (2005). International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*, 115(3), e289-e289.

Portellano, J., Mateos, R. y Martínez, R. (2000). *Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN)*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M., Grimalt, J. y Sunyer, J. (2005). La Red de Investigación "Infancia y Medio Ambiente" (Red INMA): Protocolo de estudio. *Rev Esp Salud Pública*, 79, 203-220.

- Ramos, R., Cruz, F., Pérez M., Salvatierra, M.T., Robles, C., Koletzko, B., Decsi, T., Campoy, C. (2008). Predicción del desarrollo mental a los 20 meses de edad por medio de la evaluación del desarrollo psicomotor a los seis meses de vida en niños sanos (Psychomotor development at six months predicts mental development at 20 months in healthy children). *Salud Mental*, 31(1), 53-61.
- Ramos-Sánchez, I. (2007). Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica*, 15(1), 36-43.
- Raven, J.C. (1996). *RAVEN, Matrices progresivas. Escalas CPM Color y SPM General*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Reed, J. y Warner-Rogers, J. (2008). Introduction. En J. Reed y J. Warner-Rogers (eds), *Child Neuropsychology. Concepts, Theory and Practice* (1-3). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Reitan, R. M., y Wolfson, D. (1990). *Neuropsychological evaluation of young children. Manual for the administration and scoring of the Reitan-Indiana Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Remacle, C., Bieswal, F. y Reusens, B. (2004). Programming of obesity and cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(Suppl 3), S46-S53.
- Rey, A. (1984). *Test de copia de una figura compleja*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Reynell, J. (1985). *The Reynell Developmental Language Scales. Traducción Española*. Madrid: MEPSA.
- Ribas-Fitó, N., Júlvez, J., Torrent, M., Grimalt, J.O. y Sunyer, J. (2007). Beneficial effects of breastfeeding on cognition regardless of DDT concentrations at birth. *Am J Epidemiol*, 166(10), 1198-1202.
- Richardson, A.J. y Ross, M.A. (2000). Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63(1-2), 1-9.
- Ridler, K., Veijola, J.M., Tanskanen, P., Miettunen, J., Chitnis, X., Suckling, J., Murray, G.K., Haapea, M., Jones, P.B., Isohanni, M.K. y Bullmore, E.T. (2006). Fronto-

cerebellar systems are associated with infant motor and adult executive functions in healthy adults but not in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 103(42), 15651-15656.

Robles-Vizcaíno, C. y Salvatierra, M.T. (2004). Programas de atención temprana. En A. Ruiz Extremera y C. Robles Vizcaíno (eds), *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (13-16). Madrid: Norma Capital.

Robles-Vizcaíno, C., Poo-Argüelles, M.P. y Poch-Olivé, M.L. (2008). Atención temprana: recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo. En J. Narbona García y C. Casas Fernández (coords), *Protocolos de Neurología Pediátrica SENP-AEP*. [consultado 12/03/09] Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/37-atenciontemprana.pdf>

Roid, G., y Miller, L. (1997). *Leiter International Performance Scale-Revised*. Wood Dale, IL: Stoelting Co.

Rourke, B., Bakker, D.J., Fisk, J.L. y Strang, J.D. (1983). *Child Neuropsychology*. New York: Guildford Press.

Ruiz, A., Robles, C., Salvatierra, M.T. y Ocete, E. (2001). Neurodevelopment of neonates in neonatal intensive care units and growth of surviving infants at age 2 years. *Earl Hum Dev*, 65(Suppl), 119-132.

Ruiz-Extremera, A., Ocete, E., García, E., Robles-Vizcaino, C. y Salvatierra, M.T. (2004). Concepto de salud. Organización y niveles de intervención. En A. Ruiz Extremera y C. Robles Vizcaino (eds), *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (7-12). Madrid: Norma Capital.

Sala-Vila, A., Campoy, C., Castellote, A.I., Garrido, F.J., Rivero, M., Rodríguez-Palmero, M. y López-Sabater, M.C. (2006). Influence of dietary source of docosahexaenoic and arachidonic acids on their incorporation into membrane phospholipids of red blood cells in term infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74(2), 143-148.

Salhab, W.A., Perlman, J.M., Silver, L. y Sue Broyles, R. (2004). Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Low-Birth-Weight Infants <1000 g. *J Perinatol*, 24(9), 534-540.

Salvatierra, M.T. (1999). Psychomotor development in the preterm newborn. *Toko-Gin Pract*, 58(4), 191-195.

