

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR Y PREVENIR LA DESNUTRICIÓN

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud de Patente Provisional, serie número 62/276,347, presentada el 8 de enero de 2016, la cual se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO

Se proveen aquí composiciones y métodos para tratar, prevenir y revertir la desnutrición. En particular, se proporcionan aquí composiciones y métodos para facilitar la reparación cognitiva y prevenir la obesidad actual o futura (v.g., en los niños o en los adultos mayores), previniendo o tratando al mismo tiempo la desnutrición.

ANTECEDENTES

Las personas desnutridas en la primera etapa de la vida sufren efectos negativos a largo plazo. Esto es cierto tanto de la desnutrición aguda grave (SAM - *severe acute malnutrition*), como de la desnutrición aguda moderada (MAM - *moderate acute malnutrition*), al igual que formas menores de subalimentación que causan retraso en el crecimiento, anemia, desarrollo defectuoso y deficiencias de micronutrientes moderadas, aunque sin implicar un riesgo directo para la vida. Los problemas que sufren las personas desnutridas en la primera etapa de la vida, si sobreviven la infancia, incluyen frecuentemente deterioro cognitivo, retraso en el crecimiento y una mayor susceptibilidad a la obesidad. La obesidad, a su vez, reduce la esperanza de vida productiva, aumenta el riesgo de enfermedades crónicas debilitantes tales como diabetes, trastornos cardio-metabólicos, infarto y tumores malignos y disminuye asimismo la probabilidad de que las personas puedan llevar vidas productivas sanas. Además, debido a que la desnutrición puede empezar en el útero, las mismas consideraciones de nutrición para prevenir la desnutrición se aplican a las madres gestantes.

De acuerdo con UNICEF (2014) hay 51 millones de niños menores de cinco años que sufren de desnutrición aguda anualmente, y otros 160 millones que tienen formas menores de desnutrición, las cuales deterioran el potencial de desarrollo y causan retraso en el crecimiento. Por estas razones, la demanda de

alimentos suplementarios listos para consumir y otros alimentos suplementarios para prevenir o tratar la desnutrición ha crecido rápidamente, pero la oferta actual atiende únicamente 2,6 millones de casos al año.

La desnutrición en niños desfavorecidos en los países ricos, tales como los Estados Unidos, no es ampliamente reconocida, pero la desnutrición no se restringe a los países en vías de desarrollo y ocurre también en niños que ingieren dietas de baja calidad nutricional en todo el mundo. Esto es cierto incluso en recién nacidos y niños que son obesos, pero están desnutridos debido a la baja calidad nutricional de los alimentos consumidos.

En el pasado, los problemas de los que sufren los niños desnutridos en etapas posteriores de su vida se han atribuido a los efectos a largo plazo de la desnutrición en sí misma, más que a los métodos y productos actuales diseñados para tratar y prevenir la desnutrición. Por consiguiente, el objetivo de los productos actuales para alimentar niños con desnutrición o en riesgo de desnutrición es simplemente "re-nutrirlos", es decir, devolverlos a un estado en el que los denominados micronutrientes esenciales en el cuerpo están en los rangos adecuados. Sin embargo, simplemente realimentar con los nutrientes esenciales no aborda el problema de que el cerebro y los tejidos corporales se han dañado y continuarán dañados a menos que se reparen activamente. En la actualidad, las formulaciones para combatir la desnutrición no parecen hacerlo. Más aún, puesto que algunos de los actuales productos alimenticios contra la desnutrición son nutrientes faltantes que se necesitan para el mantenimiento de las funciones cerebrales y corporales, estos efectivamente aumentan los problemas corporales y cognitivos de los niños post-desnutridos. Ejemplos de problemas corporales incluyen una mayor susceptibilidad a la obesidad mediante su irrefrenable preferencia por alimentos muy dulces que promueven el comer en exceso, y aumentan asimismo la inflamación y reducen la ganancia de tejido magro en relación con el tejido graso.

Las formulaciones de productos alimenticios actuales para prevenir o tratar la desnutrición caen dentro de dos categorías distintas, cada una con una similitud fundamental en los principios de su formulación:

Formulaciones listas para consumir, de larga duración, ricas en lípidos, con un contenido característicamente bajo de agua que tienen una gama de usos (v.g., se consumen como la dieta total o parcial, o una mezcla agregada como

un enriquecimiento a los alimentos preparados en casa). Los ejemplos incluyen la gama de productos *Plumpy'nut* y los productos listos para consumir, ricos en lípidos, producidos para UNICEF por varios fabricantes.

