

Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

CAMBIOS CONDUCTUALES Y HEMOQUÍMICOS OBSERVADOS EN FENILCETONÚRICOS DESPUES DE SUPLEMENTACION CON ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE $\omega 3^{\S}$

Ligia María Marcos Plasencia,¹ Cristina Tamayo Álvarez,² Lisette Rodríguez Marcos,² Sara Gutiérrez Rodríguez,³ Ana Teresa Gutiérrez Manso.⁴

RESUMEN

Se condujo un ensayo prospectivo, apareado para evaluar los efectos de la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ sobre la conducta, el CI Coeficiente de inteligencia, el perfil lipídico, y las cifras séricas de Hemoglobina del enfermo FCN fenilcetonúrico. Treinta y nueve pacientes diagnosticado de FCN (*Varones*: 64.1%; *Rango de edades*: 6 meses – 32 años) fueron tratados diariamente, durante 12 meses, con una emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón (IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria, La Habana, CUBA) en cantidades que representaron el 5-7% de las recomendaciones de energía para menores de 10 años, y el 3% en el caso de adolescentes y adultos. Los enfermos FCN tratados fueron evaluados trimestralmente para evaluar el cumplimiento de la intervención. Se aseguró el 90% (como mínimo) de la satisfacción de las recomendaciones alimentarias prescritas para el enfermo FCN. La suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ trajo consigo disminución de los signos de hiperactividad conductual, sin modificación del CI; reacomodo de las fracciones lipídicas del plasma, sin cambios en el Colesterol total; e incremento de las cifras de Hemoglobina, con reducción de la frecuencia de anemia. La suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ puede modificar los signos de hiperactividad conductual del enfermo FCN, y con ello, un mejor desenvolvimiento individual, familiar y social. *Marcos Plasencia LM, Tamayo Álvarez C, Rodríguez Marcos L, Gutiérrez Rodríguez S, Gutiérrez Manso AT. Cambios conductuales y hemoquímicos observados en fenilcetonúricos después de suplementación con ácidos grasos de la serie $\omega 3$. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2009;19(2):261-280. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptores DeCS: ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO / FENILCETONURIA / SUPLEMENTOS DIETÉTICOS / ACIDOS GRASOS $\omega 3$ / ACEITE DE PESCADO.

[§] Con la publicación de este trabajo se da por terminado el proyecto ramal No. 0402006 titulado “Utilización del aceite de pescado en la alimentación de los fenilcetonúricos en Cuba”, presentado y conducido por la Dra Ligia Marcos Plasencia.

¹ Máster en Nutrición en Salud Pública. Especialista de Segundo Grado en Pediatría y Nutrición. Investigador auxiliar. ² Licenciada en Psicología. ³ Ingeniera en Alimentos. Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria. La Habana. ⁴ Especialista de Primer Grado en Psiquiatría Infantil. Clínica del Adolescente. La Habana.

Recibido: 23 de Julio del 2009. Aceptado: 3 de Febrero del 2010.

Ligia Marcos Plasencia. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esquina a calle D. Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu

INTRODUCCION

Los ECM Errores Congénitos del Metabolismo representan trastornos debidos a una codificación genética anormal, y que se expresan a través de cambios específicos en diferentes niveles de organización de una proteína, y por consiguiente, la función de moléculas holoenzimáticas.¹⁻² En el caso particular de la FNC Fenilcetonuria, ésta es un ECM de los aminoácidos transmitido hereditariamente que afecta la utilización celular de la Fenilalanina (Phe) debido a trastornos de la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa. También puede verse afectada la coenzima pteridina de la enzima. La consiguiente acumulación de Phe en sangre y otros compartimentos del organismo perjudica el crecimiento, desarrollo y maduración del SN subsistema nervioso, lo que se expresa fenotípicamente por retraso mental, entre otras manifestaciones.³⁻⁵

El SN está dotado de una notable plasticidad a la que contribuyen tanto la existencia de un genofondo neuronal determinado, como el conjunto de influencias externas de tan diversa naturaleza como física, química, biológica e incluso social, entre otras. Las enfermedades también pueden afectar la plasticidad del SN. Todas ellas, actuando de conjunto, son capaces de modificar la expresión estructuro-funcional del patrimonio genético, y así, resultar en la aparición de neuronas con características específicas de diferenciación morfológica y propiedades funcionales.

Durante los primeros dos años de vida, la grasa neutra, y otros lípidos de origen dietético, proveen los ácidos grasos y el colesterol necesarios para la formación de membranas celulares en todos los tejidos y órganos de la economía. La retina y el SN están constituidos predominantemente por AGPI ácidos grasos poliinsaturados de

cadena larga de la serie ω 3 como el ácido DHA docosahexaenoico y el EPA eicosapentaenoico; que tienen un número elevado de átomos de carbono y un alto grado de insaturación, como resultado de la inclusión de 5, 6 o más dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada. Estos ácidos grasos, contenidos naturalmente en la leche de la mujer, y las grasas neutras de pescados de carne azul, entre otras fuentes alimentarias; también participan en la activación de receptores retinianos, la creación y mantenimiento de sinapsis, la transmisión del impulso nervioso, y el desarrollo de movimientos finos; entre otras funciones neuronales superiores. Una parte importante de los lípidos necesarios para la formación de estos tejidos está constituida por ácidos grasos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo, y deben ser, por lo tanto, aportados por la dieta.⁶⁻⁷ Durante los primeros años de vida extrauterina los lípidos dietéticos continúan siendo importantes, no solo por el aporte energético en forma de grasa neutra requerido para el sostén de la actividad física diaria, sino, además, porque son necesarios para la deposición de mielina en el SN.⁸⁻⁹

La intervención dietoterapéutica en la FNC descansa en el aporte de fuentes vegetales de proteínas alimentarias. Si bien los alimentos de origen animal constituyen una importante fuente de aminoácidos esenciales, éstos son proscritos por el aporte incontrolado de Phe. La proscripción de las fuentes animales de proteínas alimentarias resulta adicionalmente en un aporte insuficiente de ácidos grasos ω 3. Son muy escasos los vegetales que contienen ácidos grasos ω 3, entre los que se pueden mencionar la *Portulacácea olerácea*: una especie silvestre de verdolaga; y las espinacas como la *Spinacia olerácea*.¹⁰ Debido a todo lo anterior, la alimentación del niño fenilcetonúrico está casi desprovista de ácidos grasos de la serie ω 3.

Los ácidos grasos presentes en la dieta regular no solo han sido considerados componentes importantes en la provisión de la energía necesaria para el mantenimiento del metabolismo celular, sino también precursores de eicosanoides que participan en la irrigación arterial cerebral, incrementan el suministro de oxígeno y facilitan la transmisión de señales nerviosas. La presencia de niveles adecuados de DHA en el cerebro se traduce en una mejora global de la actividad cerebral.¹¹⁻¹³ Por lo tanto, a los fines de la intervención dietoterapéutica en la FNC, no solo interesa evitar la acumulación en sangre de niveles tóxicos de Phe, a fin de proteger el SN, sino también el aporte de nutrientes esenciales para el neurodesarrollo, incluyendo la memoria y el aprendizaje, junto el desarrollo de otros subsistemas.