Salvatierra, M.T., Cruz, F., Laynez, C. (2004). Intervención psicológica en atención temprana. En: Ruiz A, Robles C (eds). *Niños de riesgo: Programas de atención temprana* (395-411). Madrid: Norma Capital.

Sanders, T.A. (2000). Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr*, 71, 176S-180S.

Sanhueza, J., Nieto, S., y Valenzuela, A. (2004). Ácido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal. *Rev chil nutr*, 31(2), 84-92.

Schmid, M.A., von Rosen J., Martin-Bautistam E., Szabó, E., Campoy, C., Decsi, T., Morgan, J., Gage, H., Koletzko, B. y Raats, M. (2009). Infant feeding and the concept of early nutrition programming: a comparison of qualitative data from four European countries. *Adv Exp Med Biol*, 646, 183-187.

Seitz, J., Jenni, O.G., Molinari, L., Caflisch, J., Largo, R.H. y Latal-Hajnal, B. (2006). Correlations between motor performance and cognitive functions in children born <1250 g at school age. *Neuropediatrics*, 37(1), 6-12.

Simopoulos, A.P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 54, 438-463.

Simopoulos, A.P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 56, 365-379.

Sinclair, H., (1981). The relative importance of essential fatty acids of the linoleic and linolenic acid families. *Prog Lipid Res*, 20, 897-899.

Singh, M. (2005) .Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J Pediatr*, 72(3), 239-242.

Singhal, A., Cole, T.J., y Lucas, A. (2001). Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts alter randomised trials. *Lancet*, 357, 413-419.

Singhal, A., Morley, R., Cole, T.J., Kennedy, K., Sonksen, P., Isaacs, E., Fewtrell, M., Elias-Jones, A., Stephenson, T. y Lucas, A. (2007). Infant nutrition and stereoacuity at age 4-6 y. *Am J Clin Nutr*, 85(1), 152-159.

Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., Dallner, G. (1991). Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26, 421-425.

Spreen, O., Risser, A. T. y Edgell, D. (1995a). Newborn and Infant Assessment. En O. Spreen, A.T. Risser y D. Edgell. (Eds), *Developmental Neuropsychology* (113-135). New York: Oxford University Press.

Spreen, O., Risser, A. T. y Edgell, D. (1995b). Principles of Neural Development. En O. Spreen, A.T. Risser y D. Edgell. (Eds), *Developmental Neuropsychology* (3-22). New York: Oxford University Press.

Sram, R.J., Binkova, B., Lnenickova, Z., Solansky, I. y Dejmek, J. (2005). The impact of plasma folate levels of mothers and newborns on intrauterine growth retardation and birth weight. *Mutat Res*, 591(1-2), 302-310.

Symonds, M.E. y Gardner, D.S. (2006). Experimental evidence for early nutritional programming of later health in animals. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9(3), 278-283.

Terman, L.M. y Merrill, M.A. (1976). *Medida de la Inteligencia. Método para el empleo de las pruebas del Stanford Binet. 3ª Revisión de versión de 1960. Formas L y M.* Madrid: Espasa-Calpe.

Thompson, R.A. y Nelson, C.A. (2001). Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*, 56, 5-15.

Torrvalva, T., Cugnasco, I., Manso, M., Sauton, F., Ferrero, M., O'Donnell, A., Durán, P. y Carmuega, E. (1999). Desarrollo mental y motor en los primeros años de vida: su relación con la estimulación ambiental y el nivel socio-económico. *Arch Argent Pediatr*, 97(5), 306-316.

Touwen, B.C.L. (1979). *Examination of the child with Minor Neurological dysfunction (Clinics in Developmental Medicine nº 71)*. London: Heinemann Medical Books.

Tramontana, M.G. y Hooper, S.R. (1997). Neuropsychology of Child Psychopathology. En C.R. Reynolds y E.R. Fletcher (Eds.), *Handbook of clinical child neuropsychology* (120-139). New York: Plenum.

Uauy, R. y Valenzuela, A. (2000). Marine oils: the health benefits of n-3 fatty acids. *Nutrition*, 16(7-8), 680-684.

Uauy, R., Hoffman, D.R., Peirano, P., Birch, D.G. y Birch, E.E. (2001). Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 36, 885-895.

Valenzuela, A. y Nieto, S. (2001). Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev Med Chile*, 129(10), 1203-1211.

Valenzuela, A. y Nieto, S. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Pediatr*, 74(2), 149-157.

van Guelpen, B. (2007). Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 67(5), 459-473.