Las mezclas y polvos sin un alto contenido de lípidos y no listos para consumir, que pueden integrarse en papillas, líquidos, etc., añadiendo un líquido, tal como agua, o agregarse como un enriquecimiento a los alimentos preparados en casa. Los ejemplos incluyen las combinaciones de maíz-soya fortificadas, que son productos medulares de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID - *United States Agency for International Development*).

Estos dos tipos de productos tienen la misma base conceptual, como es tener un bajo contenido de agua para garantizar una larga duración, y los macronutrientes (grasa, proteína y carbohidrato) se derivan de mezclas de productos básicos baratos de bajo valor nutricional tales como azúcar, harina de maíz y harina de soya, con cantidades mínimas de ingredientes de más costosos para aportar grasa y proteínas (v.g., cacahuetes y leche en polvo). Y, aparte de eso, los micronutrientes se agregan como preparaciones purificadas en vez de provenir de ingredientes concentrados en nutrientes.

No obstante, un problema sustancial con este enfoque tradicional es que los productos existentes carecen de constituyentes alimenticios que pueden facilitar la reparación y la recuperación en relación con la desnutrición en lo que respecta a la salud y la cognición a largo plazo.

Se necesitan composiciones y métodos adicionales para tratar la subalimentación.

DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

Figura 1 muestra la relación entre el flujo sanguíneo cerebral, la cognición y el perímetro cefálico.

RESUMEN

Se proveen aquí composiciones y métodos para una nueva clase de productos destinados a tratar, prevenir y revertir la desnutrición. En particular, se proporcionan aquí composiciones y métodos para facilitar la reparación cognitiva y prevenir la obesidad tardía (v.g., en niños). Adicionalmente, algunas formulaciones pueden prevenir o revertir el deterioro cognitivo asociado con la

edad en personas mayores independientemente de si están desnutridas o no. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona composiciones que incluyen uno o más de los siguientes en productos para la prevención y/o el tratamiento de la desnutrición (además de los constituyentes reconocidos generalmente, tales como calorías y nutrientes esenciales), ninguno de los cuales se incluyen o se usan actualmente para este propósito en niños: ingredientes alimenticios que contienen flavonoides que atraviesan la barrera hematoencefálica, los ácidos grasos omega-3 tales como DHA/EPA que se necesitan para la reparación cerebral, y cafeína; igualmente el uso de versiones purificadas de estas tres categorías químicas para el mismo propósito de prevenir y/o tratar la desnutrición.

Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición, que comprende, compuesta esencialmente de, o conformada por a) por lo menos 20 mg/día (v.g., por lo menos 50, por lo menos 100, o más) de una pluralidad de flavonoides (v.g., flavonoides que atraviesan la barrera hematoencefálica), en donde por lo menos uno de los citados flavonoides es catequina o epicatequina; b) por lo menos 0,1 g/día (v.g., por lo menos 0,1, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 g/día) de ácidos grasos omega-3, en donde los citados ácidos grasos omega-3 comprenden EPA y DHA; y c) por lo menos 1 mg/día de cafeína. En algunas modalidades, la dosis diaria se provee en una o más composiciones. En algunas modalidades, la composición comprende 20-2000 mg de flavonoides. En algunas modalidades, la composición comprende por lo menos 300-500 mg de flavonoides. En algunas modalidades, la composición comprende 200-500 mg de catequina y/o epicatequina u otros flavonoles. En algunas modalidades, la catequina y/o epicatequina están en cacao, y/o té verde o extractos de té. En algunas modalidades, los flavonoides son uno o más flavonoides adicionales seleccionados de, por ejemplo, cacao, té (v.g., verde o negro), extractos de té, quercetina, kempferol, tomate, baya del acai, verduras (v.g., coliflor o espinaca), moringa, arándano, ginkgo biloba, cebolla, tomate cherry, canela, semillas de linaza, semillas de chía, legumbres, o curcumina. En algunas modalidades, la composición comprende por lo menos 50 mg (v.g., 50-1800 mg) de los flavonoides adicionales. En algunas modalidades, la composición comprende por lo menos 150 mg (v.g., 200-1500 o 200-500 mg) de DHA. En algunas modalidades, el EPA y/o DHA están en aceite

de pescado. En algunas modalidades, la composición comprende 1-5 mg/kg al día de peso corporal de cafeína o 1-50 mg de cafeína. En algunas modalidades, la cafeína se encuentra en el citado cacao y/o té verde o extractos de té verde o cafeína purificada. En algunas modalidades, la composición comprende además una pluralidad de micronutrientes. En algunas modalidades, los micronutrientes son vitaminas y/o minerales (v.g., uno o más de hierro, fósforo, zinc, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, folato, vitamina B12, ácido pantoténico, biotina, colina, cromo, cobre, manganeso, selenio, molibdeno, yodo, vitamina A, calcio, potasio, magnesio, vitamina E, vitamina C, un carotenoide, vitamina D, o vitamina K). En algunas modalidades, el hierro agregado se elimina de las formulaciones diseñadas para adultos mayores.

