

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

Título do TFG: ***IMPORTANCIA DE SUPLEMENTAR ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO NAS ENFERMIDADES HEREDITARIAS DO METABOLISMO INTERMEDIARIO***

Autora: Castro Sesto, Paula

Titora: Couce Pico, María Luz

Cotitora: Sánchez Pintos, Paula

Departamento: Pediatría/Departamento Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría/CHUS

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: 1ª Ordinaria (Xuño)

ÍNDICE

ÍNDICE DE TÁBOAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	3
RESUMO	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Os ácidos graxos	7
1.2. Ácido docosahexaenoico	8
1.3. Enfermidades do metabolismo intermediario	11
1.4. Enfermidades metabólicas dos aminoácidos	13
1.5. Enfermidades metabólicas da β -oxidación dos ácidos graxos.....	15
1.5.1. Deficiencia da proteína trifuncional mitocondrial (TFPD) e de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa (LCHADD).....	18
2. XUSTIFICACIÓN E OBXECTIVOS	20
3. MÉTODOS	21
3.1. Criterios de inclusión e de exclusión	21
3.2. Tipo de intervención	21
3.3. Estratexia de busca bibliográfica	22
3.4. Selección de estudos	22
3.5. Recollida de datos	24
3.6. Medición dos resultados	24
3.7. Avaliación do risco de nesgo	25
4. RESULTADOS	25
4.1. Efectos nos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA tras suplementar DHA	26
4.2. Efectos no estado dos lípidos tras suplementar DHA.....	26
4.3. Efectos na función visual tras suplementar DHA	30
4.4. Efectos na función neurocognitiva tras suplementar DHA.....	33
4.5. Avaliación do risco de nesgo	35
5. DISCUSIÓN	39
6. CONCLUSIONES	44
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ÍNDICE DE TÁBOAS

Táboa 1. Posibles achados nas probas analíticas dos ECM.....	20
Táboa 2. Criterios PICOS para a inclusión de estudos para responder a pregunta de investigación formulada	21
Táboa 3. Efecto de suplementar DHA nos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA en 217 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa.....	27
Táboa 4. Efecto de suplementar DHA nos estado dos lípidos plasmáticos (TG, CT, HDL, LDL) en 123 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa	29
Táboa 5. Efecto de suplementar DHA na función visual en 194 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa	31
Táboa 6. Efecto de suplementar DHA na función neurocognitiva en 154 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa	34
Táboa 7. Matriz de resultados para a revisión de suplementar DHA nas enfermidades do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación dos ácidos graxos de cadea longa segundo a clasificación ORBIT	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación dos ácidos graxos.	8
Figura 2. Molécula química do ácido docosahexaenoico (DHA)	8
Figura 3. Transformación metabólica dos ácidos graxos omega-6 e omega-3	10
Figura 4. Catabolismo dos aminoácidos e sinalización dos principais lugares de bloqueo que dan lugar a enfermidades metabólicas.....	14
Figura 5. Esquema representativo da oxidación de ácidos graxos de cadea longa na mitocondria	17
Figura 6. Fondo de ollo dun paciente con LCHADD.....	19
Figura 7. Diagrama de fluxo para representar a busca bibliográfica sobre os defectos do metabolismo dos aminoácidos.....	23
Figura 8. Diagrama de fluxo para representar a busca bibliográfica sobre os defectos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa, concretamente LCHADD e TFPD.	24
Figura 9. Gráfico do risco de nesgo. Clasificación dos estudos en función do risco de nesgo presentado como porcentaxes	36
Figura 10. Resumo de cada tipo de nesgo para cada estudo incluído na revisión.....	37

RESUMO

Introdución. O ácido docosahexaenoico é un LC-PUFA omega-3 moi importante durante a infancia, que se atopa en grandes cantidades no cerebro e na retina. Dadas as restrinxidas dietas en nutrientes de alto valor biolóxico que seguen os pacientes con erros conxénitos do metabolismo intermediario, é posible que teñan unha carencia deste ácido graxo.

Métodos. Realizouse unha revisión sistemática na que se pretende ver a evidencia dispoñible sobre os beneficios que podería aportar suplementar DHA a pacientes con trastornos do metabolismo intermediario. A busca bibliográfica realizouse usando a base de datos MEDLINE (vía PubMed) seguindo as pautas PRISMA e incluíronse ensaios clínicos controlados de enfermos con trastornos do metabolismo de aminoácidos e de ácidos graxos de cadea larga (LCHADD e TFPD) dende os 0 aos 18 anos nos que se suplementou DHA e se valorou o estado deste, o estado dos lípidos, a función visual e a función neurocognitiva. Para cada estudo seleccionado avalíase o risco de nesgo seguindo a metodoloxía de Colaboración Cochrane.

Resultados. Observouse unha melloría no estado de DHA nos pacientes, independentemente da dose administrada, e unha diminución da latencia da onda P100 cunha dose ≥ 10 mg DHA/kg/día. Os datos para o estado dos lípidos e a función neurocognitiva non foron concluíntes.

Conclusións. Esta revisión confirma que suplementar DHA durante a infancia pode ter efectos positivos para o estado do ácido docosahexaenoico e para a función visual. Son precisas investigacións futuras para confirmar estes e outros beneficios, así como a dose e a duración necesaria dos suplementos.

Palabras clave. Ácidos graxos poliinsaturados de cadea longa, erros conxénitos do metabolismo, defectos do metabolismo dos aminoácidos, defectos da oxidación dos ácidos graxos, función visual, función cognitiva.

RESUMEN

Introducción. El ácido docosahexaenoico es un LC-PUFA omega-3 muy importante durante la infancia, que está en grandes cantidades en el cerebro y en la retina. Debido a las restringidas dietas en nutrientes de alto valor biológico que siguen los pacientes con errores congénitos del metabolismo intermediario, es posible que tengan una carencia de este ácido graso.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática en la que se pretende ver la evidencia disponible sobre los beneficios que podría aportar suplementar DHA a pacientes con trastornos del metabolismo intermediario. La búsqueda bibliográfica se realizó usando la base de datos MEDLINE (vía PubMed) siguiendo las pautas PRISMA e incluyendo ensayos clínicos controlados de enfermos con trastornos del metabolismo de aminoácidos y de ácidos grasos de cadena larga (LCHADD e TFPD) desde los 0 a los 18 años en los que se suplementó DHA y se valoró el estado de este, el estado de los lípidos, la función visual y la función neurocognitiva.

Para cada estudio seleccionado se evaluó el riesgo de sesgo siguiendo la metodología de Colaboración Cochrane.

Resultados. Se observó una mejoría del estado de DHA en los pacientes, independientemente de la dosis administrada, y una disminución de la latencia de la onda P100 con una dosis ≥ 10 mg DHA/kg/día. Los datos para el estado de los lípidos y la función neurocognitiva no fueron concluyentes.

Conclusiones. Esta revisión confirma que suplementar DHA durante la infancia puede tener efectos positivos para el estado del ácido docosahexaenoico y para la función visual. Son precisas investigaciones futuras para confirmar estos y otros beneficios, la dosis y la duración necesaria de los suplementos.

Palabras clave. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, errores congénitos del metabolismo, defectos del metabolismo de los aminoácidos, defectos de la oxidación de los ácidos grasos, función visual, función neurocognitiva.

ABSTRACT

Introduction. Docosahexaenoic acid is a very important omega-3 LC-PUFA during childhood, which is in large quantities in the brain and in the retina. Patients with inborn errors of metabolism should follow diets restricted in nutrients of high biological value, hence it is possible they have a lack of this fatty acid.

Methods. A systematic review was carried out in order to see the evidence on the benefits that supplemental DHA could bring to patients with inborn errors of intermediate metabolism. The literature search was conducted using the MEDLINE database (via PubMed) following the PRISMA guidelines and including controlled clinical trials of patients with disorders of amino acid metabolism and long chain fatty acids (LCHADD and TFPD) from 0 to 18 years in which DHA was supplemented and its status, lipid status, visual function and neurocognitive function were assessed. For each selected study, the risk of bias was assessed following the Cochrane Collaboration methodology.

Results. An improvement in DHA status was observed in the patients, regardless of the dose administered, and a decrease in the latency of the P100 wave with a dose of ≥ 10 mg DHA/kg/day. The data for lipid status and neurocognitive function were inconclusive.

Conclusions. This review confirms DHA supplementation during childhood can have positive effects for docosahexaenoic acid status and visual function. Future research is required to confirm these and other benefits, as well as the dosage and duration of supplementation.

Keywords. Long-chain polyunsaturated fatty acids, inborn errors of metabolism, amino acid metabolism defects, fatty acid oxidation defects, visual function, neurocognitive function.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidónico
ALA	Ácido α -linolénico
DHA	Ácido docosahexaenoico
EC	Ensaio/s clínico/s
ECM	Erro conxénito do metabolismo
EPA	Ácido eicosapentanoico
EPR	Epitelio pigmentario da retina
ERG	Electrorretinograma
FAO	Oxidación doo ácidos graxos
FAOD	Defecto da oxidación dos ácidos graxos
LA	Ácido linoleico
LCHADD	Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa
LC-FAOD	Defecto da oxidación dos ácidos graxos de cadea longa
LC-PUFA	Ácidos graxos poliinsaturados de cadea longa
PKU	Fenilcetonuria
SNC	Sistema Nervioso Central
TFP	Proteína trifuncional mitocondrial
TFPD	Deficiencia da proteína trifuncional mitocondrial
VEP	Potenciais evocados visuais

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Os ácidos graxos

Os ácidos graxos clasifícanse, tal e como se pode ver na figura 1, en dous grupos en función das características que presentan: saturados e insaturados. Estes últimos teñen dobres enlaces na súa cadea e divídense a súa vez en monoinsaturados (só presentan un dobre enlace, é dicir, unha insaturación) e poliinsaturados (teñen varios dobres enlaces). Os poliinsaturados poden dividirse en ácidos graxos omega-3 (n-3), omega-6 (n-6) e omega-9 (n-9). A diferenza entre eles é que no caso do omega-3 o primeiro dobre enlace contando dende o extremo metilo está na posición 3, nos omega-6 sitúase na posición 6 e nos omega-9 está na posición 9. Os ácidos graxos omega-9 non son esenciais xa que o noso organismo pode sintetizalos grazas a que é capaz de introducir unha insaturación na posición C9. Pola contra, os omega-3 e omega-6 si que son considerados esenciais xa que as nosas células non poden introducir insaturacións nesas posicións polo que debemos inxerilos na dieta para ter niveis axeitados. Os seres humanos precisan os ácidos graxos omega-3 e omega-6 para o crecemento e para o correcto funcionamento celular [1,2].

Os ácidos graxos poliinsaturados de cadea larga (LC-PUFA, Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids) son aqueles ácidos graxos poliinsaturados que teñen máis de 18 carbonos. Sintetízanse principalmente no retículo endoplásmico do fígado e nos peroxisomas a partir dos ácidos graxos esenciais e grazas a unha serie de enzimas elongasa (levan a cabo o alargamento das cadeas de ácidos graxos a base de introducir unidades de carbonos) e desaturasa (introducen dobres enlaces). A biosíntese vai depender da dispoñibilidade que haxa de precursores e da actividade enzimática, a cal pode estar no límite nos recentemente nados prematuros ou enfermos. As membranas celulares e os fosfolípidos do plasma teñen ácidos graxos, dos cales un 10-15% son LC-PUFA. Dentro da serie n-6 o LC-PUFA máis importante é o ácido araquidónico (AA) e dentro dos omega-3 os máis importantes son o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA). Estes ácidos graxos modulan funcións da membrana como a fluidez, a actividade de enzimas unidas á membrana, receptores e canais iónicos, transporte transmembrana e transdución de sinais eléctricas e humorais. Ademais, os LC-PUFA son precursores para a formación de eicosanoides bioactivos como tromboxanos, prostaglandinas, leucotrienos e docosanoides [1,3].

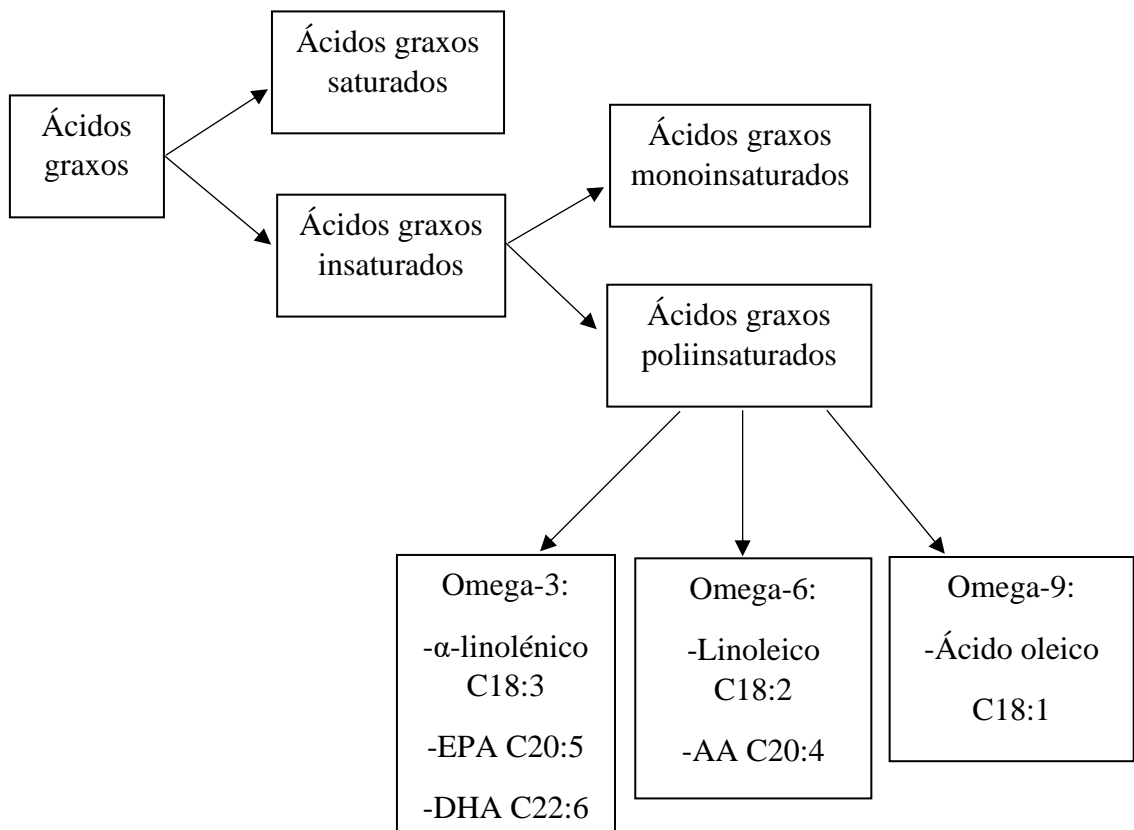


Figura 1. Clasificación dos ácidos graxos.

1.2. Ácido docosahexaenoico

O ácido docosahexaenoico, tamén coñecido como DHA, é un ácido graxo poliinsaturado de cadea larga da serie n-3 [4] e cuxa molécula química está representada na figura 2.