Se ha sugerido que la suplementación dietética con carnitina, ácido araquidónico, y DHA puede tener valor terapéutico en situaciones de la FNC donde se han demostrado niveles plasmáticos disminuidos de estos metabolitos esenciales, como el embarazo.¹⁴⁻¹⁹ Si bien existen a disposición de los pacientes fenilcetonúricos hidrolizados de proteínas libres de Phe y enriquecidos con diferentes vitaminas, minerales y oligoelementos, todavía estos productos no aportan cantidades importantes de ácidos grasos $\omega 3$. Por todo lo anteriormente dicho, se condujo este estudio para identificar los efectos conductuales, intelectuales y hemoquímicos de la suplementación en enfermos fenilcetonúricos con ácidos grasos $\omega 3$ administrados en forma de una emulsión de aceite de hígado de tiburón.

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio: Se condujo un ensayo clínico no-aleatorizado, prospectivo, apareado, con el enfermo sirviendo a la vez

de control y testigo. Fueron elegibles para participar en el ensayo los pacientes fenilcetonúricos atendidos entre 2004 – 2005 en la Consulta especializada que a tales efectos existe en el Hospital Pediátrico de Centro Habana (La Habana, CUBA). Los padres/tutores/custodios del enfermo fueron informados de los objetivos y naturaleza del ensayo, y el carácter absolutamente voluntario de la participación en él mismo. Una vez cumplido este paso, los interesados firmaron la correspondiente declaración de “Consentimiento informado”, según las recomendaciones del Comité institucional de Bioética.

El ensayo contempló 2 cortes transversales, separados 12 meses uno del otro. En cada corte, se obtuvo del enfermo FCN un Perfil lipídico completo, junto con los valores de Hemoglobina. Las determinaciones bioquímicas se hicieron según los protocolos vigentes en el Servicio de Laboratorio Clínico de la institución de pertenencia de los autores.²⁰⁻²¹

El estado conductual del enfermo FCN se determinó en cada corte según la “Lista de chequeo de la conducta” descrita previamente.²² Esta lista de chequeo comprende 22 ítems relativos a trastornos conductuales (Anexo 1). Cada ítem se califica por separado desde “Ausente” (puntaje = 0) hasta “Extremadamente grave” (puntaje = 4). El puntaje total se estableció de la suma de los puntajes asignados en cada ítem. La actividad conductual se calificó como “No Hiperactiva” (Suma de los puntajes = 0) hasta “Gravemente hiperactiva” (Suma de los puntajes = 88). La presencia de hiperactividad conductual se diagnosticó si el puntaje total asignado al enfermo FCN fue mayor de 5.

El CI Coeficiente de inteligencia se estimó en cada corte mediante las pruebas sicométricas de inteligencia no verbal descritas previamente.²³ El CI se dicotomizó como sigue: CI \geq 80: Normal; y CI < 80:

Retraso mental. El nivel de retraso mental se estratificó como muestra la Tabla 1.

Tabla 1. Estratificación del retraso mental según los valores estimados del Coeficiente de inteligencia.

CI	Retraso mental
70 – 79	Fronterizo
50 – 69	Ligero
25 – 49	Moderado
< 25	Profundo

Fuente: Referencia [23].

Los enfermos fueron también sujetos de evaluación nutricional a la inclusión en el estudio, de acuerdo con las pautas y recomendaciones existentes al respecto.²⁴

Suplemento nutricional: La emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón empleada como fuente de ácidos grasos ω 3 fue formulada y producida por el IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria alimentaria de La Habana (Cuba). Según los estudios de bromatología analítica, cada cucharada de 15 mL de la emulsión aporta 380 miligramos de AGPI, de ellos: EPA (20:5): 9.2 mg; y DHA (22:6): 33.6 mg; respectivamente. Los detalles de la formulación de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón se muestran en el Anexo 2 de este trabajo.

Intervención nutricional: La emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón se administró al enfermo FCN en dosis tales que aseguraran el ingreso de las cantidades requeridas de ácidos grasos ω 3 prescritas en las Recomendaciones Nutricionales Diarias para la población cubana mayor de 2 años. Las pautas para la administración de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón según el sexo y la edad del enfermo FCN se muestran en los Anexos 3-4 de este documento.

Otras intervenciones: A la inclusión en el estudio, se le prescribió a cada enfermo

FCN un régimen alimentario según las recomendaciones y pautas descritas previamente.²⁴ Los ingresos dietéticos fueron suplementados con hidrolizados de proteínas libres de Phe (MILUPA, SHS Scientific Hospital Supplies, Inglaterra).

Seguimiento dietético y nutricional:

El enfermo FCN, junto con su padre/tutor/custodio, fue seguido mensualmente en la Consulta habilitada a tales fines, desde la inclusión en el ensayo, hasta la conclusión del mismo. En cada consulta, un médico nutricionista condujo un formulario estructurado para evaluar el cumplimiento de la suplementación con la emulsión de aceite de hígado de tiburón. Se entregaron en cada consulta los frascos contentivos de la emulsión suficientes para 30 días de suplementación, hasta el siguiente encuentro. También se registró el estado corriente de los ingresos dietéticos del enfermo FCN según registros de 3 días de alimentación.²⁴

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:

Las características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y conductuales del enfermo FCN se vaciaron en formularios creados *ad hoc*, y se ingresaron en un contenedor digital creado con EXCEL[®] 7.0 para OFFICE[®] de WINDOWS[®] (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). El programa de cómputo STATISTIC[®] (Statistica, Philadelphia, Estados Unidos) se empleó en el análisis estadístico-matemático de los resultados del ensayo.