Viholainen, H., Ahonen, T., Cantell, M., Tolvanen, A. y Lyytinen, H. (2006). The early motor milestones in infancy and later motor skills in toddlers: a structural equation model of motor development. *Phys Occup Ther Pediatr*, 26(1-2), 91-113.

Villegas-Besora, M. (1980). *Manual del Reversal Test*. Adaptación castellana del Reversal test de A.W. Edfeld. Barcelona: Herder.

Vollset, S.E., Refsum, H., Irgens, L.M., Emblem, B.M., Tverdal, A., Gjessing, H.K., Monsen, A.L. y Ueland, P.M. (2000). Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr*, 71(4), 962-968.

Wainwright, P.E. (1997). Essential fatty acids and behaviour: is there a role for the eicosanoids? En S. Yeyuda y D.I. Mostofsky (eds), *Handbook of essential fatty acids biology: Biochemistry, Physiology and Behavioral Neurobiology* (299-341). Totowa, NJ: Humana Press.

Wainwright, P.E. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc*, 61(1), 61-69.

Wallace, J.M., Bonham, M.P., Strain, J., Duffy, E.M., Robson, P.J., Ward, M., McNulty, H., Davidson, P.W., Myers, G.J., Shamlaye, C.F., Clarkson, T.W., Molloy, A.M., Scott, J.M., Ueland, P.M. (2008). Homocysteine concentration, related B vitamins, and betaine in pregnant women recruited to the Seychelles Child Development Study. *Am J Clin Nutr*, 87(2), 391-397.

Wassenberg, R., Feron, F.J., Kessels, A.G., Hendriksen, J.G., Kalff, A.C., Kroes, M., Hurks, P.P., Beeren, M., Jolles, J. y Vles, J.S. (2005). Relation between cognitive and motor performance in 5- to 6-year-old children: results from a large-scale cross-sectional study. *Child Dev*, 76(5), 1092-1103.

Wauben, I.P. y Wainwright, P.E. (1999). The influence of neonatal nutrition on behavioral development: a critical appraisal. *Nutr Rev*, 57(2), 35-44.

Weber, P.C., Fischer, S., y Von Schacky, C. (1986). Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man. En: A.P. Simopoulos, R.R. Kifer, R.E. Martin (eds). *Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods* (49-60). Orlando: Academic Press.

Wechsler, D. (1996). *WPPSI. Escala de Inteligencia para preescolar y primaria*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Wijnroks, L. y van Veldhoven, N. (2003). Individual differences in postural control and cognitive development in preterm infants. *Infant Behav Dev*, 26, 14–26.

Wildschut, J., Feron, F.J., Hendriksen, J.G., Van Hall, M., Gavilanes-Jiminez, D.W., Hadders-Algra, M. y Vles, J.S. (2005). Acid-base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. *Early Hum Dev*, 81(6), 535-544.

Wiles, N.J., Northstone, K., Emmett, P., Lewis, G. (2009). 'Junk food' diet and childhood behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *Eur J Clin Nutr*, 63(4), 491-498.

Wilson, R.D., Johnson, J.A., Wyatt, P., Allen, V., Gagnon, A., Langlois, S., Blight, C., Audibert, F., Désilets, V., Brock, J.A., Koren, G., Goh, Y.I., Nguyen, P., Kapur, B., Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherrisk Program. (2007). Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation

2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*, 29(12), 1003-1026.

Wright, I. y Sharples, P. (2008). Neuropsychological Assessment in a Neurological Setting. En J. Reed y J. Warner-Rogers (eds), *Child Neuropsychology. Concepts, Theory and Practice* (377-389). West Sussex: Wiley-Blackwell.

Wuang, Y.P., Wang, C.C., Huang, M.H. y Su, C.Y. (2008). Profiles and cognitive predictors of motor functions among early school-age children with mild intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*, 52(12), 1048-1060.

Yalcin, S.S., Yurdakök, K., Açikgöz, D. y Ozmert, E. (2000). Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int*, 42(6), 625-630.

Yusuf, K. M., e Islam, K. (2002). Brain Development. En V.S. Rachandran (ed), *Encyclopedia of the Human Brain*. Vol I (493-507). San Diego: Elsevier Science.

Zimmerman, I.L., Steiner, V.G. y Pond, R.E. (1992). *The Preschool Language Scale-3. PSL-3*. San Antonio: The Psychological Corp.