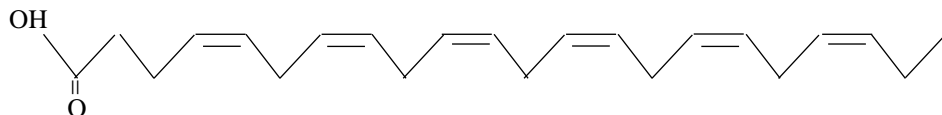


Figura 2. Molécula química do ácido docosahexaenoico (DHA) con 22 carbonos e 6 insaturacións (dobres enlaces representados como unha dobre liña).

Historicamente, a ingestión de ácidos graxos omega-3 e omega-6 condicionou unha proporción omega-3:omega-6 de 1:2 pero, debido aos cambios no estilo de vida que están ocorrendo nas últimas décadas, a proporción dos ácidos graxos n-6 aumentou considerablemente. O DHA obtense principalmente do pescado e do aceite de pescado. O seu sabor e o seu olor provoca ás veces rexeita na ingestión, o cal pode contribuír ao seu déficit. Ademais, algúns pescados azuis da escala trófica superior (quenllas, túnidos, salmónidos) teñen contaminantes como o metil-mercurio que afectan ao crecemento e ao desenvolvemento cerebral polo que os nenos e as embarazadas deben ter precaucións e non abusar deles. A parte dos alimentos mencionados anteriormente, tamén se poden encontrar produtos enriquecidos con DHA como por exemplo, ovos ou leite e outros produtos lácteos [1,4].

O DHA é clave na concepción e no desenvolvemento e crecemento do embrión e do neno. As concentracións plasmáticas deste ácido graxo nos neonatos van depender das concentracións plasmáticas da nai segundo a súa dieta, do tamaño da placenta e das proteínas transportadoras. O gradiente transplacentario de DHA vai aumentando segundo avanza o embarazo, sendo maior no último trimestre da xestación xa que se transfiren entre 30-40 mg/día dos depósitos maternos ao feto. Despois do nacemento, os niveis sofren un descenso de ata un terzo sobre os niveis uterinos debido ás grandes necesidades de DHA que se requiren para o enriquecemento lipídico das membranas celulares. Polo tanto, precísase que a nai teña unha ingestión suficiente deste ácido graxo debido a que tanto a etapa da xestación como a da lactación son críticas [4].

O DHA está en pequenas cantidades en gran parte dos tecidos, pero no caso do cerebro e da retina atópase en grandes cantidades. No cerebro forma parte das membranas celulares e participa na transmisión de sinais e no crecemento neuronal. Na retina o DHA forma o 30-40% do total de ácidos graxos dos bastóns dos segmentos externos, aumentando a fluidez da membrana, modificando a mobilidade das proteínas e a actividade de enzimas críticos na transdución de sinais visuais. Unha diminución de DHA no cerebro e na retina interfere coa neuroxénese, coa función neuronal e coas cascadas de sinalización visual. É fundamental recoñecer a necesidade de administrar suplementos deste ácido graxo nalgunhas enfermidades con dietas restrinxidas ou con alteracións metabólicas que ocasionen un déficit [4].

O DHA non é considerado un ácido graxo esencial porque se pode sintetizar a partir do ácido α -linolénico (ALA). Tanto o ácido linoleico (LA) como o ALA si que son considerados ácidos graxos esenciais. Para sintetizar DHA necesítanse enzimas de elongación e desaturación da cadea, os cales son comúns para os ácidos graxos omega-3 e omega-6 [4], tal e como se observa na figura 3. As reaccións nas que participa a elongasa son rápidas polo que os enzimas que van limitar a velocidade de síntese desta transformación metabólica son a Δ -5 e a Δ -6 desaturasa. Ademais, como se usan os mesmos enzimas para a síntese de ambas series hai unha competencia metabólica entre os ácidos

graxos omega-3 e omega-6 polo que a cantidade de ácidos graxos que se consuman na dieta tamén inflúe na taxa de conversión. [5] A Δ -5 e a Δ -6 desaturasa están codificadas polos xenes *FADS1* e *FADS2* respectivamente, os cales están localizados nun cluster no cromosoma 11 (11q12-13.1). Ambos enzimas están expresados na maioría dos tecidos pero a súa expresión é maior no fígado, no corazón, no cerebro e no pulmón. [6] Polimorfismos dun só nucleótido (SNP) nestes xenes parecen ser importantes no estado plasmático dos LC-PUFA [7].

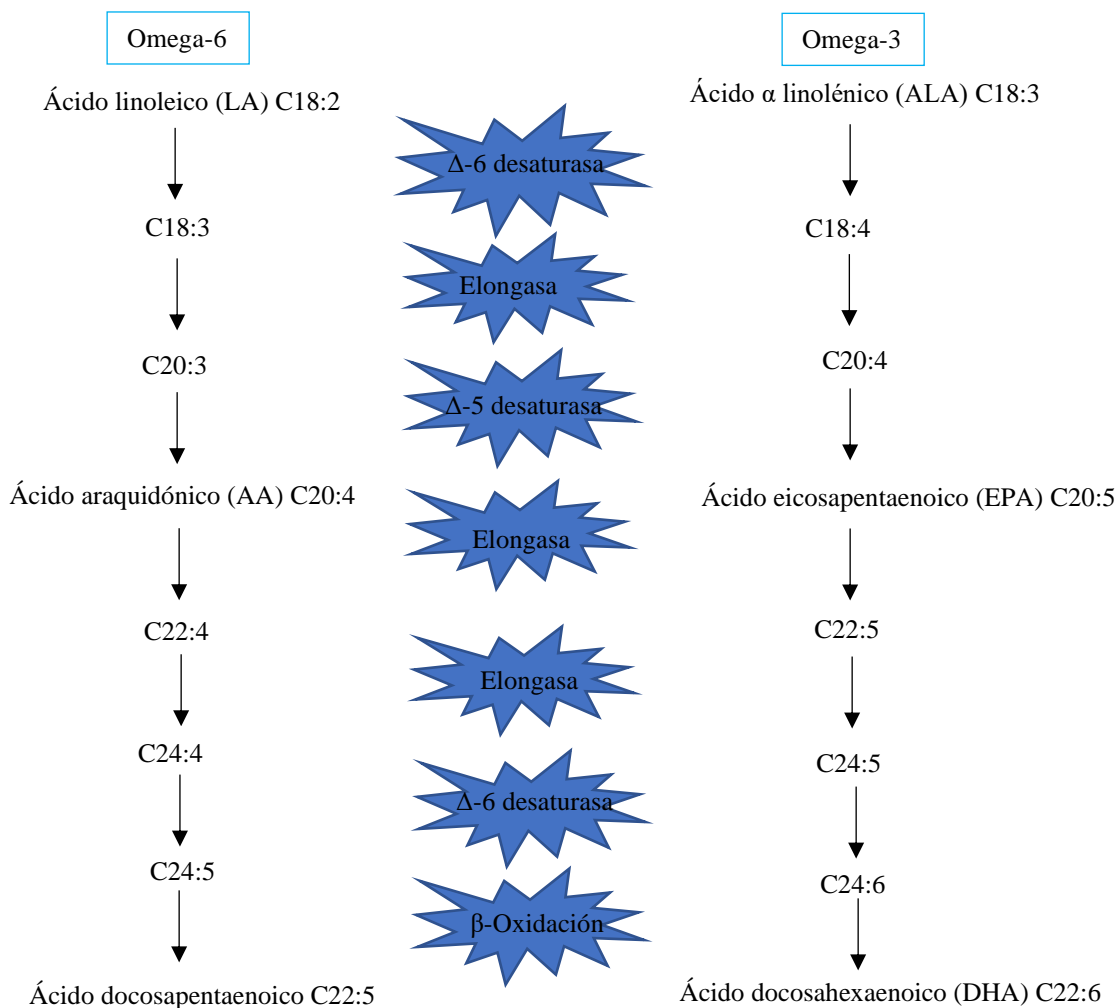


Figura 3. Transformación metabólica dos ácidos graxos omega-6 e omega-3 onde se ven os distintos metabolitos intermediarios así como os enzimas (representados en cor azul) que participan e que son comúns a ambas vías. Adaptado de Gil-Campos M et al. [4].

A conversión de LA a ácido araquidónico (AA) é máis eficiente que a conversión de ALA a DHA xa que a síntese de AA é menos complexa que a do DHA [5]. A taxa de conversión de ALA en DHA é limitada, entre 1-5%, moi baixa tendo en conta as funcións

críticas que ten o DHA, principalmente no desenvolvemento neurolóxico e visual. Dadas estas circunstancias, conclúese que a mellor forma de obter os niveis adecuados de DHA é a partir da dieta, e por iso é considerado un ácido graxo esencial nas etapas temperás da vida e en certas enfermidades. Porén, aínda non se coñece a cantidade mínima de DHA necesaria durante a infancia [4].

Os potenciais efectos atribuíbles ao DHA, non plenamente confirmados, son [4]:

- Creceamento: ten un efecto no creceamento dos bebés pretérmino.
- Función visual: mellora a agudeza visual nos recentemente nados.
- Función cognitiva: mellora funcións motoras e do aprendizaxe.
- Presión arterial: diminución da mesma.
- Perfil lipídico: diminúe a hipertrigliceridemia.
- Sistema inflamatorio: efectos antiinflamatorios.
- Sistema inmune: prevención de alerxias e enfermidades autoinmunes.

O consumo de ácidos graxos omega-3 parece ter efectos beneficiosos nas enfermidades cardiovasculares, arteriosclerose, dislipemia, hipertensión, síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidade, enfermidades inflamatorias, trastornos neuropsiquiátricos ou neurolóxicos, osteoporose, enfermidades oculares e enfermidades renais [8]. Nalgunhas enfermidades crónicas, como é o caso das enfermidades metabólicas tratadas neste traballo, hai unha diminución dos niveis de DHA. Este descenso está provocado polas grandes restricións que os pacientes deben facer na dieta de produtos ricos en DHA. Neste grupo de enfermidades o feito de suplementalo considérase importante para corrixir as deficiencias que poida haber, xa que se cree que podería ser causa de certos síntomas neurolóxicos e visuais que non melloran tras o tratamento da patoloxía en cuestión [3].

1.3. Enfermidades do metabolismo intermediario

O metabolismo é o conxunto de transformacións bioquímicas que teñen lugar nos organismos para manter as actividades celulares. Estas transformacións organízanse en rutas metabólicas que dependen de substratos e enzimas para que se poidan levar a cabo. Dentro del está o metabolismo intermediario, o cal consiste nas rutas metabólicas centrais que comparten a maior parte dos organismos, e que serven para a síntese, degradación e conversión de metabolitos e para obter enerxía [9].

As enfermidades metabólicas hereditarias, tamén coñecidas como erros conxénitos do metabolismo (ECM coas siglas en galego ou IEM coas siglas en inglés), son enfermidades xenéticas nas cales hai unha ausencia ou alteración na función ou na estrutura dalgún dos reguladores do metabolismo (enzimas, cofactores, transportadores e receptores de

membrana). Isto pode provocar síntomas porque se acumula o metabolito anterior ao punto de bloqueo, porque hai un déficit do produto posterior ao bloqueo, porque se activan vías metabólicas alternativas ou por unha combinación destas causas [5].

Ao considerar cada ECM individualmente trataríanse de enfermidades raras, algunhas delas moi raras, cunha incidencia menor de 1 por cada 50,000 nacementos. Porén, se consideramos todos os ECM dun xeito global a incidencia é moito maior, sendo de 1 por cada 800 ou 2500 nacementos, polo que se trata dun grave problema de saúde pública [5].

Estas patoloxías poden presentar distintos patróns de herdanza. A forma máis común é a autosómica recesiva, na cal ambos pais serán heretocigotos para un xene e non expresaran a enfermidade, pero os descendentes que sexan homocigotos para dito xene presentarana. Outros escenarios menos comúns pero que tamén poden suceder son a herdanza recesiva ligada a X, a herdanza autosómica dominante, a herdanza mitocondrial ou as mutacións de novo. Para facer unha adecuada valoración do tipo de herdanza é importante realizar un pedigree no que consten tres ou catro xeracións [9].

Os síntomas dos erros conxénitos do metabolismo poden presentarse en calquera momento, dende horas ou meses dende o nacemento ata varios anos despois. Porén, hai catro situacións que son características [10]:

- a. Antes do nacemento, é dicir, durante a xestación: é unha forma rara de presentación. Pode aparecer hidropesía fetal, aínda que non é frecuente. No caso das mulleres embarazadas cuxo feto padece trastornos da β -oxidación dos ácidos graxos, sobre todo unha deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa (LCHADD), teñen risco de complicacións durante o embarazo, sendo a máis frecuente o síndrome HELLP. Este síndrome cursa con hemólise, enzimas hepáticas elevadas e diminución do número de plaquetas.
- b. Ao nacer: poden cursar con ascite, síndromes dismórficos, convulsións ou hipotonía severa entre outros síntomas.
- c. Morte súbita: tipicamente prodúcese 2-3 días despois do nacemento. Pode suceder sobre todo nos trastornos da β -oxidación dos ácidos graxos, onde a causa adoita ser arritmias cardíacas.
- d. Deterioro despois dun intervalo sen síntomas: é a forma máis frecuente de presentación e é típica das ECM nas que o metabolito tóxico que se acumula pode atravesar a placenta e ser eliminado pola nai. Sospeitarase que o neno ten un enfermidade metabólica no caso de hipoglicemias inexplicadas, trastornos ácido-base inexplicables, deterioro neurolóxico, trastornos cardíacos como miocardiopatía ou arritmias, disfunción hepática aguda.

Hoxe en día, moitos destes trastornos do metabolismo intermediario son detectados de maneira temperá grazas ao cribado neonatal, no cal se usa a espectrometría de masas en

tándem en mostras de sangue seca en papel. A pesar da gran vantaxe que supón este cribado permitindo un diagnóstico e tratamento precoz, non todas as patoloxías están incluídas. Isto implica que aínda que o cribado sexa negativo, débese seguir tendo en conta os ECM no diagnóstico diferencial sempre que haxa unha sospeita clínica [11].

Os ECM poden afectar a calquera punto do metabolismo intermediario polo que hai multitude de patoloxías posibles. Podemos clasificalos segundo sexan causados por defectos no metabolismo das fontes de enerxía (lípidos, proteínas ou hidratos de carbono) ou por disfunción das vías metabólicas do interior dos orgánulos celulares (mitocondrias, peroxisomas e lisosomas) [11]. Esta revisión centrarase nos trastornos do metabolismo intermediario relativos aos aminoácidos e á β -oxidación dos ácidos graxos.

O tratamento destas patoloxías basearase en se o problema reside no acumulo dunha substancia tóxica, na deficiencia dun produto dunha vía metabólica ou nunha combinación destes. Tendo isto en conta, podemos empregar como tratamento: limitación da inxestión de certos alimentos, suplementar a substancia que falta, estimular unha vía metabólica alternativa, aportar un cofactor para activar a actividade enzimática ou suplementar o propio enzima ou incluso transplantar o órgano que contén a deficiencia do enzima [9].

1.4. Enfermidades metabólicas dos aminoácidos

Os aminoácidos son a peza fundamental para a síntese de péptidos e de proteínas que executan importantes funcións no metabolismo intermediario. Ademais, algúns aminoácidos teñen funcións celulares específicas, estando involucrados na neurotransmisión ou no metabolismo e na produción de enerxía [12].

O paso inicial do metabolismo dos aminoácidos é a desaminación, na cal se elimina un grupo amino obténdose amoníaco e un ácido orgánico. O residuo orgánico metabolizarase para ser reutilizado, mentres que o amoníaco, que é tóxico para o organismo, será transformado en urea no ciclo da urea para a súa posterior excreción renal [11], tal e como se mostra na figura 4.