Las variables de respuesta del ensayo se muestran en el Anexo 5. Las variables de respuesta del ensayo se redujeron mediante estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según fuera necesario, y se dicotomizaron según las pautas existentes. La existencia de diferencias *post-hoc* entre las variables de respuesta se evaluó

mediante el test "t" de Student para medias apareadas.²⁵ Los cambios en la proporción de valores anómalos de la variable de respuesta se evaluó mediante el test de McNemar para observaciones apareadas.²⁶ Se consideró que la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ fue beneficiosa si aminoró una conducta previamente hiperactiva, no estructurada, del enfermo FCN; mejoró el CI; y produjo incremento de los valores de Hemoglobina; causó disminución de los Triglicéridos séricos; y resultó en una reducción de la LDL-Colesterol y la VLDL-Colesterol; con un aumento concomitante de la HDL-Colesterol. Se escogió un valor de $\alpha = 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el ensayo clínico participaron 39 pacientes FCN, equivalente al 75.0% de los registrados en ese momento en el país. La edad promedio fue de 12.0 ± 8.5 años. Las edades fluctuaron entre 6 meses – 32 años. Predominaron los varones [64.1%] sobre las hembras. No se observaron desnutridos en la presente serie de estudio. Los enfermos incluidos en el ensayo mostraron valores de Talla e IMC mayores del percentil 3 de las Tablas cubanas correspondientes para el Sexo y la Edad. Los ingresos dietéticos fueron mayores del 90% de las recomendaciones establecidas para estos enfermos. Desagregados por macronutriente, los ingresos dietéticos se comportaron de la manera siguiente: Energía alimenticia: $91.3 \pm 4.1\%$; Proteínas alimenticias: $94.2 \pm 2.8\%$; y Grasas alimenticias: $90.1 \pm 3.1\%$; respectivamente. El ingreso dietético de ácidos grasos $\omega 3$ fue menor del 10% de las recomendaciones hechas para la población cubana.

La Tabla 2 muestra el estado de las variables de respuesta a la inclusión del enfermo FCN en el ensayo. Con la sola excepción de los triglicéridos séricos, la

frecuencia de valores anómalos en cada variable fue mayor del 50.0%. En orden decreciente, el comportamiento de la frecuencia de valores anómalos para cada variable de respuesta fue como sigue: LDL-Colesterol: 100.0%; VLDL-Colesterol: 82.1%; Hiperactividad conductual: 76.5%; Colesterol total: 74.3%; Coeficiente de inteligencia: 69.2%; HDL-Colesterol: 56.4%; Hemoglobina: 51.2%; y Triglicéridos: 48.7%; respectivamente.

El cumplimiento de la suplementación con la emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón fue del 100.0%. Se logró un producto de sabor agradable tolerado y aceptado por los participantes en el ensayo, si bien algunos enfermos refirieron un ligero regusto a aceite de pescado. No se reportó alguna reacción indeseable que pudiera ser adjudicado a la emulsión empleada como suplemento nutricional.

La Figura 1 muestra el comportamiento de los ingresos dietéticos de Energía, Proteínas, Grasas y ácidos grasos $\omega 3$ anotado al final del ensayo. El ingreso de los macronutrientes seleccionados se mantuvo constante durante la ventana de observación. Es de destacar el incremento en el porcentaje de satisfacción de la recomendación de ingreso de ácidos grasos $\omega 3$ observado como resultado de la suplementación con la emulsión de aceite saborizado de tiburón.

Finalmente, la Tabla 3 muestra los cambios observados en las variables de respuesta al término del ensayo de suplementación con la emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón. Los valores basales de la Hemoglobina sérica aumentaron en $10.7 \pm 1.1 \text{ g.L}^{-1}$ ($p < 0.05$), con una reducción concomitante de la tercera parte de la frecuencia inicial de anemia ($p < 0.05$). También se observó un aumento de $0.2 \pm 0.3 \text{ mmol.L}^{-1}$ de las cifras de HDL-Colesterol ($p < 0.05$), con una

mayor proporción de valores deseados de esta fracción lipídica ($p < 0.05$). El cambio en la fracción HDL se asoció a una disminución en $0.3 \pm 0.7 \text{ mmol.L}^{-1}$ de las cifras de LDL-Colesterol, y de $0.2 \pm 0.6 \text{ mmol.L}^{-1}$ de las de VLDL-Colesterol, respectivamente; junto con una menor frecuencia de valores anómalos de tales fracciones ($p < 0.05$).

los signos de hiperactividad conductual y el CI, como se sugirió de los estudios similares conducidos en autistas.^{22,27}

Confirmando las expectativas de los investigadores, la suplementación durante un año con una emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón con una composición conocida de ácidos grasos ω3 redujo en la tercera parte las manifestaciones

Tabla 1. Características sociodemográficas, nutricionales y dietéticas del enfermo FCN a la inclusión en el estudio.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 25 [64.1] Femenino: 14 [35.9]
Edad, años [Rango]	12.0 ± 8.5 [6 meses – 32 años]
Estado nutricional	Talla > 3er percentil: 100.0% IMC > 3er percentil: 100.0%
Ingresos dietéticos, porcentaje de satisfacción de las recomendaciones	Energía alimenticia: $91.3 \pm 4.1\%$ Proteínas alimenticias: $94.2 \pm 2.8\%$ Grasas alimenticias: $90.1 \pm 3.1\%$ Acidos grasos ω3: $8.9 \pm 5.4\%$

Tamaño de la serie: 39.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: 5 de Enero del 2010.

La suplementación con emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón también resultó en una disminución en la tercera parte de la hiperactividad conductual observada en estos pacientes. No se observaron cambios significativos *post hoc* en las concentraciones séricas promedio de Colesterol y Triglicéridos, ni en los valores promedio del CI.

DISCUSION

Hasta donde alcanza el conocimiento, éste constituye el primer ensayo en Cuba con un suplemento de ácidos grasos ω3 en enfermos FCN. El ensayo se justificó ante la posibilidad de que el aporte de ácidos grasos ω3 en tales enfermos pudiera resultar en una mejoría de

de hiperactividad conductual registradas en el momento de la inclusión del enfermo FCN en el estudio. El cambio favorable en la conducta del enfermo FCN después de la suplementación con ácidos grasos ω3 también fue manifestado por los padres de los enfermos en entrevistas estructuradas conducidas al final del ensayo, quienes incluso reconocieron que la menor hiperactividad conductual se asoció en casos seleccionados con un mejor aprendizaje escolar y un rendimiento académico superior.

Tabla 2. Características hemoquímicas, conductuales y cognoscitivas del enfermo FCN a la inclusión en el estudio.

Indicador	Concentración sérica	Frecuencia de valores anómalos, %
Hemoglobina, g.L-1	115.7 ± 14.2	51.2
Colesterol total, mmol.L-1	3.5 ± 0.8	74.3
HDL-Colesterol, mmol.L-1	1.0 ± 0.5	56.4
LDL-Colesterol, mmol.L-1	1.9 ± 0.9	100.0
VLDL-Colesterol, mmol.L-1	0.87 ± 0.13	82.1
Triglicéridos, mmol.L-1	1.3 ± 0.8	48.7
Hiperactividad conductual	---	76.5
Coefficiente de inteligencia	---	69.2

Tamaño de la serie: 39.

Fuente: Registros del estudio.