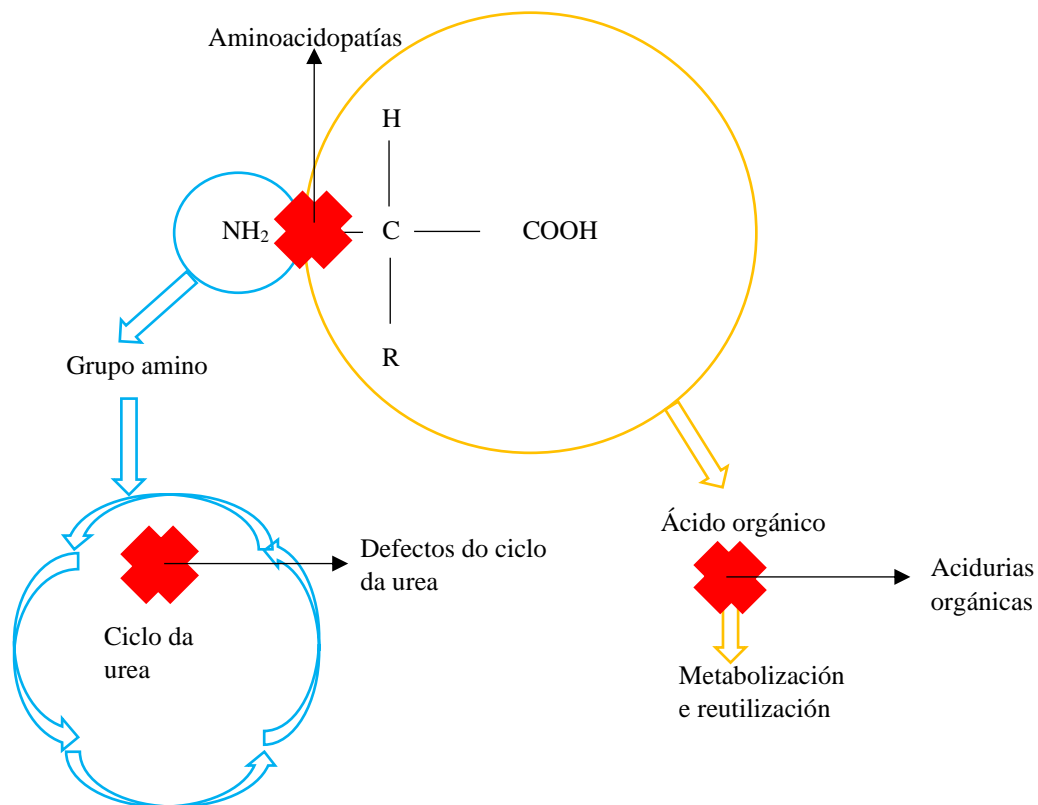


Figura 4. Catabolismo dos aminoácidos e sinalización dos principais lugares de bloqueo que dan lugar a enfermidades metabólicas.

As enfermidades metabólicas hereditarias dos aminoácidos clasifícanse en tres grupos principais [11]:

1. Aminoacidopatías: son patoloxías autosómicas recesivas que se producen porque hai un bloqueo enzimático do paso inicial do catabolismo dos aminoácidos, na desaminación, como se observa na figura 4. Vai ter lugar a acumulación do aminoácido en cuestión que non puido ser metabolizado ou do seu cetoácido no sangue e nos ouriños. Normalmente non se producirá acidose.

É un grupo heteroxéneo de enfermidades porque cada aminoácido ten efectos tóxicos diferentes nos distintos tecidos.

O diagnóstico farase pola detención dos aminoácidos no plasma.

O tratamento será crónico e consistirá en restrinxir na dieta o aminoácido en cuestión e a ingestión de suplementos proteicos libres do mesmo. No seguimento destes pacientes é preciso monitorizar os niveis de aminoácidos plasmáticos.

Exemplos destas patoloxías son fenilcetonuria, tirosinemia, homocistinuria ou a enfermidade dos ouriños con olor a xarope de arce.

2. Acidurias orgánicas: tamén se denominan acidemias orgánicas. Son enfermidades con patrón autosómico recesivo que se producen por un bloqueo no metabolismo do residuo orgánico, mostrado na figura 4. Acumularase dito residuo orgánico no sangue e nos ouriños dando lugar a unha acidemia.

Preséntanse como unha acidose metabólica con anión gap elevado. Non haberá hiperamonemia. Os síntomas poden ser dende letargo ou vómitos ata coma ou morte. Nas probas atoparase excreción elevada de determinados ácidos orgánicos nos ouriños e aumento de determinadas acilcarnitinas no sangue.

O tratamento crónico para esta patoloxía consiste na restrición de proteínas na dieta e a inxestión de suplementos.

Exemplos distas enfermidades son a acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia glutárica ou acidemia isovalérica.

3. Defectos do ciclo da urea: prodúcense cando o bloqueo está no ciclo da urea (reflexado na figura 4), é dicir, en calquera das enzimas implicadas nese proceso. Van ocasionar unha acumulación de amonio dando lugar a unha hiperamonemia pero normalmente sen acidose.

Os síntomas serán un estado mental alterado, letargo, vómitos, edema cerebral incluso coma e morte. A encefalopatía hiperamonémica pode ser rapidamente mortal polo que se trata dunha emerxencia. Nas probas encontraremos hiperamonemia, aumento de determinados aminoácidos no plasma e dalgúns ácidos orgánicos nos ouriños.

O tratamento crónico consistirá nunha dieta baixa en proteínas con suplementos.

Estes defectos inclúen entre outros: déficit de carbamilfosfato sintetasa, de ornitina transcarbamilasa ou a aciduria arginosucínica.

1.5. Enfermidades metabólicas da β -oxidación dos ácidos graxos

Os ácidos graxos son a maior reserva enerxética do corpo dado que subministran substratos para a produción enerxía mediante un proceso de β -oxidación que se produce principalmente nas mitocondrias, pero tamén ten lugar nos peroxisomas. A β -oxidación é un proceso catabólico dos ácidos graxos no cal se xera equivalentes redutores (NADH e FADH₂) e acetil-CoA que están vinculados ao ciclo de Krebs e á cadea respiratoria, para producir enerxía mediante a obtención de ATP por fosforilación oxidativa nos tecidos aeróbicos. Durante o xaxún úsase primeiro a glucosa sanguínea procedente da comida recente, seguida da descomposición hepática das reservas de glicóxeno para manter unhas concentracións normais de glicosa. Segundo se vai esgotando o glicóxeno, iníciase a gliconeoxénese para manter as concentracións e vai recibir enerxía para a biosíntese de glicosa a partir da oxidación dos ácidos graxos (FAO). A FAO proporciona entre 80% ao 90% dos requisitos enerxéticos celulares, xerando acetil-CoA que se transformará a corpos cetónicos, sendo unha excelente fonte de enerxía para os tecidos periféricos, sobre todo

para o cerebro. Durante o xaxún prolongado practicamente todos os tecidos dependen da FAO para obter enerxía, pero principalmente o corazón e o músculo esquelético. Por conseguinte, a FAO é un proceso crucial, particularmente nos recentemente nados debido a que as súas reservas de glicóxeno son limitadas e dependen na súa maior parte dos ácidos graxos para conseguir enerxía [11,13].

Os defectos da oxidación dos ácidos graxos (FAOD) son un grupo de erros conxénitos do metabolismo nos cales os ácidos graxos da dieta e do tecido adiposo non poden ser empregados como fonte de enerxía polas células. O defecto pode situarse en diferentes pasos do metabolismo dos ácidos graxos, como no transporte de ácidos graxos a través da membrana plasmática, no transporte a través da membrana mitocondrial ou na β -oxidación dos ácidos graxos de cadea corta, media ou longa. A figura 5 mostra estes pasos no caso da oxidación dos ácidos graxos de cadea longa. Como a capacidade de utilización dos ácidos graxos é deficiente, vanse acumular no corpo ácidos graxos libres e compostos intermedios como o acil-CoA intermedio, alcanzando concentracións anormais que van levar a formación de dicarboxílicos ou ácidos hidrocarboxílicos, ésteres de acil-CoA e as súas correspondentes acilcarnitinas e acilglicinas. Estes defectos van cursar cunha serie de síntomas debidos á toxicidade de acumulación de metabolitos e ao fallo na conversión de ácidos graxos en enerxía para manter un subministro enerxético. A principal característica vai ser a propensión a hipoglicemias hipocetósicas cun xaxún prolongado [11,14].

Os trastornos da oxidación dos ácidos graxos de cadea larga (LC-FAOD) son un grupo de erros innatos do metabolismo, autosómicos recesivos, incluídos dentro dos FAOD. Están causados por defectos en xenes que codifican enzimas mitocondriais involucradas nese proceso metabólico. As deficiencias enzimáticas máis frecuentes son carnitina palmitoil transferasa 2 (CPT-II), acil-CoA deshidroxenasa de cadea moi longa (VLCAD), 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa (LCHAD) e proteína trifuncional mitocondrial (TFP). A deficiencia de carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-I) e carnitina acilcarnitina translocasa (CACT) son menos comúns. Estas patoloxías van cursar con afectación do fígado, músculo esquelético e corazón. A afectación hepática pode consistir en hipoglicemias hipocetósicas, esteatohepatite, hepatomegalia, disfunción hepática e incluso fallo hepático en pacientes non tratados. Con respecto ao músculo esquelético podemos encontrarnos con hipotonía, debilidade e dor muscular, intolerancia ao exercicio e con episodios agudos de rabdomiolise. Os pacientes con afectación cardíaca adoitan presentar cardiomiopatía e arritmias. Tamén poden cursar cun síndrome de Reye-like (encefalopatía rapidamente progresiva con disfunción hepática). A febre, vómitos ou xaxún poden ser eventos que provoquen complicacións severas como dano neurolóxico ou morte súbita, esta última probablemente relacionada cunha arritmia ou cunha hipoglicemia. As probas complementarias adoitan mostrar uns niveis elevados de acilcarnitinas de cadea longa no plasma. O tratamento destas patoloxías consiste en evitar o xaxún, dieta baixa en graxos de cadea longa e alta en hidratos de carbono e aceite de MCT (ácidos graxos de cadea media porque poden ser metabolizados por outros enzimas distintos dos que están

alterados nos LC-FAOD). Ademais disto, trataranse as complicacións que poidan ter e hai que dar suplementos de DHA e carnitina se hai niveis baixos [11,15,16].

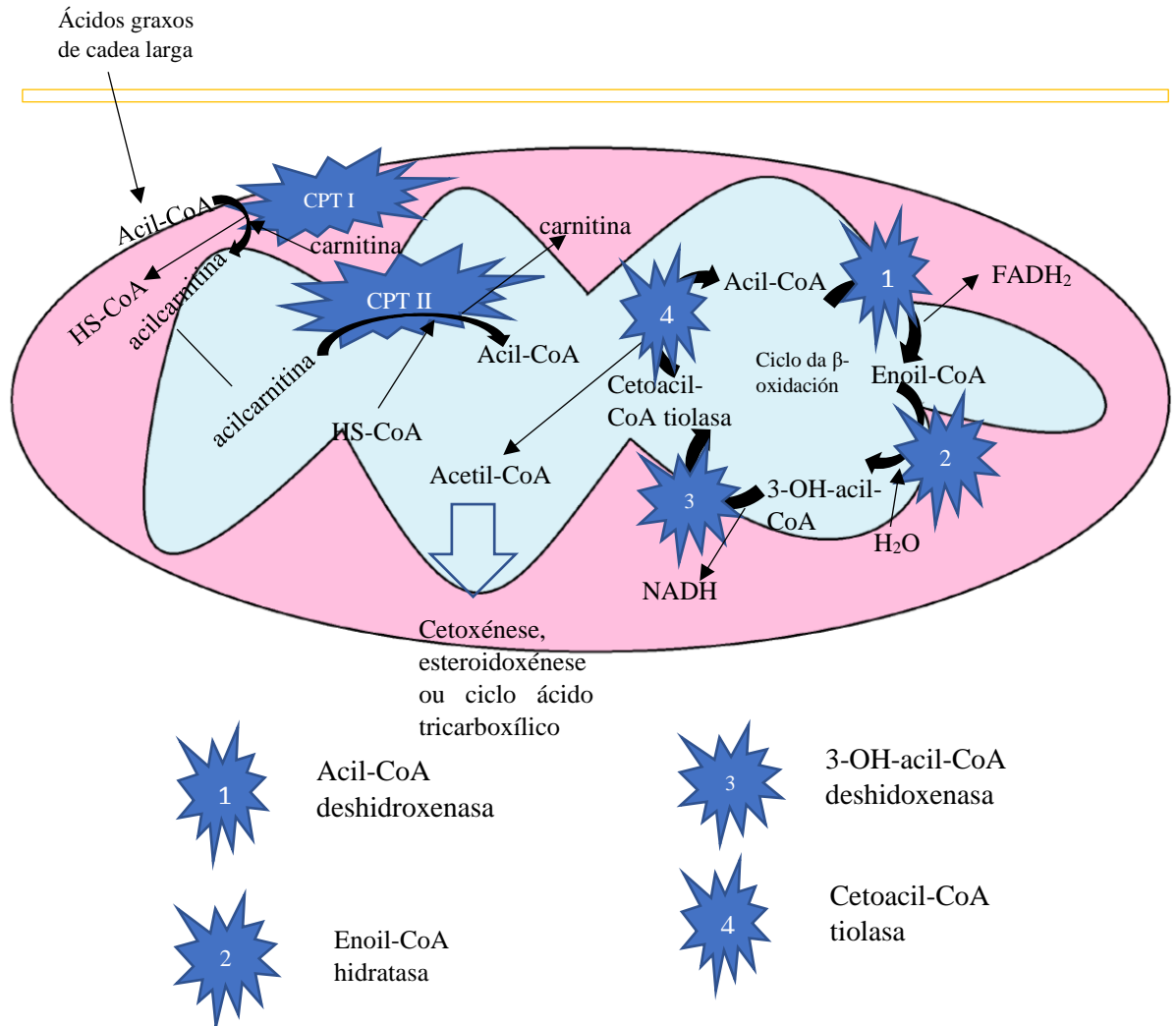


Figura 5. Esquema representativo da oxidación de ácidos graxos de cadea longa na mitocondria. Os ácidos graxos de cadea curta e media pasan directamente á matriz mitocondrial, mentres que os de cadea longa necesitan o sistema de transporte da carnitina. Unha vez na matriz mitocondrial o Acil-CoA entra no ciclo da β-oxidación e obtense NADH, FADH₂ e acetil-CoA. En cada ciclo a cadea inicial queda con dous átomos de carbonos menos e volve a iniciar o ciclo. Adaptado de Sim KG et al. [13].

1.5.1. Deficiencia da proteína trifuncional mitocondrial (TFPD) e de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa (LCHADD)

A proteína trifuncional mitocondrial (TFP) é un complexo multienzimático composto por catro subunidades α e catro subunidades β que cataliza os tres pasos finais da β -oxidación dos ácidos graxos. As subunidades α (xene *HADHA*) albergan os enzimas 2-enoil-CoA hidratasa de cadea longa (LCEH) e o 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa (LCHAD). As subunidades β (xene *HADHB*) conteñen o enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadea longa (LKAT) [17,18].

A deficiencia de TFP prodúcese cando aparece unha actividade reducida dos tres enzimas que compoñen o complexo. Isto resulta nun amplo espectro de manifestacións de diferente gravidade. A deficiencia completa da TFP é rara, sendo máis común a deficiencia illada de LCHAD [18,19].

A deficiencia illada de LCHAD prodúcese cando hai unha diminución da actividade do enzima LCHAD, cunha actividade maior do 60% dos outros dous enzimas da TFP. O dominio con actividade LCHAD está situado no extremo C da subunidade α da TFP e está codificado polo *HADHA* (2p23). A deficiencia de LCHAD está asociada coa mutación no *HADHA*, c.1528 G>C [p.E510Q], que se atopa no sitio catalítico do dominio LCHAD [17–19].

Os pacientes con LCHADD ou con TFPD non se poden distinguir a través da clínica nin da bioquímica xa que ambos cursan con aumento de 3-hidroxiacilcarnitinas de cadea longa en plasma e durante as descompensacións con excreción de ácidos dicarboxílicos nos ouriños. O diagnóstico é confirmado polo análise da mutación dos xenes (*HADHA* e *HADHB*) que codifican para as subunidades α e β do enzima. O tratamento e o manexo é igual en ambas patoloxías polo que non se precisa unha discriminación temperá [20,21].

A longo prazo, a LCHADD e a TFPD ademais de poder presentar hipoglicemia, cardiomiopatía, rabdomiolise... como calquera outro defectos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa, ten unhas complicacións características e que non son típicas doutros ECM deste grupo, como son a neuropatía periférica progresiva e sobre todo, a retinopatía [22].

Os primeiros achados oculares da retinitis pigmentosa característica da LCHADD adoitan ser áreas despigmentadas xerais ou localizadas (pigmentación retiniana visible). Isto progresa a atrofia de coroides posterior, de epitelio pigmentario da retina (EPR) e da retina. A visión está conservada ao principio da enfermidade pero segundo avanza a retinopatía, os pacientes empezan a perder a visión en cor e a visión nocturna, seguido da perda de visión central e cegueira legal. Isto débese a que se vai reducindo a función

tanto de bastóns como de conos. No electroretinograma (ERG) tamén se observa un deterioro progresivo segundo avanza a retinopatía. Ademais, pode aparecer miopía progresiva e cataratas supranucleares [23]. Concretamente, podemos clasificar os achados retinianos clasifícanse en catro etapas [24], unha das cales podemos ver na figura 6:

- Etapa 1: fondo de ollo normal ou pálido, cunha agudeza visual normal e ERG normal.
- Etapa 2: agrupamento do epitelio pigmentario da retina (EPR) no polo posterior e deterioro de ERG.
- Etapa 3: progresión a atrofia coriorretiniana.
- Etapa 4: estafiloma posterior adicional e ERG extinguido.

A patoxenia da retinitis pigmentosa non se comprende con exactitude. Os mecanismos poderían ser os efectos tóxicos da acumulación de ácidos graxos e os efectos tóxicos directos dos 3 intermediarios OH, a deficiencia enerxética ou o metabolismo afectado o ácido docosahexaenoico [24].



Figura 6. Fondo de ollo dun paciente con LCHADD na cal se observa atrofia retiniana con compoñente fibroso e a presenza dalgún quiste. Imaxe cedida pola Unidade Metabólica do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Este traballo centrase nas aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos do ciclo da urea e defecto da 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadea longa, as cales aparecen comparadas na táboa 1.

POSIBLES ACHADOS	AMINOACIDOPATÍAS	ACIDURIAS ORGÁNICAS	DEFECTOS DO CICLO DA UREA	DEFECTOS OXIDACIÓN AG
ACIDOSE METABÓLICA	Non	Si	Non	Non
ALCALOSE RESPIRATORIA	Non	Non	Si	Non
ACIDOSE LÁCTICA	Si	Si	Non	Si
HIPERAMONEMIA	Non (excepto no xarope de arce)	Non	Si	Si
HIPOGLICEMIA	Si (con cetose)	Si (con cetose)	Non	Si (sen cetose)

Táboa 1. Posibles achados nas probas analíticas dos ECM. A súa presenza permite o diagnóstico diferencial das principais patoloxías tratadas neste traballo. Adaptado de Kamboj M et al. [9].

2. XUSTIFICACIÓN E OBXECTIVOS

O conxunto de tódolos erros conxénitos do metabolismo teñen unha incidencia nada insignificante, de 1 por cada 800 ou 2500 nacementos [5]. Algunhas destas enfermidades diagnósticanse por cribado neonatal sendo posible realizar prontamente o tratamento. Van requirir unha dieta restrinxida en certos nutrientes de alto valor biolóxico, o cal pode causar deficiencias, como por exemplo do ácido docosaheptaenoico, un ácido graxo moi importante sobre todo na infancia. A pesares do diagnóstico temperá destes nenos, moitos cursan con complicacións derivadas destes trastornos, polo que estas enfermidades representan un problema grave de saúde pública.

Os coñecementos actuais suxiren un posible beneficio do DHA a diferentes niveis, como na función visual e neurocognitiva pero non son concluíntes sobre a necesidade de suplementalo.

O obxectivo deste traballo é revisar a evidencia que hai ata o momento sobre os posibles beneficios de suplementar DHA durante a infancia, xa que é un dos momentos durante os cales é clave. Avaliaranse estes efectos na función visual, na función neurocognitiva, no estado lipídico e nas concentracións plasmáticas de DHA en pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación dos ácidos graxos de cadea longa. Como obxectivo secundario está identificar a dose necesaria para conseguir os efectos positivos.

3. MÉTODOS

A realización desta revisión intentouse adaptar as pautas marcadas polas guías PRISMA [25]. A pregunta de investigación que se formulou nesta revisión foi: Suplementar DHA nas enfermidades do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa é importante para mellorar o estado dos ácidos graxos, da función visual e da función neurocognitiva distas enfermidades?

3.1. Criterios de inclusión e de exclusión

Foron seleccionados todos os estudos controlados, enmascarados ou abertos, asignados ao azar ou non, paralelos ou cruzados que fosen publicados entre o 1 de xaneiro de 1999 e o 1 de decembro de 2019 e que teñan como idioma o inglés ou castelán. Ademais, ser estudos feitos en humanos con idades comprendidas entre 0 e 18 anos (Táboa 2).

CRITERIOS PICOS	CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Participantes	Pacientes entre 0-18 anos con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de cadea longa
Intervención	Suplementación con DHA
Comparación	Enfermos, sans ou non comparación
Resultados	Estado dos ácidos graxos, función visual e cognitiva, coordinación e habilidades motoras finas e grosas
Diseño do estudo	Ensaio clínico dobre cego e asignados ao azar, ensaios clínicos abertos ou ensaios clínicos cruzados

Táboa 2. Criterios PICOS [26] para a inclusión de estudos para responder a pregunta de investigación formulada.

3.2. Tipo de intervención

Seleccionáronse todos os estudos nos que se administrou DHA nas enfermidades do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa, independentemente da cantidade suplementada, da vía de administración e do tempo que se mantivo dito suplemento.

3.3. Estratexia de busca bibliográfica

A busca bibliográfica levouse a cabo na base de datos PubMed usando termos MeSH para elo.

No caso dos trastornos do metabolismo dos aminoácidos, usouse a combinación dos seguintes termos MeSH:

- “Docosahexaenoic Acids” AND “Amino Acid Metabolism, Inborn Errors”
- “Fatty Acids, Omega-3” AND “Amino Acid Metabolism, Inborn Errors”
- “Fatty Acids, Unsaturated” AND “Amino Acid Metabolism, Inborn Errors”
- “Fatty Acids, Unsaturated” AND “Phenylalanine Hydroxylase”
- “Docosahexaenoic Acids” AND “Metabolism, Inborn Errors”

Nesta busca aplicáronse os seguintes filtros: artigos con resumo, publicados dende o 01/01/1999 ata o 01/12/2019, estudos realizados en humanos entre 0 e 18 anos e artigos escritos en inglés ou castelán.

No referente aos defectos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa, a combinación de termos MeSH foi a seguinte:

- “Docosahexaenoic Acids” AND “Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase”
- “Deficiency Diseases” AND “Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase”
- “Fatty Acids” AND “3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases”

Ademais disto, tamén se usou a busca de “Fatty Acid Oxidation Disorders” xunto co termo MeSH “Docosahexaenoic Acids”.

Os filtros usados neste caso foron: publicacións entre o 01/01/1999 ata o 01/12/2019, estudos feitos en humanos entre os 0-18 anos e artigos escritos en inglés ou castelán.

3.4. Selección de estudos

A busca bibliográfica detallada paso a paso aparece reflectida nas figuras 7 e 8. Na busca inicial obtivéronse 1436 artigos e tras aplicar os filtros de busca mencionados anteriormente, resultaron 187 artigos dos cales 55 estaban duplicados. Dos 132 artigos candidatos a ser seleccionados para avaliar integramente, seleccionáronse 46 e finalmente foron escollidos 10 estudos para incluír na revisión [23,27–35]. Dos 10 artigos, 2 tratan sobre defectos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa [23,27] e 8 sobre defectos do metabolismo dos aminoácidos [28–35].

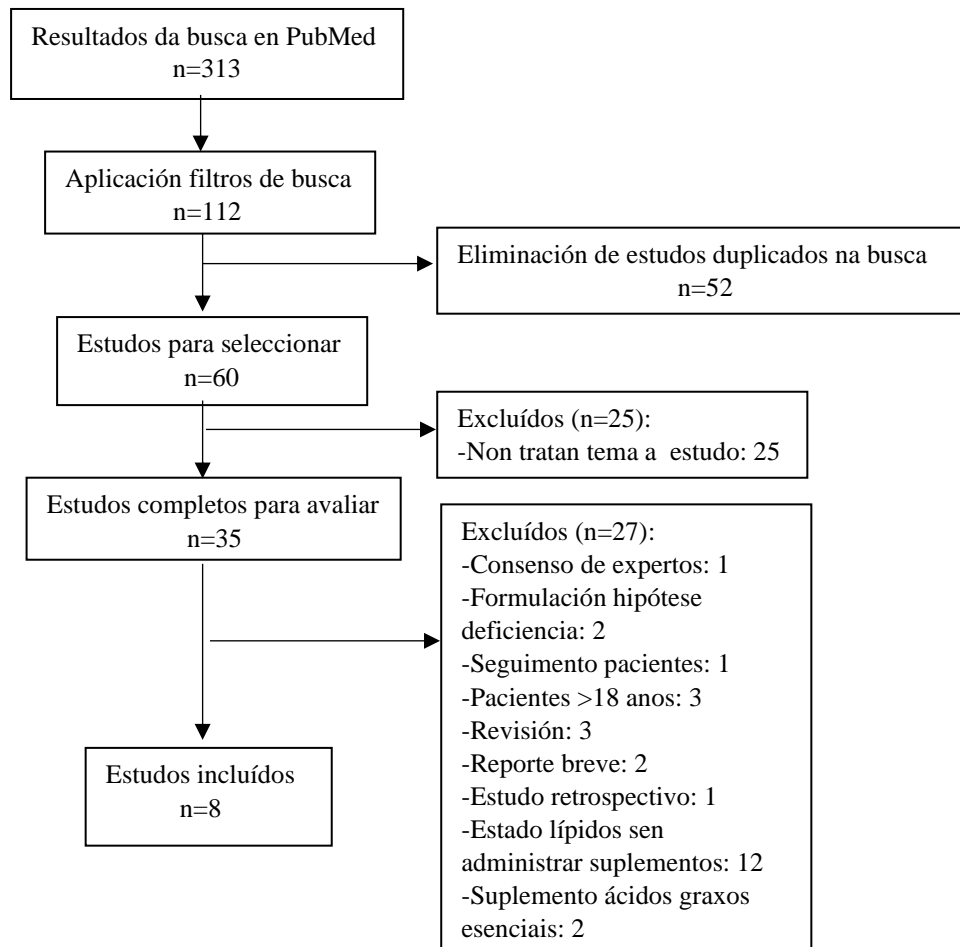


Figura 7. Diagrama de fluxo para representar a busca bibliográfica sobre os defectos do metabolismo dos aminoácidos.

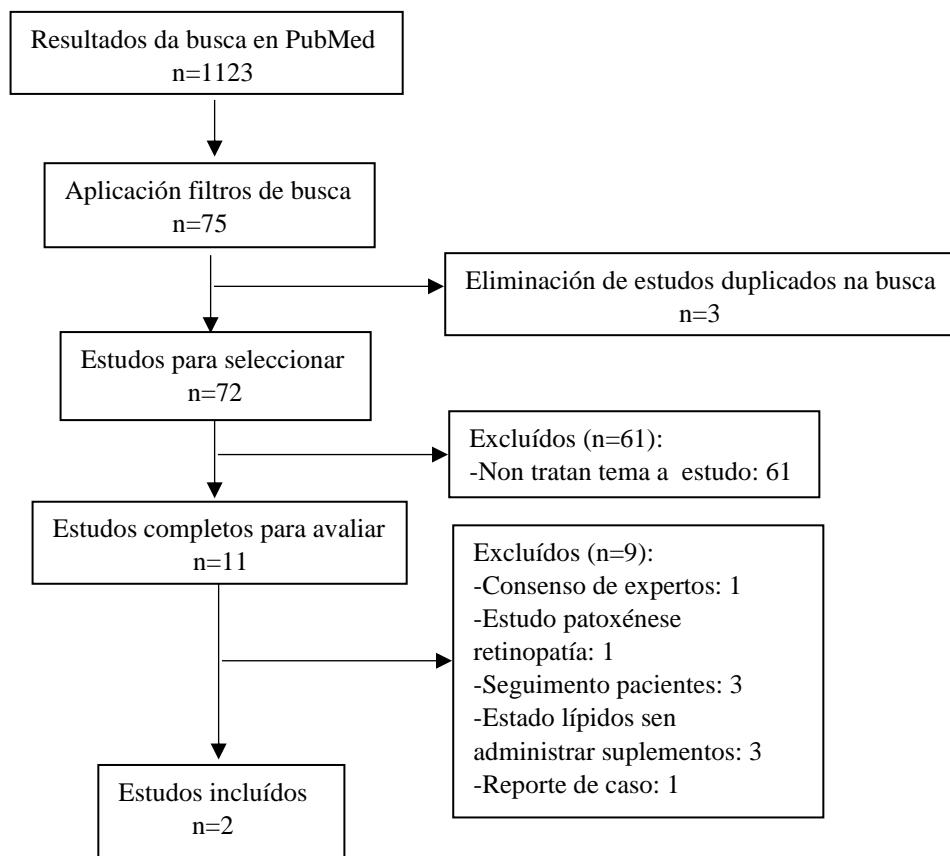


Figura 8. Diagrama de fluxo para representar a busca bibliográfica sobre os defectos da β -oxidación de ácidos graxos cadea longa, concretamente LCHADD e TFPD.

3.5. Recollida de datos

Os datos extraídos dos artigos seleccionados foron: ano de publicación, tipo de estudo, número de participantes, idade dos mesmos, dose de ácido docosahexaenoico e duración da súa administración, resultados obtidos da comparación do estado das distintas variables a medir antes e despois da intervención e conclusións dos autores.