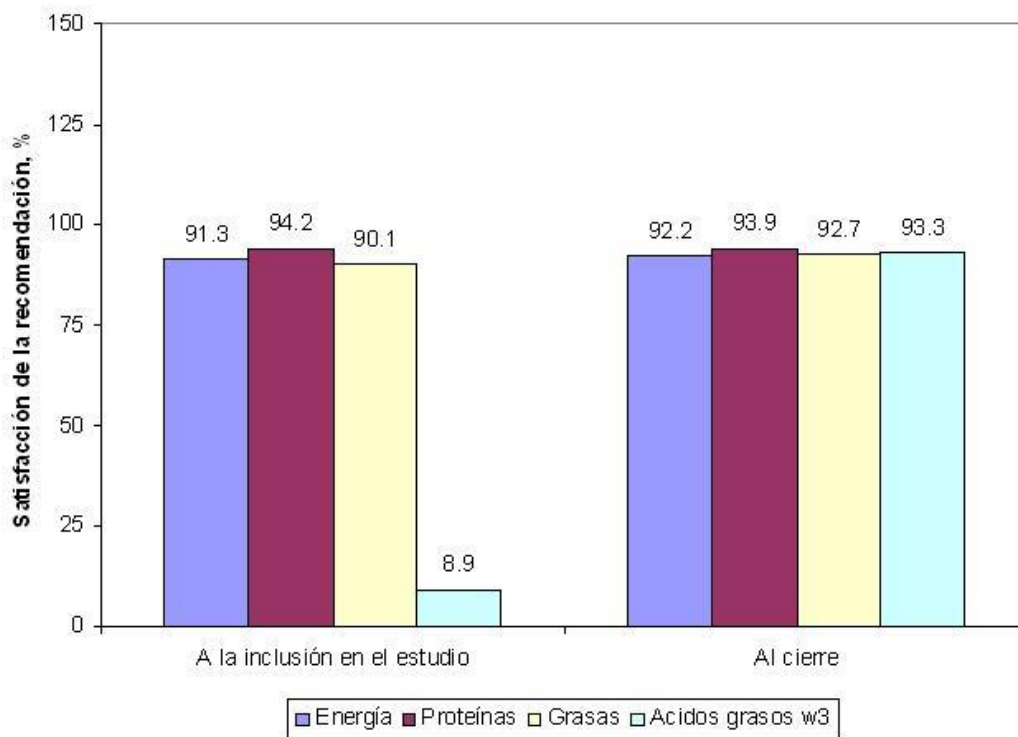
Fecha de cierre de los registros: 5 de Enero del 2010.

Hoy se reconoce el importante papel de los ácidos grasos $\omega 3$ en el neurodesarrollo primero, y la preservación de la integridad estructural y funcional neuronal durante la vida extrauterina, después. Los ácidos grasos $\omega 3$, en especial el DHA, facilitan la migración de las neuronas desde los espacios periventriculares hacia la periferia durante la neurogénesis, e intervienen de forma determinante en el proceso de sinaptogénesis.²⁸⁻²⁹ El aporte de ácidos grasos $\omega 3$ en la dieta regular de la embarazada contribuye a preservar el neurodesarrollo fetal, incluida la agudeza visual.³⁰⁻³¹ La administración de suplementos de aceite de pescado durante el embarazo es segura para el feto, y ejerce efectos potencialmente beneficiosos en la coordinación que debe alcanzarse entre la visión de los objetos y los movimientos de aprehensión con las manos.³²⁻³⁵ La leche materna se destaca por la composición química equilibrada de los ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$ y $\omega 3$.¹² Los niños lactados con leche materna, o en su defecto, con fórmulas enriquecidas con DHA y EPA, se destacan por una mayor agudeza visual, una respuesta superior a la estimulación con una fuente luminosa, mayor grado de

desarrollo psico-motor dado por una mejor capacidad para integrar movimientos musculares finos, y valores superiores del CI.³⁶⁻³⁹ Los cambios observados en las dimensiones funcionales y cognoscitivas estudiadas en los lactantes se asociaron con niveles mayores de ácidos grasos poliinsaturados.³⁵

Se ha señalado que la privación de ácidos grasos $\omega 3$ durante la gestación y la temprana infancia puede ocasionar trastornos psiquiátricos, entre ellos, la dislexia y la hiperactividad asociada a déficit de la atención.⁴⁰⁻⁴¹ Se han reportado cifras significativamente disminuidas de ácidos grasos $\omega 3$ en la sangre de niños diagnosticados con tales trastornos, lo que pudiera servir para establecer una relación causa-efecto.⁴² Los bajos niveles séricos de DHA pueden predecir la intensidad de los síntomas en los niños diagnosticados con Síndrome de Hiperactividad y Distractibilidad.⁴¹ Los síntomas observados en estos trastornos podrían deberse, al menos en parte, a una deficiente neurotransmisión sináptica neuro-neuronal, en particular con afectación del componente postsináptico.⁴³⁻⁴⁴

Figura 1. Comportamiento de los ingresos dietéticos en categorías seleccionadas, expresado como porcentajes de satisfacción de las recomendaciones existentes. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



Tamaño de la serie: 39.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: 5 de Enero del 2010.

El aporte insuficiente de ácidos grasos poliinsaturados (independientemente de la serie química de pertenencia) se manifiesta por retraso del crecimiento, lesiones cutáneas, menor pigmentación de la piel, pérdida del tono muscular, cambios degenerativos de los riñones, pulmones e hígado; aumento en la susceptibilidad a las infecciones, y cambios en la actividad eléctrica cerebral y cardíaca.⁴⁵ Como quiera que los ácidos grasos poliinsaturados son importantes en el patrón de organización del sueño en niños, un ingreso insuficiente de DHA puede resultar en un menor número de ondas lentas de sueño, junto con incapacidad para la sincronización de la actividad eléctrica, signos todos ellos que en definitiva

indican la madurez estructural y funcional del cerebro.⁴⁵⁻⁴⁶

La probable utilidad de la suplementación con ácidos grasos ω3 en el tratamiento de diferentes desórdenes psiquiátricos ha sido discutida recientemente.⁴⁷⁻⁴⁹ Se ha reportado que algunas de las manifestaciones antes mencionadas pueden desaparecer cuando se aportan ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido linoleico y linolénico, en cantidades que representan entre el 2-5% de las necesidades energéticas diarias del niño.⁵⁰

Tabla 3. Cambios observados en las variables de respuesta a la conclusión del ensayo.