3.6. Medición dos resultados

O nivel dos ácidos graxos foi medido en plasma e na membrana eritrocitaria, usándose valores en porcentaxe, mg/d, mg/L, $\mu\text{g/dL}$ ou $\mu\text{mol/L}$.

A función visual valorouse cos potenciais evocados visuais (VEP) e, especificamente, alteracións na onda P100 e latencias no pico P1 usando ms como unidades.

A función neurocognitiva avaliouse con escalas como a escala Bayley de desenvolvemento infantil e o test de matrices progresivas de Raven (RPM). Para a coordinación e as habilidades motoras usouse Escala Motometric Rostock Oseretzky by Kurth.

3.7. Avaliación do risco de nesgo

Os artigos foron analizados individualmente para detectar o risco de nesgo, o cal foi clasificado en baixo risco, risco pouco claro ou alto risco segundo correspondera. Foi avaliado en cada artigo a xeración de secuencia aleatoria (nesgo de selección), a ocultación da asignación (nesgo de selección), cegamento de participantes e persoal (nesgo de rendemento), cegamento da avaliación dos resultados (nesgo de detección), datos de resultados incompletos (nesgo de atracción), informe selectivo (nesgo de informe) e outras posibles formas de nesgo.

Ademais, realizouse unha matriz de resultados para avaliar o risco de nesgo de informe, sendo os resultados reportados parcialmente avaliados en función do sistema de clasificación ORBIT [36].

4. RESULTADOS

As táboas 3, 4, 5 e 6 recollen os resultados dos efectos tras suplementar DHA nos pacientes con trastornos do metabolismo intermediario que se investigaron nos artigos seleccionados [23,27–35]. A suma dos participantes dos estudos incluídos nesta revisión é de 416. Destes, 253 reciben suplemento de DHA, 47 son controis enfermos e 116 son controis sans. Dos dez artigos seleccionados, sete tratan sobre fenilcetonuria (PKU) [28–30,32–35], o que representa un 70%; un sobre acidemia metilmalónica [31], que correspondería ao 10% e dous sobre LCHADD ou TFPD [23,27], o 20%. De todos os estudos, tres teñen un grupo control san [30,31,33], cinco teñen un grupo control con enfermos da mesma patoloxía estudada [28,29,32,34,35] e dous deles non teñen grupo control [23,27].

A duración do suplemento de DHA foi de 3 meses en tres artigos [30,31,33], de 6 meses nun dos estudos [35], de 12 meses en cinco deles [27–29,32,34] e maior dun ano no restante [23]. O rango de dose que se administrou varía entre 0.1 mg e 25 mg de DHA/kg/día nos estudos referentes aos trastornos do metabolismo de aminoácidos [28–35] e 65 ou 130 mg de DHA/día no caso dos trastornos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa [23,27].

4.1. Efectos nos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA tras suplementar DHA

Os niveis de DHA tras a súa administración foron valorados por nove artigos [23,27–29,31–35], sendo o total de pacientes que recibiu suplemento de DHA e foron avaliados desta variable 217, tal e como amosa a táboa 3. Seis dos estudos usaron como medida os niveis plasmáticos [23,27,31,33–35], dous os niveis na membrana eritrocitaria [28,32] e un mediu tanto os niveis plasmáticos como os eritrocitarios [29].

A táboa mostra que en cinco dos ensaios clínicos (EC) se observou un aumento significativo dos niveis de ácido docosahexaenoico [23,28,31,33,35]. No estudo que mediron os niveis plasmáticos e na membrana eritrocitaria [29] reportouse un aumento significativo dos niveis plasmáticos pero non se observaron diferencias significativas nos niveis eritrocitarios comparado co grupo control. A dose de suplemento administrada neste estudo [29] é igual á administrada no outro EC que mediu os niveis eritrocitarios de DHA e no cal si que aumentaron significativamente [28]. Dous dos ensaios foron realizados en pacientes durante os primeiros meses de vida e neles viuse unha diminución significativamente menor dos niveis de DHA que no grupo control [32,34]. No último dos EC observouse un aumento dos niveis de DHA nos 4 pacientes seguidos tras suplementalo [27].

4.2. Efectos no estado dos lípidos tras suplementar DHA

O estado dos lípidos tras suplementar ácido docosahexaenoico recolleuse na táboa 4 e determinouse en tres [29,31,35] dos dez artigos seleccionados, con un total de 133 pacientes que recibiron suplemento. Valorouse os niveis plasmáticos de triglicéridos, colesterol total e HDL nos tres estudos e o LDL só en dous deles [29,35].

Só un estudo [31] reportou unha diminución significativa dos niveis de triglicéridos, sen observarse diferencias significativas no resto de parámetros. Os outros dous artigos [29,35] non amosaron diferencias en ningunha das variables analizadas.

A dose de DHA recibida polos pacientes foi maior no caso do estudo no que se observaron diferencias para os triglicéridos [31], sendo menor nos outros dous EC [29,35], tal e como se pode ver na táboa 4.

Estudo	Número de participantes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resultados	Resultados ²	Conclusiones
Harding et al. (1999) [27]	4 p. LCHADD	11 meses-15 anos	<20kg 65 mg DHA/día ≥ 20 kg 130 mg DHA/día	EC controlado e non aleatorizado 12 meses	Niveis plasmáticos de DHA (µg/ml)	*9.9 µg/ml → 64 µg/ml 38 µg/ml → 64.1 µg/ml 29.6 µg/ml → 56 µg/ml 23.4 µg/ml → 58.7 µg/ml	Aumento dos niveis plasmáticos de DHA
Agostoni et al. (2000) [28]	20 p. PKU (10 por grupo)	GI: 10.7 ± 2.4 anos; GC: 10.5 ± 2.8 anos	1 cápsula (contén 40 mg DHA, 8%) por cada 4 kg de peso	EC controlado e aleatorizado 12 meses	Niveis DHA na membrana eritrocitaria (% en peso)	Fosfatidilcolina eritrocitaria (DHA): GI: 0.4 ± 0.2 → 0.9 ± 0.3; GC: 0.4 ± 0.1 → 0.4 ± 0.2 Fosfatidiletanolamina eritrocitaria (DHA): GI: 2.2 ± 1.0 → 3.7 ± 1.7; GC: 1.8 ± 0.7 → 1.3 ± 0.9	Aumento significativo dos niveis eritrocitarios de DHA
Agostoni et al. (2001) [29]	20 p. PKU (10 por grupo)	GI: 10 ± 7 anos; GC: 10 ± 5 anos	1 cápsula (contén 40 mg DHA, 8%) por cada 4kg de peso	EC controlado e aleatorizado 12 meses	Niveis DHA plasmáticos e eritrocitarios (% en peso)	DHA plasmático: GI: 1.6 ± 0.3 → 3.1 ± 1.6; GC: 1.8 ± 0.5 → 1.6 ± 0.4 DHA eritrocitario: GI: 1.3 ± 0.6 → 2.8 ± 1.5; GC: 1.1 ± 0.5 → 1.5 ± 0.5	Aumento significativo dos niveis plasmáticos de DHA pero non hai diferencias no DHA eritrocitario.
Gillingham et al. (2005) [23]	14 p. LCHADD ou TFPD	1-10 anos	<20 kg 65 mg DHA/día ≥ 20 kg 130 mg DHA/día	EC controlado e non aleatorizado 2-5 anos	Niveis plasmáticos de DHA (µmol/L)	Non datos. p=0.007	Aumento significativo dos niveis plasmáticos de DHA

DHA: ácido docosahexaenoico, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, LCHADD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria, TFPD: deficiencia proteína trifuncional mitocondrial. ¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexistre o artigo correspondente. ²Os valores represéntase como media ± DS, tal e como expresa o artigo correspondente. (*neste caso os valores correspóndense aos resultados obtidos en cada participante). Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 3 (continúa). Efecto de suplementar DHA nos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA en 217 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

Estudo	Número de participantes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resultados	Resultados ²	Conclusiones
Aldámiz-Echevarría et al. (2006) [31]	60 (4 p. acidemia metilmalónica e 56 nenos sans como CS)	GI e GC: 9-16 anos; CS: 10 ± 2.7 anos	25 mg DHA/kg/ día	EC controlado, cruzado e aleatorizado 3 meses	Niveis plasmáticos de DHA (% en peso)	GI: 2.44 (1.74-3.16) → 5.14 (2.72-7.94); GC: 2.77 (0.87-4.57) → 1.89 (1.12-2.31); CS: 2.50 (1.36-4.72)	Aumento significativos dos niveis plasmáticos de DHA
Agostoni et al. (2006) [32]	39 p. PKU (18 como GC)	20 ± 6.9 semanas	0.3 g DHA/ 100 g de AG (fórmula infantil)	EC controlado e aleatorizado Suplementar ata que cumpran 1 ano	Niveis de DHA na membrana eritrocitaria	Porcentaxe de cambio dende o inicio ata o ano de vida: GI 22%; GC 64%	Diminución significativamente menor dos niveis eritrocitarios de DHA tras suplementar
Beblo et al. (2007) [33]	66 (36 p. PKU e 30 nenos sans como CS)	GI: 6.3 ± 0.6 anos; CS: 6.6 ± 0.5 anos	15 mg DHA/kg/día	EC controlado e non aleatorizado 3 meses	Niveis plasmáticos de DHA (% en peso)	GI: 2.37 ± 0.1 → 7.05 ± 0.24; CS: 2.62 ± 0.99 *	Aumento significativo dos niveis plasmáticos de DHA
Koletzko et al. (2007) [34]	18 p. PKU (9 como GC)	GI: 2.1 ± 0.9 semanas; GC: 2.0 ± 0.4 semanas	0.23 g DHA/100g AG ou 0.27 g DHA/100 g AG (unha ou outra en función de presenza ou ausencia de LM)	EC controlado e aleatorizado 12 meses	Niveis plasmáticos de DHA (% en peso)	GI: 4.02 ± 0.36 → 3.08 ± 0.10; GC: 4.62 ± 0.46 → 1.52 ± 0.19	Diminución significativamente menor dos niveis plasmáticos de DHA tras suplementar
Demmelmair et al. (2018) [35]	109 p. PKU	5-13 anos	0-7 mg DHA/kg/día 3 grupos para avaliar: G1: 0-1.8 mg/kg/día; G2: 1.9-7 mg/kg/día; GC: 0 mg	EC controlado e aleatorizado 6 meses	Cambios nos niveis plasmáticos de DHA (mg/L)	G1: 5.1 ± 10.3; G2: 19.5 ± 13.6; GC: 0.0 ± 9.1	Aumento significativo dos niveis plasmáticos de DHA

AG: ácidos graxos, CS: controis sans, DHA: ácido docosahexaenoico, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, G1: grupo 1, G2: grupo 2, LM: lactación materna, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria. ¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexiste o artigo correspondente. ²Os valores represéntase como media (rango) ou media ± DS, tal e como exprese o artigo correspondente. (* neste caso os valores represéntanse como media ± SEM). Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 3 (continuación). Efecto de suplementar DHA nos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA en 217 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

Estudo	Número de participantes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resultados	Resultados ²	Conclusiones
Agostoni et al. (2001) [29]	20 p. PKU (10 por grupo)	GI: 10 ± 7 anos; GC: 10 ± 5 anos	1 cápsula (contén 40 mg DHA, 8%) por cada 4kg de peso	EC controlado e aleatorizado 12 meses	Niveis plasmáticos de TG, CT, HDL e LDL (mg/dL)	TG: GI: 87.2 ± 40.8 → 82.0 ± 33.5; GC: 130.8 ± 101.1 → 122.4 ± 77.7 CT: GI: 149.9 ± 29.27 → 162.9 ± 21.5; GC: 136.3 ± 25.9 → 139.3 ± 26.5 HDL: GI: 48.2 ± 10.8 → 53.4 ± 9.2; GC: 43.9 ± 9.4 → 43.5 ± 7.1 LDL: GI: 84.3 ± 21.2 → 93.1 ± 21.7; GC: 66.2 ± 20.4 → 71.3 ± 17.3	Non diferencias significativas
Aldámiz-Echevarría et al. (2006) [31]	60 (4 p. acidemia metilmalónica e 56 nenos sans como CS)	GI e GC: 9-16 anos; CS: 10 ± 2.7 anos	25 mg DHA/kg/día	EC controlado, cruzado e aleatorizado 3 meses	Niveis plasmáticos de TG, CT e HDL (mg/dL)	TG: GI: 148 (60-246) → 97.8 (39-132); GC: 138 (100-196) → 185.2 (111-251) CT: GI: 144.7 (111-189) → 132.3 (115-151); GC: 146.5 (115-184) → 136.5 (112-169) HDL: GI: 48.5 (30-73) → 58 (35-98); GC: 51.3 (35-63) → 45.5 (33-60)	Diminución significativa dos niveis de TG. Non diferencias significativas no CT e HDL.
Demmelair et al. (2018) [35]	109 p. PKU	5-13 anos	0-7 mg DHA/kg/día 3 grupos para avaliar: G1: 0-1.8 mg/kg/día; G2: 1.9-7 mg/kg/día; GC: 0 mg	EC controlado e aleatorizado 6 meses	Cambios nos niveis plasmáticos de TG, CT, HDL e LDL (mmol/L)	TG: G1: 0.0 ± 0.5; G2: 0.1 ± 0.5; GC: -0.1 ± 0.7 CT: G1: 0.0 ± 0.5; G2: 0.1 ± 0.5; GC: -0.1 ± 0.6 HDL: G1: 0.0 ± 0.3; G2: 0.0 ± 0.2; GC: 0.0 ± 0.3 LDL: G1: 0.2 ± 0.5; G2: -0.1 ± 0.5; GC: -0.3 ± 1.2	Non diferencias significativas

CT: colesterol total, CS: controis sans, DHA: ácido docosahexaenoico, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, G1: grupo 1, G2: grupo 2, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria, TG: triglicéridos. ¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexistre o artigo correspondente. ² Os valores represéntase como media (rango) ou media ± DS, tal e como exprese o artigo correspondente. Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 4. Efecto de suplementar DHA nos estado dos lípidos plasmáticos (TG, CT, HDL, LDL) en 123 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

4.3. Efectos na función visual tras suplementar DHA

A función visual estudouse en seis artigos [23,27,28,30,32,35] amosados na táboa 5, sendo 194 o número de pacientes que recibiu suplemento de DHA. Dous EC valoraron a resposta de barrido dos potenciais corticais evocados visuais (VEP) [23,27] e os restantes baseáronse nos cambios na latencia da onda P100 (patrón de inversión VEP). Un dos estudos [32], ademais de medir os cambios na latencia onda P100 tamén valorou o pico P1 (Flash VEP).

Un dos estudos [27] que valorou a resposta de barrido dos VEP reportou a melloría da resposta en tres dos catro pacientes valorados. No outro [23] observouse un aumento significativo na resposta dos VEP os dous primeiros anos de administración de DHA, vendo unha tendencia a unha correlación entre a agudeza visual no VEP e a concentración plasmática de ácido docosahexaenoico. Ambos os dous ensaios non tiñan un grupo control.

Dentro dos EC que valoraron os cambios na latencia da onda P100 [28,30,32,35], dous mostraron un descenso significativo da latencia, un deles [30] na estimulación en 5' e 15' e o outro [28] na estimulación en 15' e 2Hz-1J. Os dous restantes [32,35] non atoparon diferencias significativas sendo a dose de ácido docosahexaenoico administrada nestes ensaios clínicos menor. O estudo que valorou a latencia da onda P100 e o pico P1 [32] non amosou diferencias no referente á latencia da onda P100, tal e como se dixo antes, nin tampouco na valoración do pico P1.