Variable de respuesta	Corte 1 A la inclusión en el estudio	Corte 2 Cambios después de 12 meses de suplementación
Hemoglobina		
• Concentración sérica, g.L-1	115.7 ± 14.2	+10.7 ± 1.1 [¶]
• Frecuencia de valores anómalos, %	51.2	-28.1 [¶]
Colesterol total		
• Concentración sérica, mmol.L-1	3.5 ± 0.8	-0.2 ± 0.8
• Frecuencia de valores anómalos, %	74.3	0.0
HDL-Colesterol		
• Concentración sérica, mmol.L-1	1.0 ± 0.5	+0.2 ± 0.3 [¶]
• Frecuencia de valores anómalos, %	56.4	-35.9 [¶]
LDL-Colesterol		
• Concentración sérica, mmol.L-1	1.9 ± 0.9	-0.3 ± 0.7 [¶]
• Frecuencia de valores anómalos, %	100.0	-15.4 [¶]
VLDL-Colesterol		
• Concentración sérica, mmol.L-1	0.87 ± 0.13	-0.2 ± 0.6 [¶]
• Frecuencia de valores anómalos, %	82.1	-15.4 [¶]
Triglicéridos		
• Concentración sérica, mmol.L-1	1.3 ± 0.8	+0.2 ± 0.3
• Frecuencia de valores anómalos, %	48.7	-12.9
Hiperactividad conductual		
• Frecuencia de ocurrencia, %	76.5	-30.9 [¶]
Coficiente de inteligencia		
• Frecuencia de ocurrencia, %	69.2	-10.2

[¶] p < 0.05

Tamaño de la serie de estudio: 39.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: 5 de Enero del 2010.

La restricción de la lactancia materna, y la no disponibilidad de fórmulas lácteas enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$, coloca al enfermo FCN en riesgo de retraso del neurodesarrollo, con las implicaciones que ello tiene para la calidad de vida a futuro. Tanto el colesterol como los ácidos grasos poliinsaturados se encuentran presentes sólo en alimentos de origen animal, todos ellos a la vez ricos en Phe. La dieta del enfermo FCN se construye habitualmente siguiendo las pautas de una dieta vegetariana, que prescribe el consumo

de grasas neutras de origen vegetal (que son ricas en ácido linoleico), como una forma de sustituir las grasas de origen animal. Sin embargo, esta prescripción trae como consecuencia afectación del equilibrio dietético que debe existir en el ingreso de ácidos grasos $\omega 6$ y $\omega 3$, que debiera ser de 1:1 (o a lo sumo, 2:1),³¹ y el ingreso real puede llegar a ser de 12:1.⁵¹ La desproporción en el equilibrio dietético $\omega 6:\omega 3$ también puede repercutir sobre el perfil lipídico del enfermo FCN,

predisponiéndolo a la enfermedad aterosclerótica.⁵²

El escenario descrito justificó entonces la introducción en la dieta regular del enfermo FCN de suplementos de ácidos grasos ω 3 orientada a restablecer el equilibrio dietético ω 6: ω 3, por un lado; y capitalizar sobre los beneficios que la suplementación pudiera traer en la sintomatología conativa del paciente, por el otro; objetivos que se lograron a la conclusión de este estudio. Los hallazgos descritos en la esfera conativa concuerdan con otros descritos en la literatura consultada.⁵³⁻⁵⁴

Se ha apuntado que el perfil lipídico del enfermo FCN pudiera reflejar la monotonía alimentaria que resulta de la restricción del consumo de alimentos tenidos como fuentes de Phe.⁵¹ En la presente serie de estudio, los enfermos FCN se destacaron por niveles séricos disminuidos de HDL-Colesterol, junto con concentraciones aumentadas de LDL- y VLDL-Colesterol, lo que indicaría una síntesis endógena incrementada de Colesterol, prevalencia de triglicéridos derivados de ácidos grasos ω 6, y un mayor número de partículas de lipoproteínas ricas en Colesterol no esterificado. Aún así, las cifras séricas de Colesterol estaban disminuidas en el 75% de los enfermos FCN. La suplementación con la emulsión de aceite de hígado de tiburón trajo consigo cambios significativos en el perfil lipídico del enfermo FCN, con un incremento de las cifras séricas de la HDL-Colesterol, y reducción concomitante de los niveles de LDL- y VLDL-Colesterol, apuntando hacia una mayor presencia en la sangre de triglicéridos derivados de los ácidos grasos ω 3, y partículas de lipoproteínas ricas en Colesterol esterificado. Se han observado cambios similares después de suplementación con aceites de pescado en el plasma de enfermos FCN,⁵¹⁻⁵⁴ y de sujetos

con dislipidemias incluidos en ensayos de profilaxis secundaria con suplementos de aceite de pescado.⁵⁵ No obstante, el efecto neto de la suplementación con ácidos grasos ω 3 fue el reacomodo de las fracciones lipídicas, sin que ello resultara en cambios significativos de la concentración sérica del Colesterol total. Tal parece entonces que la hipocolesterolemia observada en el enfermo FCN es un marcador de la precariedad de la dieta regular como consecuencia de las restricciones introducidas desde edades tempranas.⁵⁶

La suplementación con la emulsión de aceite saborizado de hígado de tiburón produjo un aumento de las concentraciones sanguíneas basales de Hemoglobina, junto con una reducción de la frecuencia observada *ante hoc* de anemia. No se condujeron exámenes adicionales para establecer la naturaleza de la anemia observada en el enfermo FCN. Junto con la prescripción dietética propia de la enfermedad de base, los sujetos del ensayo recibieron suplementos vitamina-minerales que contenían hierro, vitamina B12 y ácido fólico según las recomendaciones avanzadas,²⁴ para complementar los ingresos de estos nutrientes, por un lado, y mejorar la actividad de la enzima fenil-alanina hidroxilasa, por el otro. Asimismo, los hidrolizados de aminoácidos que el enfermo FCN consume como parte del protocolo de intervención alimentaria, nutricional y metabólica también contienen hierro. Luego, no parece que la causa de la anemia en el enfermo FCN sea carencial, al menos, en lo que toca a los nutrientes clásicamente asociados con la hemopoiesis.

Podría especularse que el cambio observado en la frecuencia basal de anemia tras la intervención con la emulsión de aceite de hígado de tiburón sea debido a una estabilidad incrementada de la membrana eritrocitaria gracias a los ácidos grasos ω 3 en ella contenidos, y de esta manera, una

menor vulnerabilidad ante la agresión por las ERO especies reactivas de oxígeno. Las limitaciones nutricionales impuestas por la restricción dietética, unidas a prácticas culturales prevalentes en la población cubana, pudieran resultar en un ingreso disminuido de antioxidantes de origen alimentario, y por consiguiente, un riesgo aumentado de hemólisis secundaria al daño por ERO. De hecho, se han reportado cambios en la composición fosfolipídica y grasa de la membrana eritrocitaria dependientes de los ingresos dietéticos de lactantes y niños.⁵⁷⁻⁵⁹ Se debe hacer notar que la emulsión contiene vitamina A, conocida por sus propiedades antioxidantes.⁶⁰ Todas las anotaciones anteriores justificarían el diseño y la conducción de ensayos futuros orientados al estudio de las causas de anemia en el enfermo FCN, la influencia del *status* oxidativo, y los probables mecanismos de acción de los ácidos grasos $\omega 3$, junto con otros antioxidantes, sobre la hemopoiesis de estos pacientes.