Estudo	Número de participa-tes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resulta-dos	Resultados ²	Conclusións
Harding et al. (1999) [27]	4 p. LCHADD	11 meses-15 anos	<20kg 65 mg DHA/día ≥ 20 kg 130 mg DHA/día	EC controlado e non aleatorizado 12 meses	Resposta de barrido dos VEP	*15 ciclos/grado → 20 ciclos/grado 25 ciclos/grado → 30 ciclos/grado 21.9 ciclos/grado → 19.4 ciclos/grado 7 ciclos/grado → 22 ciclos/grado	Aumento da resposta en 3 de 4 pacientes
Agostoni et al. (2000) [28]	20 p. PKU (10 por grupo)	GI: 10.7 ± 2.4 anos; GC: 10.5 ± 2.8 anos	1 cápsula (contén 40 mg DHA, 8%) por cada 4 kg de peso	EC controlado e aleatorizado 12 meses	Cambios na latencia da onda P100 (ms)	Patrón de inversión: (60')- GI: 106 ± 3 → 104 ± 4; GC: 109 ± 6 → 109 ± 9. (15')- GI: 113 ± 8 → 107 ± 6; GC: 116 ± 8 → 118 ± 11 Flash: (1Hz-2J)- GI: 122 ± 9 → 113 ± 10; GC: 123 ± 8 → 114 ± 8. (2Hz-1J)- GI: 121 ± 11 → 111 ± 12; GC: 124 ± 11 → 121 ± 8	Descenso significativo latencia P100 en 15' no patrón de inversión e en 2Hz-1J no flash
Beblo et al. (2001) [30]	66 (36 p. PKU e 30 nenos sans como CS)	GI: 6.3 ± 0.6 CS: 6.6 ± 0.5	15 mg DHA/kg/día	EC controlado e non aleatorizado 3 meses	Cambios na latencia da onda P100 (ms)	**GI: (5')-133.0 ± 1.4 → 129.4 ± 1.2; (10')-119.6 ± 1.2 → 118.2 ± 1.4; (15')- 117.7 ± 1.4 → 116.5 ± 1.4; (30')- 112.3 ± 1.0 → 111.4 ± 1.3 **CS: (5')- 126.7 ± 3.0 → 127.5 ± 2.2; (10')- 117.8 ± 1.7 → 118.2 ± 1.6; (15')- 113.2 ± 1.7 → 114.0 ± 1.8; (30')- 109.8 ± 1.9 → 109.4 ± 1.7	Descenso significativo na latencia da onda P100 en 5' e 15'

CS: controis sans, DHA: ácido docosahexaenoico, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, LCHADD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria, VEP: potenciais corticais evocados visuais ¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexistre o artigo correspondente. ² Os valores represéntase como media ± DS, tal e como expresa o artigo correspondente. (* neste caso os valores correspóndense aos resultados obtidos en cada participante; ** neste caso os valores represéntanse como media ± SEM). Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 5 (continúa). Efecto de suplementar DHA na función visual en 194 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

Estudo	Número de participantes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resultados	Resultados ²	Conclusións
Gillingham et al. (2005) [23]	14 p. LCHADD ou TFPD	1-10 anos	<20 kg 65 mg DHA/día ≥ 20 kg 130 mg DHA/día	EC controlado e non aleatorizado 2-5 anos	Resposta de barrido dos VEP	Non datos. p=0.051 R ² = 0.310, p= 0.075	Aumento significativo no VEP os dous primeiros anos cos suplementos de DHA. Tendencia a unha correlación entre a AV no VEP e a concentración plasmática de DHA.
Agostoni et al. (2006) [32]	39 p. PKU (18 como GC)	20 ± 6.9 semanas	0.3 g DHA/ 100 g de AG (fórmula infantil)	EC controlado e aleatorizado Suplementar ata que cumpran 1 ano	Latencia (en ms) da onda P100 (para patrón de inversión) e pico P1 (para flash)	Patrón de inversión: GI: 211 ± 46 → 120 ± 24; GC: 201 ± 30 → 107 ± 8 Flash: GI: 204 ± 47 → 108 ± 15; GC: 192 ± 42 → 115 ± 24	Non diferencias significativas
Demmelmair et al. (2018) [35]	109 p. PKU	5-13 anos	0-7 mg DHA/kg/día 3 grupos para avaliar: G1: 0-1.8 mg/kg/día; G2: 1.9-7 mg/kg/día; GC: 0 mg	EC controlado e aleatorizado 6 meses	Cambios na latencia onda P100 (ms)	Patrón de inversión, 15': G1: 0.5 ± 8.7; G2: -0.6 ± 4.7; GC: 1.3 ± 3.5	Non diferencias significativas

AG: ácidos graxos, AV: agudeza visual, DHA: ácido docosahexaenoico, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, G1: grupo 1, G2: grupo 2, LCHADD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidroxenasa, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria, VEP: potenciais corticais evocados visuais ¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexistre o artigo correspondente. ² Os valores represéntase como media ± DS, tal e como expresa o artigo correspondente. Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 5 (continuación). Efecto de suplementar DHA na función visual en 194 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

4.4. Efectos na función neurocognitiva tras suplementar DHA

A función neurocognitiva avaliou-se en tres dos artigos [32,33,35], sendo un total de 154 a suma dos pacientes que recibiron o suplemento de ácido docosahexaenoico, como se recolle na táboa 6.

A función motora foi avaliada en todos os ensaios pero a función cognitiva só en dous deles [32,35]. Dous estudos [33,35] usaron a Escala Motométrica Rostock Osteretzky by Kurth (ROS) para valorar a función motora mentres que o restante [32] usou a Escala Bayley de desenvolvemento infantil. A función cognitiva avaliou-se con escalas diferentes en función do EC, un [32] usou a Escala Bayley de desenvolvemento infantil e o outro [35] avaliou a través do Test de Matrices Progresivas de Raven (RPM). En todos os ensaios houbo un grupo control que non se suplementou con DHA, en dous deles [32,35] foi de persoas coa mesma patoloxía e nun [33] foi de persoas sans.

Un dos ensaios clínicos reportou unha melloría significativa no desenvolvemento motor [33] mentres que nos restantes [32,35] non se observaron diferencias significativas. Na función cognitiva non houbo diferencias significativas en ningún dos dous EC [32,35] que as avaliaron.

A dose de ácido docosahexaenoico administrado foi maior no estudo que mostrou diferencias significativas [33] que nos outros dous [32,35], tal e como amosa a táboa 6.

Estudo	Número de participantes	Idade ¹	Intervención	Tipo e duración intervención	Medición resultados	Resultados ²	Conclusións
Agostoni et al. (2006) [32]	39 p. PKU (18 como GC)	20 ± 6.9 semanas	0.3 g DHA/ 100 g de AG (fórmula infantil)	EC controlado e aleatorizado Suplementar ata que cumpran 1 ano	Desenvolvemento mental e DP coa escala Bayley de desenvolvemento infantil	DM: GI: 94.38 ± 11.11 → 92.67 ± 16.02; GC: 97.39 ± 11.21 → 93.19 ± 16.60 DP: GI: 90 ± 12.16 → 92 ± 13.32; GC: 93.73 ± 12.15 → 97.69 ± 15.57	Non diferencias significativas
Beblo et al. (2007) [33]	46 (24 p. PKU e 22 nenos sans como CS)	GI: 6.3 ± 0.6 anos; CS: 6.6 ± 0.5 anos	15 mg DHA/kg/día	EC controlado e non aleatorizado 3 meses	Cambios no índice de DM medido coa Escala Motometric Rostock Oseretzky by Kurth (ROS)	MQ: GI: 107 ± 3.25 → 115 ± 3.54; CS: 116 ± 3.96 → 115 ± 5.16 * C-Score: GI: 33.0 ± 1.3 → 36.2 ± 1.4; CS: 36.8 ± 1.6 → 36.2 ± 2.2 *	Melloría significativa no desenvolvemento motor en xeral
Demmelmair et al. (2018) [35]	109 p. PKU	5-13 anos	0-7 mg DHA/kg/día 3 grupos para avaliar: G1: 0-1.8 mg/kg/día; G2: 1.9-7 mg/kg/día; GC: 0 mg	EC controlado e aleatorizado 6 meses	Cambios no rendemento cognitivo medido co test de matrices progresivas de Raven (RPM) e cambios nas habilidades motoras medido coa Escala Motometric Rostock Oseretzky	RPM: G1: 2.2 ± 15.8; G2: 1.6 ± 13.8; GC: 9.5 ± 13.5 Escala Rostock-Oseretzky: G1: 4.2 ± 6.3; G2: 0.8 ± 9.1; GC: 2.9 ± 7.0	Non diferencias significativas

AG: ácidos graxos, CS: controis sans, C-Score: suma das distintas puntuacións dos subtests da Escala Motometric Rostock Oseretzky, DHA: ácido docosaheaxaenoico, DM: desenvolvemento motor, DP: desenvolvemento psicomotor, EC: ensaio clínico, GC: grupo control, GI: grupo intervención, G1: grupo 1, G2: grupo 2, MQ: índice de desenvolvemento motor, N^o: número, p.: pacientes, PKU: fenilcetonuria, RPM: Test de Matrices Progresivas de Raven.¹ Os valores están representados como o rango de idade ou media ± DS, tal e como rexistre o artigo correspondente. ² Os valores represéntase como media ± DS, tal e como expresa o artigo correspondente. (* neste caso os valores represéntanse como media ± SEM). Cando hai presenza de dous resultados é porque se expresan valores previos á administración DHA → valores tras suplementar.

Táboa 6. Efecto de suplementar DHA na función neurocognitiva en 154 pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β-oxidación de ácidos graxos de cadea longa.

4.5. Avaliación do risco de nesgo

Na figura 9 e 10 pódese observar a avaliación do risco de nesgo individualizada por cada artigo e de todos os artigos conxuntamente. En función do tipo de nesgo avaliado, a porcentaxe de estudos que tiveron un baixo risco do mesmo foi: nesgo de selección un 30% na xeración de secuencia aleatoria e outro 30% na ocultación da asignación; no nesgo de rendemento 40%; no nesgo de detección un 40%; no nesgo de atracción un 70% e un 30% para outros tipos de nesgo. No nesgo de informe, a porcentaxe do baixo risco de nesgo foi 0.

No caso de risco pouco claro a porcentaxe no nesgo de selección foi dun 30% na xeración de secuencia aleatoria e dun 70% na ocultación da asignación. A principal causa de ser avaliado como risco pouco claro foi que non se explicou como se levou a cabo a aleatorización nin se se realizou a ocultación e, en caso de facela, como se realizou. Un 40% dos estudos foron valorados cun risco pouco claro de nesgo de rendemento, sendo a principal causa desta avaliación que non se explicou claramente se había cegamento dos participantes e do persoal. O risco pouco claro de nesgo de detección estimouse no 60% dos estudos, sendo a principal causa que non se fixo referencia á presenza ou non de cegamento na avaliación dos resultados. No referente ao nesgo de atracción foi dun 20% debido principalmente a que non se informou sobre as perdas ou a información aportada foi escasa. A valoración como risco pouco claro de nesgo de informe asignouse no 80% dos estudos, debido fundamentalmente a que sen o protocolo de ensaio non está claro se todo o mencionado nos métodos foi mencionado nos resultados, xa que pode que se mediran outras variables que non foron informadas, aínda que isto é pouco probable. Non houbo risco pouco claro doutros tipos de nesgo.

O risco alto de nesgo de selección está nun 40% dos estudos, todo atribuído á xeración de secuencia aleatoria xa que ningún dos estudos se clasificou como risco alto no referente á ocultación da asignación. A principal razón para esta clasificación foi que os estudos non estaban aleatorizados. Un 20% dos estudos avaliáronse como risco alto de nesgo de rendemento xa que non houbo cegamento dos participantes e do persoal. Porén, ningún estudo tivo un alto risco de nesgo de detección. O alto risco de nesgo de atracción valorouse no 10% dos estudos, sendo o motivo que non se explicou o motivo das perdas. Un 20% dos estudos determinouse que tiña un risco alto de nesgo de informe, cuxo motivo foi que os datos foron informados como figuras ou que os datos non foron analizados estatisticamente. No 70% dos estudos considerouse risco alto doutros tipos de nesgo debido fundamentalmente a que non tiñan un grupo control de enfermos coa mesma patoloxía, a que se trataba de estudos multicéntricos que non tiñan un protocolo ben estandarizado ou ambas.

Na táboa 7 aparece reflexada unha matriz de resultados que permite mostrar dunha maneira clara os resultados que se informan en cada estudo incluído na revisión. Os

resultados pode que estean completamente ou parcialmente reportados, que as variables non foran medidas ou que non estea claro se os resultados foron ou non medidos. Naqueles artigos nos que o resultado apareza informado parcialmente ou non quede claro se se mediou ou non, avalíase o risco de nesgo de informe de resultados segundo o sistema de clasificación ORBIT (nesgo de informe de resultados en ensaios clínicos).

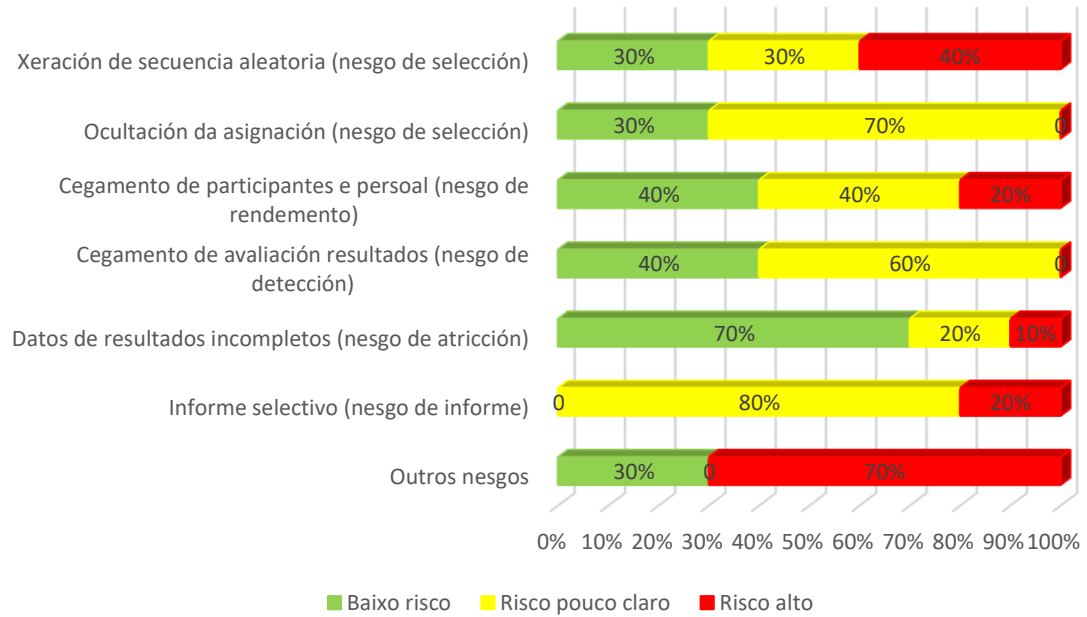


Figura 9. Gráfico do risco de nesgo. Clasificación dos estudos en función do risco de nesgo presentado como porcentaxes.

	Xeración de secuencia aleatoria (nesgo de selección)	Ocultación da asignación (nesgo de selección)	Cegamento de participantes e persoal (nesgo de rendemento)	Cegamento da avaliación resultados (nesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (nesgo de atracción)	Informe selectivo (nesgo de informe)	Outros nesgos
Harding et al. (1999) [27]	+	?	+	?	+	+	+
Agostoni et al. (2000) [28]	?	?	?	?	-	?	-
Agostoni et al. (2001) [29]	?	?	?	?	-	?	-
Beblo et al. (2001) [30]	+	?	?	-	-	?	+
Gillingham et al. (2005) [23]	+	?	+	?	?	+	+
Aldámiz-Echevarría et al. (2006) [31]	-	-	-	?	?	?	+
Agostoni et al. (2006)[32]	-	-	-	-	-	?	+
Beblo et al. (2006) [33]	+	?	?	-	-	?	+
Koletzko et al. (2007) [34]	?	?	-	?	-	?	-
Demmelmair et al. (2018) [35]	-	-	-	-	-	?	+

Cor verde e símbolo -: baixo risco; cor amarelo e símbolo ?: risco pouco claro e cor vermello e símbolo +: alto risco.

Figura 10. Resumo de cada tipo de nesgo para cada estudo incluído na revisión.

ESTUDIO	Resultados principais				Outros resultados	
	Niveis plasmáticos ou eritrocitarios DHA	Estado lipídico	Función visual	Función neurocognitiva	Relación entre niveis DHA e resultados avaliados	Efectos secundarios administración DHA
Harding et al. (1999) [27]	Parcial (F)	Non medido	Parcial (F)	Non medido	? (H)	Parcial (Q)
Agostoni et al. (2000) [28]	Completo	? (H)	Completo	Non medido	Completo	? (U)
Agostoni et al. (2001) [29]	Completo	Completo	Non medido	Non medido	? (H)	? (U)
Beblo et al. (2001) [30]	? (F)	? (H)	Completo	Non medido	? (H)	Parcial (Q)
Gillingham et al. (2005) [23]	Parcial (C)	Non medido	Parcial (C)	Non medido	Completo	? (U)
Aldámiz-Echevarría et al. (2006) [31]	Completo	Completo	Non medido	Non medido	? (H)	Parcial (Q)
Agostoni et al. (2006) [32]	Completo	? (H)	Completo	Completo	Completo	? (U)
Beblo et al. (2006) [33]	Completo	? (H)	Non medido	Completo	Parcial (A)	Parcial (Q)
Koletzko et al. (2007) [34]	Completo	? (H)	Non medido	Non medido	? (H)	Parcial (Q)
Demmelmair et al. (2018) [35]	Completo	Completo	Completo	Completo	Completo	? (U)

Completo: datos reportados completamente; Parcial: datos reportados de forma parcial; Non medido: resultados non medidos; ?: non está claro se os resultados se mediron ou non; (): letra en función do risco de nesgo segundo a clasificación ORBIT (A: indica que o resultado foi analizado pero só se informa que que non foi significativo (alto risco de nesgo), C: indica que se analizou o resultados pero os datos que se reportan son insuficientes para incluír dito estudo nunha metaanálise (baixo risco de nesgo), F: o resultado mediuse pero o xuízo clínico di que é pouco probable que fose analizado (baixo risco), H: non se menciona pero o xuízo clínico di que é pouco probable que se medira (baixo risco), Q: o resultado mediuse pero non se comparou (non risco), U: non danos mencionados ou reportados (baixo risco)).

Táboa 7. Matriz de resultados para a revisión de suplementar DHA nas enfermidades do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación dos ácidos graxos de cadea longa segundo a clasificación ORBIT.

5. DISCUSIÓN

Esta revisión trata de esclarecer a importancia de suplementar DHA durante a infancia nos pacientes con enfermidades do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación dos ácidos graxos de cadea longa. A revisión incluíu ensaios clínicos controlados de pacientes con algunha destas patoloxías e nos cales se administrou DHA e posteriormente se valorou os efectos destes suplementos a nivel do estado de DHA plasmático e eritrocitario, dos lípidos plasmáticos, da función visual e neurocognitiva. O número de participantes en cada estudo foi pequeno pero hai que ter en conta que cada ECM por si so é considerado unha enfermidade rara [5]. O 70% dos artigos seleccionados para a revisión tratan sobre a fenilcetonuria (PKU) [28–30,32–35], sendo a principal enfermidade investigada neste tema. Isto é debido a que a PKU é unha das enfermidades metabólicas hereditarias máis frecuentes, cunha incidencia na poboación caucásica de 1 por cada 10,000 nados vivos [37]. No referente ás enfermidades da β -oxidación dos ácidos graxos de cadea longa, os trastornos estudados foron o LCHADD e o TFPD, xa que estas teñen unhas complicacións características a longo prazo (neuropatía periférica progresiva e sobre todo, retinopatía) [22]. O número de pacientes destas enfermidades nos EC foi moi baixo e débese a que a prevalencia da LCHADD é de 1:110,000 a 1:150,000 e a TFPD é unha enfermidade moi rara [38].

O DHA é o LC-PUFA omega-3 máis importante. É un lípido estrutural fundamental do SNC, atopándose en concentracións elevadas no segmento externo dos fotorreceptores retinianos e na corteza cerebral, estando implicado na función visual e neuronal. Polo tanto, o ácido docosahexaenoico é necesario para que se leve a cabo un crecemento e desenvolvemento fetal e infantil normal, habendo 3 momentos nos cales é clave ter concentracións adecuadas de DHA: o embarazo, a etapa fetal e a infancia [39–41]. A administración suplementaria de LC-PUFA en prematuros parece que ten un papel considerable no seu desenvolvemento neurocognitivo e visual [42]. Isto pode ser debido a que estes nenos prematuros non reciben o aporte de DHA transplacentario das últimas semanas da xestación [4].

Debido ao papel esencial do DHA, é necesario coñecer se pode existir un déficit do mesmo nas persoas que padecen ECM debido ás dietas tan estritas que deben seguir. Os pacientes con defectos do metabolismo de aminoácidos trátanse con dietas restrinxidas en proteínas, sen carne nin pescado, similares ás dietas vexetarianas. Dado que os produtos de orixe animal, sobre todo o pescado, son as principais fontes de DHA, é posible que cursen cun déficit do mesmo [41]. O mesmo sucede co LCHADD e TFPD, pero neste caso o déficit pode vir causado porque levan a cabo unha dieta baixa en ácidos graxos de cadea longa [43].

Nunha metaanálise realizada en pacientes con PKU observouse que as concentracións de DHA foron menores nos enfermos que nos controis sans [44]. Porén, un estudo realizado máis recentemente [45] non atopou diferencias nos niveis de ácido docosahexaenoico entre pacientes con PKU e controis sans e ademais, mostrou unha asociación positiva do bo cumprimento da terapia dietética e dos niveis de LC-PUFA. Os autores refiren que este bo control dietético pode

ser unha das explicacións de que non presenten deficiencia de DHA, aínda que outra posible explicación sería que os estudos anteriores usaron rangos de referencia do laboratorio e non compararon os niveis con controis de idade similar [45]. En pacientes con erros conxénitos do metabolismo de aminoácidos, sen incluír a PKU, observouse unha menor concentración de DHA plasmática e eritrocitaria comparado cos grupos controis, sendo a inxestión de ALA (precursor DHA) similar en ambos grupos [41,46,47]. No caso dos defectos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa non hai unha conclusión clara. En dous reportes de caso observaron que eses pacientes presentaban deficiencia de DHA pese a ter concentracións normais de ALA [48,49]. Porén, nun estudo de 10 pacientes só 2 tiveron concentracións baixas en comparación cos rangos de referencia [50] e noutro artigo de 9 enfermos só 1 [51].

Unha das posibles causas destes baixos niveis de DHA é o déficit de inxestión do mesmo debido ás estritas dietas comentadas previamente. Observouse que os vexetarianos e os veganos teñen niveis máis baixos de DHA que os omnívoros [52,53], o cal apoia a hipótese de que a deficiencia de DHA se debe á falta de ácido docosahexaenoico preformado na dieta. Isto provoca que a principal fonte de DHA destes pacientes sexa a síntese endóxena, a cal é insuficiente [4] pero que ante unha situación de déficit podería ser que se vira aumentada.

Porén, outro dos motivos podería ser una ineficacia desta vía de síntese. Os ácidos graxos omega-3 e omega-6 compiten polos mesmos enzimas polo que a elevada inxestión de AL que teñen estes pacientes pode que sexa un impedimento para unha síntese compensatoria de DHA a partir do seu precursor [41]. Reportouse que algúns ECM poden cursar de maneira secundaria con niveis reducidos de carnitina [54,55], a cal está implicada na síntese de DHA e podería ser outra das causas da ineficacia da síntese endóxena e por conseguinte explicar os niveis diminuídos de DHA destes pacientes. Non obstante, nun ensaio no cal aos pacientes se lles administraba suplementos de carnitina, os niveis de ácido docosahexaenoico continuaron diminuídos [41], polo que esta é unha hipótese pouco probable. Outro dos motivos factibles é a implicación dos metabolitos que se acumulan. Na PKU os niveis de fenilalanina máis baixos pode que se asocien con niveis de DHA máis elevados na membrana eritrocitaria [45], polo que a síntese endóxena de ácido docosahexaenoico pode que se vexa danada por elevadas concentracións de fenilalanina ou dos seus metabolitos [56]. As hidroxilcarnitinas e acil-CoA de cadea longa que se acumulan da LCHADD, pode que interfiran nas sucesivas desaturacións e elongacións do ácido linolénico na biosíntese de DHA [18].

Existe evidencia dispoñible de que suplementar ALA non aumenta de maneira efectiva os niveis de DHA nas deficiencias [57–59], polo que o máis efectivo se se quere aumentar os niveis de DHA e comprobar os seus beneficios será suplementar ácido docosahexaenoico. A revisión sistemática mostrou un aumento dos niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA, independentemente da dose de ácido docosahexaenoico administrada, excepto nun dos EC [29], no cal aumentaron os niveis plasmáticos pero non os eritrocitarios. Dous dos ensaios foron realizados en pacientes durante os primeiros meses de vida e neles viuse unha diminución

significativamente menor dos niveis de DHA que no grupo control [32,34]. Esta diminución ao nacemento é normal polas rápidas demandas posnatais [32].

Esta revisión de EC pretende esclarecer os beneficios que podería aportar a administración de DHA á función visual e a función neurocognitiva nos pacientes con ECM. Nos defectos do metabolismo dos aminoácidos, e mais concretamente na fenilcetonuria, hai dúas hipóteses que poderían explicar o déficit visual. Unha é que o desequilibrio entre a fenilalanina e a tirosina afecte aos niveis de dopamina, a cal ten un papel substancial na transdución do sinal retiniano. A outra implicaría a deficiencia de DHA (sexa causada por calquera dos mecanismos antes comentados) [60]. O máis probable é que sexa debido a ambas situacións. Nesta revisión viuse que unha administración ≥ 10 mg DHA/kg/día se relacionou cun descenso significativo nas latencias da onda P100. É importante destacar que o cambio nas latencias non puido ser causado por un proceso de desenvolvemento idade dependente posto que os grupos controis de idades similares foron seguidos durante o mesmo período de tempo e neles non se acurtaron as latencias. Non obstante, esta melloría nos potenciais evocados visuais pode que non estea relacionada cunha deficiencia de ácido docosahexaenoico na vía visual. Nos EC incluídos, o DHA non se suplementou no grupo control pero é posible que eles tamén viran mellorados os seus resultados na función visual dado que se observaron efectos beneficiosos na administracións de LC-PUFA en suxeitos sans [61]. De tódolos xeitos, si que se pode dicir que no caso dos trastornos do metabolismo dos aminoácidos pode estar relacionado cun efecto positivo a nivel visual.

A etioloxía da coriorretinopatía do LCHADD e TFPD tamén é descoñecida pero hai dúas teorías sobre o posible mecanismo: efectos da acumulación de metabolitos tóxicos (hidroxiacilcarnitinas, hidroxiácidos graxos ou hidroxiésteres de acil-CoA de cadea longa) ou deficiencia de inxestión de DHA [20]. Suxírese que os niveis plasmáticos e eritrocitarios de DHA non son necesariamente indicativos da resposta á administración de DHA polo que, de confirmarse isto, non serían representativos do contido de LC-PUFA nas membranas dos fotorreceptores [27]. Nos dous EC [23,27] incluídos na revisión sobre estas patoloxías administráronse doses de DHA de 65 mg/día se o peso era menor de 20 kg e 130 mg/día se máis de 20 kg e en ambos se observou melloría na resposta dos VEP. Nun destes EC [23] o 50% dos participantes tiñan niveis normais de DHA ao inicio, pero neles tamén se observou melloría tras recibir o ácido docosahexaenoico. Isto, ao igual que nos defectos do metabolismo dos aminoácidos, pode deberse a efectos beneficiosos independentemente de que haxa unha deficiencia subxacente. O máis probable é que a etioloxía da coriorretinopatía sexa multifactorial, posto que nese EC [23] tamén se reportou unha correlación inversa entre a función retiniana e a concentración de hidroxiacilcarnitinas. A evidencia suxire que a pesar de que se administre DHA non se consegue previr de todo a coriorretinopatía, pero parece que cos suplementos si que consegue retrasar as complicacións e obter certas melloras [20,62].

Na fenilcetonuria, a pesares do diagnóstico e tratamento temperá que permiten previr grandes retrasos no desenvolvemento, aínda se reportan déficits cognitivos en dominios

menores como a velocidade de procesamento, función executiva, control motor, atención e coeficiente intelectual xeral en adolescentes e adultos [63,64]. Dos EC da revisión que avaliaron a función neurocognitiva, só nun [33] se observou melloría no desenvolvemento motor tras recibir suplementos de DHA. Neste estudo só se incluíron pacientes con PKU que tiñan un bo control metabólico e non se reportou unha correlación entre as concentracións de fenilalanina e os resultados das probas, o cal indica que a melloría na función motora non se relaciona co bo control metabólico [33]. Estes cambios reportados neste EC non se puideron deber a un proceso normal de desenvolvemento ou, incluso, de aprendizaxe de realización das probas dado que non houbo cambios no grupo control de idade similar e seguido durante o mesmo período de tempo. Nos outros dous estudos [32,35] non se observaron diferencias significativas pero ambos suplementaron menos dose de ácido docosahexaenoico. Entón, a melloría na función neurocognitiva reportouse cunha dose de 15 mg DHA/kg/día e non con menores aínda que, como só foi reportado nun dos estudos, non se pode afirmar que isto sexa concluínte.