Finalmente, la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ no mejoró el CI del enfermo FCN, pero es poco probable que ello ocurra. El CI puede reflejar la extensión del daño cortical orgánico provocado por la enfermedad metabólica. El CI también puede reflejar el tiempo transcurrido entre el nacimiento del niño FCN y la identificación de la enfermedad metabólica, y con ello, el inicio de la intervención dietoterapéutica y metabólica. Se debe tener en cuenta que la serie de estudio se destacó por la heterogeneidad clínica, al incluir enfermos con edades extremas entre 6 meses y 32 años. La conducción de estudios de intervención con enfermos FCN diagnosticados tempranamente pudiera servir para establecer los probables beneficios de la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ sobre el CI, y otras dimensiones de la esfera cognoscitiva.

CONCLUSIONES

La suplementación durante 12 meses de enfermos FCN con una emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón como fuente de ácidos grasos $\omega 3$ trajo consigo disminución de los signos de hiperactividad conductual, sin modificación del CI. La suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ también produjo reacomodo de las fracciones lipídicas del plasma, sin cambios en el Colesterol total; e incremento de las cifras de Hemoglobina, con reducción concomitante de la frecuencia de anemia. Los cambios observados resultaron del aporte de ácidos grasos $\omega 3$ en cantidades que representaron el 5-7% de las necesidades diarias de energía de los enfermos con edades menores de 10 años; y el 3% en el caso de adolescentes y adultos. Se recomienda no administrar cantidades superiores de las dosis empleadas para prevenir la peroxidación lipídica. El consumo de dosis mayores de ácidos grasos $\omega 3$ implicaría la co-administración de vitamina E como antioxidante, y se teme que ello produzca una fluidez tal de las membranas biológicas que interfiera con el normal funcionamiento de las mismas.

IN MEMORIAN

Cristina Tamayo Alvarez (1951 – †2010), quien fuera una destacada investigadora de la disciplina de Psicología médica.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la redacción de este artículo.

SUMMARY

A prospective, paired trial was conducted in order to assess the effects of supplementation with ω 3 fatty acids upon behavior, IQ Intelligence quotient, lipid profile, and blood Hemoglobin of PKU Phenyl-ketonic patients. Thirty-nine PKU diagnosed patients (Males: 64.1%; Ages range: 6 months – 32 years) were treated daily, for 12 months, with an emulsion of flavored shark liver oil (IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria, Havana City, CUBA) in quantities representing 5-7% of energy recommendations for those younger than 10 years, and 3% in cases of adolescents and adults. Treated PKU patients were quarterly followed to monitor to the intervention. Ninety percent (as minimum) of satisfaction of food recommendations prescribed for PKU patient was assured. Supplementation with ω 3 fatty acids brought about diminishment of signs of behavioral hyperactivity, without modification of IQ; redistribution of plasma lipid fractions, without changes in total Cholesterol; and an increase in blood Hemoglobin, with reduction of the anemia frequency. Supplementation with ω 3 fatty acids might modify signs of behavioral hyperactivity in PKU patient, and thus, an improved individual, family and social functioning.

Marcos Plasencia LM, Tamayo Álvarez C, Rodríguez Marcos L, Gutiérrez Rodríguez S, Gutiérrez Manso AT. Volitional and chemical changes in phenylketonuric patients seen after supplementation with ω 3 fatty acids. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19(2):261-280. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929

Subject headings: Congenital errors of Metabolism / Phenylketonuria / Dietetic supplements / ω 3 fatty acids / Fish oil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson W. Tratado de Pediatría. Edición Revolucionaria. La Habana: 1988.
2. Schaffer AJ. Enfermedades del recién nacido. Editorial Científico Técnica. Cuarta Edición. La Habana: 1981.
3. Cooke RE. Bases biológicas de la práctica pediátrica. Salvat Editores. Barcelona: 1970.
4. Robbins SL. Patología estructural y funcional. Nueva Editora Interamericana. Ciudad México: 1975. pp 548-49.
5. Gutiérrez E, Barrios B, Mar J. Estudio de portadores de Fenilcetonuria y otras hiperfenil-alaninemias por prueba de tolerancia a la fenilalanina. *Rev Cubana Ped* 1993;65:88-9.
6. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barst L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;41: 4021-5.
7. Food, Nutrition and Agriculture. Recomendaciones de expertos sobre las grasas y aceites en la nutrición humana - 11: Edible Fats and Oils. FAO/FPND. Geneva: 1994. 72 páginas.
8. Cheng HH, Wen YY, Chen C. Serum fatty acid composition in primary school children is associated with serum cholesterol levels and dietary fat intake. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1613-20.
9. Ballesteros MN, Cabrera RM, Saucedo L, Fernández ML. Dietary cholesterol does not increase biomarkers for chronic disease in a pediatric population from northern Mexico. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:855-61.
10. Lehninger AL. Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. Segunda Edición. Editorial Pueblo y Revolución. La Habana: 1981.

11. Clarke SD. El genoma humano y la nutrición. En: Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Publicación científica 592. Octava Edición. OMS Organización Mundial de la Salud. Washington: 2003. pp 117-27.
12. Valenzuela BA, Nieto MS. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. Rev Méd Chile 2001; 129:1203-11.
13. Alfonso Valenzuela B. El salmón: Un banquete de salud. Rev Chil Nutr 2005;32:8-17.
14. Solórzano del Río HE. Funciones de la Fenilalanina. En: Terapia bioquímica nutricional. UDG Universidad de Guadalajara. Guadalajara: 1998.
15. Berdonces JL. Las proteínas. Revista ROL de Enfermería 2001;24:171-4.
16. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. Octava Edición. McGraw-Hill Book Company. New York: 2000.
17. Wilcox WR, Cederbaum SD. Aminoacid metabolism. En: Principles and Practices of Medical Genetics (Editores: Emery, Rimoin). Cuarta Edición. Churchill Livingstone. London: 2002. pp 2405-40.
18. Díaz-Argüelles Ramírez-Corría V, Pupo PL, González MA. Desbalance energético proteico en lactantes. Rev Cubana Pediatr 2004;2:18-23.
19. Infante JP, Huszagh VA. Impaired arachidonic (20:4n-6) and docosahexaenoic (22:6n-3) acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of phenylketonuria. Mol Genet Metab 2001;72:185-98.
20. Watson D. A simple method for the determination of serum cholesterol. Clin Chim Acta 1960;5:637-39.
21. Carlson LA. Determination of serum triglycerides. J Atherosclerosis Res 1963;3:333-5.
22. Politi P, Cena H, Comelli M, Marrone G, Allegri C, Emanuele E, Ucelli di Nemia S. Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: An open label study. Arch Med Res 2008;39:682-5.
23. Pierre Weil's Non-verbal intelligence test. En: AERA American Educational Research Association, APA American Psychology Association & NCME National Council on Measurement in Education. Standards for educational and psychological testing. American Educational Research Association. New York: 1999.
24. Marcos Plasencia L. Manual de Soporte Alimentario Nutricional y Metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba. La Habana: 2006. ISBN 259-212-205-9. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_sop_orteealimentarionutricional_metabolico_fenilcetonuria/indice_p.htm. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2009.
25. Canalejo Martínez H, Santana Porbén S. Manual de procedimientos bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
26. Siegel S, Castellan Jr J. Estadística no paramétrica. Editorial Trillas. Ciudad México: 1998.
27. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. Biol Psychiatry 2007;61:551-3.
28. Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E. Essential fatty acids in visual and brain development. Lipids 2001;36: 885-95.
29. Uauy R, Valenzuela A. Marine oils: Health benefits of n-3 fatty acids. Nutrition 2000;16:680-4.

30. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid. *Pharmacol Res* 1999;40: 211-25.
31. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:961-70.
32. Ordóñez JA, Cambero MI, Arrigo M, de la Hoz L. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la salud humana y enriquecimiento de la carne y productos cárnicos en ácidos grasos de la familia n-3 (Segunda parte). *Alimentación, Nutrición y Salud* 2001; 10:31-40.
33. Sanhueza J, Nieto S, Valenzuela A. Acido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal. *Rev Chil Nutr* 2004;31:84-92.
34. Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Brit J Nutr* 2003;90: 135-45.
35. Connoer WE, Lowensohn R, Hatcher L. Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996;31(Suppl):S183-S187.
36. Crawford M. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:275-84.
37. Valenzuela A, Nieto S. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: Su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Ped* 2003;74:149-57.
38. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin, M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *The Lancet* 1998;352: 688-91.
39. Agostoni C, Trojan S, Bellú R, Riva E, Brunezze M, Giovannini M. Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow-up study. *Arch Dis Child* 1997;76:421-4.
40. Stordy J. Dark adaptation, motor skills, docosahexaenoic acid, and dyslexia. *Am J Clin Nutr* 2000;71:323-6.
41. Richardson AJ, Puri BK. The potential role of fatty acids in attention deficit hyperactivity disorder. *Prost Leuk Essent Fatty Acids* 2000;63:79-87.
42. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000;71:27-30.
43. Hibbeln JR. Essential fatty acid predicts biomarkers of aggression and depression. *PUFA Newslett* 1997;1:2.
44. Hibbeln JR, Salem N. Dietary polyunsaturated fatty acid and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1-9.
45. Bistrain BR. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2003;27:168-75.
46. Clandinin MT. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acid. *Lipids* 1999;34:131-7.
47. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M; *et al.* Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006;67: 1954-67.
48. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs* 2005;65:1051-9.
49. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007;6:21.
50. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study

- of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsych Biol Psych* 2002;26:233-9.
51. Agostoni C, Riva E, Biasucci G, Luotti D, Bruzzese MG, Marangoni F, Giovannini M. The effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and fatty acids of treated phenylketonuric children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;53:401-4.
 52. Okuyama H, Fujii J, Ikamoto A. N-6/N-3 ratio of dietary fatty acids rather than hypercholesterolemia as the mayor risk factor for atherosclerosis and coronary heart disease. *J Health Sci* 2000;46:157.
 53. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150:479-84.
 54. Agostoni C, Scaglioni S, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva, E. Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;64:111-5.
 55. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet* 1999;354:447-55.
 56. Agostoni C, Riva E, Galli C, Marangoni F, Luotti D, Giovannini M. Plasma arachidonic acid and serum thromboxane B2 concentrations in phenylketonuric children are correlated with dietary compliance. *Z Ernährungswiss* 1998;37(Suppl 1):122-4.
 57. Putnam J, Carlson S, DeVoe P, Barness L. The effect of variations in dietary fatty acids on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in human infants. *Am J Clin Nutr* 1982;36:106-14.
 58. Makrides M, Neumann M, Byard R, Simmer K, Gibson R: Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189-94.
 59. Lapillone A, Brossard N, Claris O, Reygrobelle B, Salle BI: Erythrocyte fatty acid composition in term infants fed human milk or a formula enriched with a low eicosapentaenoic acid fish oil for 4 months. *Eur J Pediatr* 2000;159:49-53.
 60. Meléndez Martínez AJ, Vicario IM, Heredia FJ. Carotenoid pigments: Structural and physicochemical considerations. *Arch Latinoam Nutr* 2007;57:109-17.
 61. Porrata Maury C, Hernández Triana M, Argüelles Vázquez JM. Recomendaciones nutricionales y guías de alimentación para la población cubana. Editorial Pueblo y Educación. La Habana: 1996.
 62. Aráuz AG, Jiménez JG. Pauta para el tratamiento dietético y farmacológico de las dislipoproteinemias. INCIENSA/INCAP/OPS. Tres Ríos. Costa Rica: 1992.

ANEXOS

Anexo 1. Lista de chequeo de la conducta del enfermo FCN.

1. Juega con, o come, los mocos, la saliva, los excrementos, o tierra. Se incluye la pica.
2. Higiene excesiva o deficiente.
3. Ausencia de control esfinteriano.
4. Orina y/o defeca en lugares inapropiados.
5. Ingresos alimentarios excesivos o deficientes.
6. Conducta sexual impropia.
7. Se quita la ropa en público.
8. Se encierra en el cuarto o el baño. Rechaza salir.
9. Huye de/rechaza la presencia del cuidador.
10. Rompe los objetos.
11. Grita, llora, canta, o se ríe de forma excesiva, o sin razón alguna.
12. Molesta a los demás.
13. Se hurga en las cicatrices y las heridas.
14. Se golpea, pellizca, muerde y araña a sí mismo.
15. Golpea, pellizca, muerde y araña a los demás.
16. Irrita, discute verbalmente con los demás.
17. Desobedece las órdenes del cuidador.
18. Lanza objetos a los demás.
19. Conducta compulsive, repetitive, obsesiva.
20. Ansiedad o miedo intenso sin causa alguna.
21. Roba objetos o alimentos.
22. No duerme y molesta a los demás.

Fuente: Referencia [22].

Anexo 2. Ficha técnica de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón.

Definición: Emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón.

Utilización: Como suplemento nutricional.

Dosis orientativa: 15 mL diariamente.

Envasado: En frascos de 330 mL ó 500 mL.

Aspecto a 25°C: Líquido viscoso.

Recomendación: Consérvese a temperatura de refrigeración.

Vida útil: 12 meses.

Composición grasa: ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS: 27.6%:

AGPI	Contenido, mg/frasco de 330 mL	Dosis, mg/cucharada
EPA (20:5)	202.4	9.2
DHA (22:6)	739.2	33.6

Otros componentes: Contiene Vitamina A como estabilizador de la emulsión.

Lote	01 – 07	08
Color	Amarillo pálido	Rosado pálido
Olor	A piña, con notas a aceite de pescado	A frambuesa, con notas a aceite de pescado
Sabor	A piña, con regusto a aceite de pescado	A frambuesa, con regusto a aceite de pescado

Documento emitido por: Departamento de Control de calidad. IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria. Carretera del Guatao Kilómetro 3½. Municipio La Lisa. Ciudad Habana. CUBA.