Nun estudo [65] que avaliou os patróns de activación cortical en nenos sans tras a administración de DHA en comparación con nenos que tomaron placebo, viuse que os nenos suplementados aumentaron significativamente a activación funcional durante unha tarefa de atención sostida. Ademais, os niveis da DHA eritrocitario relacionáronse de maneira positiva coa activación e de maneira inversa co tempo de reacción pero, non obstante, non houbo diferencias entre os dous grupos no rendemento da tarefa. Isto pode indicar que as medidas de valoración global que se usaron non teñan a sensibilidade suficiente para detectar pequenos cambios en habilidades específicas. Nun EC [66] con anciáns que recibiron suplementos de DHA observouse que tras catro meses obtiveron un rendemento mellor na fluidez verbal que as que recibiron placebo, pero non se reportaron efectos nas probas que avaliaron os aspectos de velocidade de procesamento cognitivo e función executiva. En nenos sans tamén se reportou unha melloría na súa función neurolóxica suplementados con LC-PUFA [61]. Como nos EC desta revisión non se suplementou aos controis non se pode afirmar que as mellorías observadas no estudo se deban a unha deficiencia subxacente ou a un efecto positivo na función neurolóxica. Dar suplementos a ambos grupos permitiríanos comprobar se o DHA ten un efecto beneficioso xeral na función retiniana e neurolóxica, independentemente dunha deficiencia subxacente ou dun ECM. Non se realizaron EC para avaliar a melloría da neuropatía sensitivo-motora periférica progresiva do LCHADD ou do TFPD tras administrar suplementos de DHA pero en dous artigos de reporte de casos os pacientes tiveron unha melloría clínica e electrofisiolóxica da mesma tras a administración de ácido docosahexaenoico [18,67].

Os pacientes con ECM pode que cursen con niveis altos de triglicéridos plasmáticos [31]. Os niveis de colesterol en pacientes con PKU non son concluíntes. Porén, dado que se observou que parte destes pacientes teñen sobrepeso ou obesidade e teñen factores de risco cardiovascular [68] pode ser útil controlar o seu perfil lipídico. Nesta revisión estudouse unha posible asociación entre a administración de suplementos de ácido docosahexaenoico e os niveis de lípidos, observándose unha diminución significativa dos niveis de triglicéridos cunha dose de

DHA de 25 mg/kg/día pero, dado que só se observou nun dos EC [31], non se pode asegurar que sexa concluínte.

Parece que os pacientes con PKU teñen un defecto na mineralización ósea que leva á aparición de osteopenia/osteoporosis [69,70]. A súa etioloxía pódese deber a multitude de factores, pero reportouse unha correlación positiva entre o ácido docosahexaenoico e a densidade mineral ósea [71–73], podendo ser esta unha das causas. En ningún dos ensaios incluídos na revisión se avaliou esta variable, pero sería útil investigala en futuros EC nos que se suplemente DHA .

Necesítanse futuras investigacións para esclarecer cal é a dose óptima de suplementos de DHA que habería que administrar. Segundo o observado neste estudo, doses menores de 10 mg/kg/día non deberían ser usadas. Aínda que o máximo período de maduración das vías visuais se produce nos dous primeiros anos de vida, os resultados obtidos nun estudo realizado en adolescentes e adultos con PKU suxiren que a administración de DHA podería mellorar a condución nerviosa a través das vías ópticas tamén nesas idades [74]. Ademais, nunha revisión de pacientes con PKU dende as 2 semanas ata os 47 anos, viuse que se melloraba o estado do DHA e a función visual [75]. Por conseguinte, tamén se debería investigar se os suplementos se deberían administrar a persoas maiores de 18 anos. A duración da administración dos suplementos é importante por dous motivos: asegurar que as concentracións de DHA se eleven no SNC e asegurar que os efectos se manteñen. Segundo se observou en biopsias en monos rhesus, máis de 8 semanas recibindo suplementos de DHA é suficiente para que os niveis deste ácido graxo aumenten a nivel cortical [76]. Nos estudos da revisión suplementouse durante máis tempo, polo que se cree que foi suficiente para conseguir que os niveis non só aumentasen a nivel plasmático. Os investigadores dun dos EC da revisión [28] reavaliaron aos participantes tres anos despois de finalizar a administración de suplementos de DHA para comprobar se os efectos bioquímicos e funcionais persistían [77]. As concentracións de DHA e as variables da función visual volveron aos valores basais e non se reportaron diferencias entre o grupo que foi suplementado e o grupo control. Entón, tamén sería convinte investigar nun futuro cal sería a duración óptima de tratamento para que os efectos se manteñan no tempo.

Polo tanto, parece que suplementar ácido docosahexaenoico si que se relaciona con efectos beneficiosos nos pacientes con trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa. Non obstante, estes resultados deberían interpretarse con cautela debido ás limitacións dos EC incluídos na revisión. Sería preciso seguir investigando para poder establecer unha relación causa-efecto entre o tratamento con DHA e a melloría observada. Tamén sería desexable realizar un EC controlado e aleatorizado, triplo cego, cun grupo control de pacientes de idade similar e que fose multicéntrico para poder abarcar a maior cantidade posible de pacientes dado a baixa incidencia destas enfermidades. O grupo control podería ser de pacientes coas mesmas patoloxías aos cales se lle administraría placebo, ou podería ser de suxeitos sans aos cales se lle administraría DHA para investigar se a melloría tras suplementalo é independentemente dunha deficiencia ou dun ECM.

6. CONCLUSIONES

1. Esta revisión evidencia a importancia da administración de DHA nos trastornos do metabolismo intermediario dos aminoácidos e da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa durante a infancia.
2. Recibir suplementos de ácido docosahexaenoico aumenta as concentracións plasmáticas e eritrocitarias deste ácido graxo nos pacientes, independentemente da dose utilizada nos estudos incluídos.
3. A administración de ≥ 10 mg DHA/kg/día diminúe as latencias da onda P100 nos trastornos do metabolismo dos aminoácidos. Nos trastornos da β -oxidación de ácidos graxos de cadea longa a resposta dos VEP mellorou cunha dose de 65 mg DHA/día se o peso era < 20 kg e cunha dose de 130 mg DHA/día se o peso era >20 kg.
4. Os resultados acerca dos beneficios sobre a función neurocognitiva non foron concluíntes dado que só se observou melloría no desenvolvemento motor nun dos estudos, pero débese ter en conta que a dose suplementada neste estudo foi maior que nos outros (15 mg DHA/kg/día).
5. Non se puido concluír que se obtiveran beneficios no estado lipídico xa que só nun dos estudos se observou unha diminución dos niveis de TG, cunha dose superior aos demais ensaios (25mg DHA/kg/día).
6. É posible que o DHA teña un efecto positivo sobre a función visual e neurolóxica independentemente dunha deficiencia subxacente.
7. É necesario realizar máis investigacións para confirmar estes achados e estudar outros posibles efectos positivos na administración de suplementos de DHA nos trastornos do metabolismo intermediario, así como para esclarecer a dose e a duración necesaria para obter ditos beneficios.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valentine CJ. Maternal dietary DHA supplementation to improve inflammatory outcomes in the preterm infant. *Adv Nutr* 2012;3:370-376.
2. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005;26:70-75.
3. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria (PKU). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:2-7.
4. Gil-Campos M, Dalmau Serra J, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importance of docosahexaenoic acid (DHA): Functions and recommendations for its ingestion in infants. *An Pediatr (Barc)* 2010;73:142.
5. Fekete K, Decsi T. Long-chain polyunsaturated fatty acids in inborn errors of metabolism. *Nutrients* 2010;2:965-974.
6. Scholtz SA, Kerling EH, Shaddy DJ, Li S, Thodosoff JM, Colombo J, Carlson SE. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in pregnancy differentially modulates arachidonic acid and DHA status across FADS genotypes in pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015;94:29-33.
7. Gonzalez-Casanova I, Rzehak P, Stein AD, Garcia Feregrino R, Rivera Dommarco JA, Barraza-Villarreal A, Demmelmair H, Romieu I, Villalpando S, Martorell R, Koletzko B, Ramakrishnan U. Maternal single nucleotide polymorphisms in the fatty acid desaturase 1 and 2 coding regions modify the impact of prenatal supplementation with DHA on birth weight. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1171-1178.
8. Alioglu B, Zengin T, Dindar N, Tapci AE, Dallar Y. In-vitro platelet hyperaggregation and hypersecretion associated with the use of fish oil in healthy children. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:688-697.
9. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:1113-1127.
10. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006;95:6-14.
11. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev* 2016;37:3-15.
12. de Koning TJ. Amino acid synthesis deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:609-620.
13. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002;323:37-58.
14. Vargas CR, Ribas GS, da Silva JM, Sitta A, Deon M, de Moura Coelho D, Wajner M. Selective screening of fatty acids oxidation defects and organic acidemias by liquid chromatography/tandem mass spectrometry acylcarnitine analysis in brazilian patients. *Arch Med Res* 2018;49:205-212.

15. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, Tanpaiboon P, Grunewald S, Murphy E, Humphrey R, Mayhew J, Bowden A, Zhang L, Cataldo J, Marsden DL, Kakkis E. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: safety and efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. *Mol Genet Metab* 2017;120:370-377.
16. Baruteau J, Sachs P, Broué P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, Ogier de Baulny H. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inher Metab Dis* 2013;36:795-803.
17. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen_RK, Ołtarzewski M, Pronicki M, Pajdowska M, Bogdańska A, Jabłońska E, Radomyska B, Kuśmierska K, Krajewska-Walasek M, Gregersen N, Pronicka E. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2011;34:185-195.
18. Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B, Strauss AW, Tein I. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve* 2004;29:66-72.
19. Hayes B, Lynch B, O'Keefe M, Monavari AA, Treacy EP. Long chain fatty acid oxidation defects in children: importance of detection and treatment options. *Ir J Med Sci* 2007;176:189-192.
20. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis* 2010;33:555-561.
21. De Biase I, Viau KS, Liu A, Yuzyuk T, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Diagnosis, treatment, and clinical outcome of patients with mitochondrial trifunctional protein/Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep* 2017;31:63-71.
22. Immonen T, Ahola E, Toppila J, Lapatto R, Tyni T, Lauronen L. Peripheral neuropathy in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency - a follow-up EMG study of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:38-44.
23. Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, van Calcar S, Ver Hoeve J, Wolff J, Harding CO. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;86:124-133.
24. Fahnehjelm KT, Liu Y, Olsson D, Amrén U, Haglind CB, Holmström G, Halldin M, Andreasson S, Nordenström A. Most patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency develop pathological or subnormal retinal function. *Acta Paediatr* 2016;105:1451-1460.
25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4:1.

26. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579.
27. Harding CO, Gillingham MB, Van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:276-280.
28. Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000;137:504-509.
29. 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;64:111-115.
30. Beblo S, Reinhardt H, Muntau AC, Mueller-Felber W, Roscher AA, Koletzko B. Fish oil supplementation improves visual evoked potentials in children with phenylketonuria. *Neurology* 2001;57:1488-1491.
31. Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P, Elorz J, Prieto JA, Pérez C, Andrade F, Rodríguez-Soriano J. Effect of docosahexaenoic acid administration on plasma lipid profile and metabolic parameters of children with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:58-63.
32. Agostoni C, Harvie A, McCulloch DL, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, Murray G, Harkness RA, Riva E. A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:207-212.
33. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150:479-484.
34. Koletzko B, Sauerwald T, Demmelmair H, Herzog M, von Schenck U, Böhles H, Wendel U, Seidel J. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:326-332.
35. Demmelmair H, MacDonald A, Kotzaeridou U, Burgard P, Gonzalez-Lamuno D, Verduci E, Ersoy M, Gokcay G, Alyanak B, Reischl E, Müller-Felber W, Faber FL, Handel U, Paci S, Koletzko B. Determinants of plasma docosahexaenoic acid levels and their relationship to neurological and cognitive functions in PKU patients: a double blind randomized supplementation study. *Nutrients* 2018;10.
36. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:365.
37. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16:188-200.

38. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;6:473.
39. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:87-138.
40. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr* 2012;107:85-106.
41. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink JA, Bakker HD, de Klerk HB, Rubio-Gozalbo ME. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab* 2006;88:159-165.
42. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:205-229.
43. Haglund CB, Stenlid MH, Ask S, Alm J, Nemeth A, Döbeln U, Nordenström A. Growth in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep* 2013;8:81-90.
44. Lohner S, Fekete K, Decsi T. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res* 2013;33:513-520.
45. Gramer G, Haege G, Langhans CD, Schuhmann V, Burgard P, Hoffmann GF. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in children, adolescents and adults with phenylketonuria. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;109:52-57.
46. Sanjurjo P, Ruiz JI, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:783-789.
47. Mazer LM, Yi SH, Singh RH. Docosaehaenoic acid status in females of reproductive age with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:121-127.
48. Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:123-131.
49. Sukanuma H, McPhee AJ, Bratkovic D, Gibson RA, Andersen CC. Serial fatty acid profiles in a preterm infant with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Int* 2019;61:415-416.
50. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, Harding CO. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003;79:114-123.
51. Lund AM, Dixon MA, Vreken P, Leonard JV, Morris AA. Plasma and erythrocyte fatty acid concentrations in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:410-412.
52. Agren JJ, Törmälä ML, Nenonen MT, Hänninen OO. Fatty acid composition of erythrocyte, platelet, and serum lipids in strict vegans. *Lipids* 1995;30:365-369.
53. Sanders TA. DHA status of vegetarians. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:137-141.

54. Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P, Ramon F. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:101-104.
55. Schulpis KH, Nounopoulos C, Scarpalezou A, Bouloukos A, Missiou-Tsagarakis S. Serum carnitine level in phenylketonuric children under dietary control in Greece. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:930-934.
56. 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;72:185-198.
57. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:581-597.
58. McCowen KC, Bistrrian BR. Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:207-215.
59. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:619-634.
60. Gramer G, Förl B, Springer C, Weimer P, Haege G, Mackensen F, Müller E, Völcker HE, Hoffmann GF, Lindner M, Krastel H, Burgard P. Visual functions in phenylketonuria-evaluating the dopamine and long-chain polyunsaturated fatty acids depletion hypotheses. *Mol Genet Metab* 2013;108:1-7.
61. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N Jr. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82:305-314.
62. Fahnehjelm KT, Holmström G, Ying L, Haglind CB, Nordenström A, Halldin M, Alm J, Nemeth A, von Döbeln U. Ocular characteristics in 10 children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cross-sectional study with long-term follow-up. *Acta Ophthalmol* 2008;86:329-337.
63. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91-101.
64. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474-504.
65. McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, DelBello MP, Strakowski SM, Adler CM. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1060-1067.

66. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci* 2008;11:75-83.
67. Tein I, Vajsar J, MacMillan L, Sherwood WG. Long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency neuropathy: response to cod liver oil. *Neurology* 1999;52:640-643.
68. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, Sánchez-Pintos P, Leis R, Hermida A. Lipid profile status and other related factors in patients with hyperphenylalaninaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:123.
69. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, Efrati O. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202-208.
70. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91:899-904.
71. Höglström M, Nordström P, Nordström A. n-3 fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:803-807.
72. Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mühlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:934-938.
73. Lage S, Bueno M, Andrade F, Prieto JA, Delgado C, Legarda M, Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría LJ. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:363-371.
74. Gutiérrez-Mata AP, Vilaseca MA, Capdevila-Cirera A, Vidal-Oller M, Alonso-Colmenero I, Colomé R, López-Sala A, Lambruschini-Ferri N, Gutiérrez A, Gassió R, Artuch R, Campistol J. Neurological, neuropsychological, and ophthalmological evolution after one year of docosahexaenoic acid supplementation in phenylketonuric patients. *Rev Neurol* 2012;55:200-206.
75. Couce ML, de Castro MJ, de Lamas C, Leis R. Effects of LC-PUFA Supplementation in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11.
76. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res* 1990;31:237-247.
77. Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Fiori L, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Long term effects of long chain polyunsaturated fats in hyperphenylalaninemic children. *Arch Dis Child* 2003;88:582-583.