Anexo 3. Pautas para la administración de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón.
Sexo masculino.

Edad	Peso	Energía [¶]	Grasa [¶]	AGPI			mL de la emulsión [¥]
				Requerimientos diarios			
Meses	Kg	Kcal	g	Energía*0.05 Kcal	g [§]	mg	
0-1	3.80	470	21	23.50	2.61	261	10
1-2	4.75	550	24	27.50	3.06	306	12
2-3	5.60	610	27	30.50	3.39	339	13
3-4	6.35	655	29	32.75	3.64	364	14
4-5	7.00	695	31	34.75	3.86	386	15
5-6	7.35	730	32	36.50	4.06	406	16
6-7	8.05	765	26	38.25	4.25	425	17
7-8	8.55	810	27	40.50	4.50	450	18
8-9	9.00	855	29	42.75	4.75	475	19
9-10	9.35	925	31	46.25	5.14	514	20
10-11	9.70	970	32	48.50	5.39	539	21
11-12	10.05	1055	35	52.75	5.86	586	23
Años							
1-2	11.40	1190	40	59.50	6.61	661	26
2-3	13.50	1410	47	70.50	7.83	783	31
3-4	15.50	1540	48	77.00	8.56	856	34
4-5	17.20	1640	51	82.00	9.11	911	36
5-6	19.20	1770	55	88.50	9.83	983	39
6-7	21.10	1860	58	93.00	10.33	1,033	41
7-8	23.70	1970	61	98.50	10.94	1,094	43
8-9	25.90	2000	62	100.00	11.11	1,111	44
9-10	28.20	2030	63	101.50	11.28	1,128	45
Años				Energía*0.03 Kcal			
10-11	30.40	2190	68	65.70	7.30	730	29
11-12	33.00	2230	69	66.90	7.43	743	29
12-13	36.50	2290	71	68.70	7.63	763	30
13-14	42.50	2440	76	73.20	8.13	813	32
14-15	49.50	2630	82	78.90	8.77	877	35
15-16	54.00	2720	85	81.60	9.07	907	36
16-17	56.30	2750	86	82.50	9.17	917	36
17-18	57.80	2790	87	83.70	9.30	930	37
18-19	60.00	2860	89	85.80	9.53	953	38

AGPI: Acidos grasos poliinsaturados.

[¶] Cantidades estimadas según las recomendaciones avanzadas por Porrata, Hernández y Argüelles (1996).
Para más detalles: Consulte la Referencia [61].

[§] 1 g de grasa = 9 Kcal.

[¥] 1 cucharada (15 mL = 14 g) del producto = 380 mg de AGPI.

Anexo 4. Pautas para la administración de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón.
Sexo femenino.

Edad	Peso	Energía [¶]	Grasa [¶]	AGPI			mL de la emulsión [¥]
				Requerimientos diarios			
Meses	Kg	Kcal	g	Energía*0.05 Kcal	g [§]	mg	
0-1	3.60	445	20	22.25	2.47	247	10
1-2	4.35	505	22	25.25	2.81	281	11
2-3	5.05	550	24	27.50	3.06	306	12
3-4	5.70	585	26	29.25	3.25	325	13
4-5	6.35	630	28	31.50	3.50	350	14
5-6	6.95	675	30	33.75	3.75	375	15
6-7	7.45	710	24	35.50	3.94	394	16
7-8	7.95	755	25	37.75	4.19	419	17
8-9	8.40	800	27	40.00	4.44	444	18
9-10	8.75	865	29	43.25	4.81	481	19
10-11	9.05	905	30	45.25	5.03	503	20
11-12	9.35	980	33	49.00	5.44	544	21
Años							
1-2	11.00	1190	40	59.50	6.61	661	26
2-3	13.00	1330	44	66.50	7.39	739	29
3-4	14.80	1410	44	70.50	7.83	783	31
4-5	16.60	1530	48	76.50	8.50	850	34
5-6	18.40	1620	50	81.00	9.00	900	36
6-7	20.60	1710	53	85.50	9.50	950	38
7-8	23.50	1790	56	89.50	9.94	994	39
8-9	26.20	1810	56	90.50	10.06	1006	40
9-10	29.10	1820	57	91.00	10.11	1011	40
Años							
				Energía*0.03			
				Kcal			
10-11	32.20	1970	61	59.10	6.57	657	26
11-12	36.10	2030	63	60.90	6.77	677	27
12-13	41.10	2090	65	62.70	6.97	697	28
13-14	45.20	2150	67	64.50	7.17	717	28
14-15	48.20	2200	68	66.00	7.33	733	29
15-16	49.50	2190	68	65.70	7.30	730	29
16-17	50.30	2180	68	65.40	7.27	727	29
17-18	50.40	2170	68	65.10	7.23	723	29
18-19	55.00	2090	65	62.70	6.97	697	28

AGPI: Acidos grasos poliinsaturados.

[¶] Cantidades estimadas según las recomendaciones avanzadas por Porrata, Hernández y Argüelles (1996).

Para más detalles: Consulte la Referencia [61].

[§] 1 g de grasa = 9 Kcal.

[¥] 1 cucharada (15 mL = 14 g) del producto= 380 mg de AGPI.

Anexo 5. Variables de respuesta del ensayo.

Variable	Tipo	Magnitud	Valores Normales y rangos de referencia
Actividad conductual	Cuantitativa	UA	Lista de chequeo de la conducta Hiperactividad conductual: [¶] Ausente: < 5 Presente: \geq 5
Coficiente de inteligencia	Cuantitativa	UA	Test de inteligencia no verbal de Weil CI \geq 80: Normal [¥] CI < 80: Retraso mental
Hemoglobina (sangre entera con EDTA)	Cuantitativa	g.L ⁻¹	0 – 1 año: 100 – 115 1 – 5 años: 110 – 125 6 – 12 años: 115 – 155 13 – 19 años: 120 – 160 > 19 años: 120 – 150
Colesterol total	Cuantitativa	mmol.L ⁻¹	Cualquier sexo: [§] 4.00 – 5.18
HDL-c (suero o plasma con EDTA)	Cuantitativa	mmol.L ⁻¹	Cualquier sexo: [§] 0.78 – 1.68
LDL-c	Cuantitativa	mmol.L ⁻¹	Cualquier sexo: [§] Hasta 0.36
VLDL-c	Cuantitativa	mmol.L ⁻¹	Cualquier sexo: [§] Hasta 0.31
Triglicéridos (suero tras 12 horas de ayuno)	Cuantitativa	mmol.L ⁻¹	Varones: 0.31 – 1.08 [§] Hembras: 0.35 – 1.14 [§]

[¶] Referencia [22].[¥] Referencia [23].[§] Referencia [62].