La presente divulgación no se limita a formulaciones particulares. Formulaciones adicionales están específicamente contempladas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición comprende anacardos o cacahuetes, azúcar o miel, aceite vegetal, huevos crudos, una mezcla de proteínas, cacao con alto contenido de flavonoles, canela, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, vitamina en polvo, y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 18 g de anacardos, 3 g de azúcar o miel, 3,25 g de aceite vegetal, 4 g de huevos, 10 g de mezcla de proteínas que comprende 4 g de proteína de suero y 6 g de isolato de proteína de soya, 5,0 g de cacao con alto contenido de flavonoles, 0,5 g de canela, 1 g de polvo de moringa, 1,5 g de polvo de tomate, 3,0 g de polvo de té verde, 0,15 g de polvo de vitaminas/minerales, y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende manteca de anacardo, harina de sorgo, aceite vegetal, huevos enteros, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, una mezcla de proteínas, vitamina en polvo, y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 20,6 g de manteca de anacardo, 6,5 g de harina de sorgo, 3 g de aceite vegetal, 1 g de huevos enteros, 2,8 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,4 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 3,7 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 21 g de mezcla de proteínas que comprende 16 g de salmón enlatado y 5 g de

isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo, y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende manteca de anacardo, harina de sorgo, miel, aceite de soya, sal, polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, una mezcla de proteínas, vitamina en polvo, y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 20,6 g de manteca de anacardo, 7 g de harina de sorgo, 4,8 g de miel, 3,5 g de aceite de soya, 0,3 g de sal, 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 20 g de mezcla de proteínas que comprende 13 g de salmón enlatado, 1 g de huevo, y 6 g de isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo, y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, polvo de salmón, isolato de proteína de soya, vitamina en polvo, y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 3 g de salmón en polvo, 6 g de isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo, y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, vitamina en polvo, y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 0,1 g de vitamina el polvo, y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción). En algunas modalidades, la composición comprende manteca de anacardo, dextrosa, aceite de soya, polvo de cacao, polvo de espinaca, vitamina en polvo, suero y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa (v.g., 20 g de manteca de anacardo, 10 g de

dextrosa, 4,0 g de aceite de soya, 4,0 g de polvo de cacao, 7,0 g de polvo de espinaca, 0,15 g de vitamina en polvo, 4,5 g de suero y 1,9 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de té verde, vitamina en polvo, proteína de pescado, proteína de soya, harina de arroz, dextrosa, aceite de soya y aceite rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones (v.g., 4,4 g de polvo de cacao, 5,3 g de polvo de espinaca, 2,4 g de polvo de té verde, 0,1 g de vitamina en polvo, 5 g de proteína de pescado, 2 g de proteína de soya, 10 g de harina de arroz, 4 g de dextrosa, 13,4 g de aceite de soya y 1,9 ml de aceite rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende polvo de cacao, polvo de moringa, polvo de té verde molido (*matcha*), polvo de proteína de soya, polvo de linaza, canela, sal, miel, manteca de soya, uvas pasas, agua, polvo de proteína de suero, aceite omega-3, trocitos de chocolate, chispitas, betacaroteno, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, ácido pantoténico, biotina, colina, cromo, cobre, yodo, manganeso, molibdeno, selenio y zinc y, opcionalmente, hierro. En algunas modalidades, la composición comprende 3-4 g de polvo de cacao, 0,1-0,5 g de polvo de moringa, 0,1-1,0 g de polvo de té verde molido, 1-10 g de polvo de proteína de soya, 0,1-1,0 g de polvo de linaza, 0,01-0,1 g de canela, 0,1-0,5 g de sal, 1-5 g de miel, 5-15 g de manteca de soya, 1-10 g de uvas pasas, 5-10 ml de agua, 1-5 g de polvo de proteína de suero, 1-3 g de aceite omega-3, 1-5 g de trocitos de chocolate, chispitas, 0,0002-0,00075 g de betacaroteno, 0,002-0,005 g de vitamina C, 0,000001-0,000005 g de vitamina D, 0,001-0,002 g de vitamina E, 0,000007-0,00001 g de vitamina K, 0,00005-0,0001 g de tiamina, 0,00002-0,00006 g de riboflavina, 0,001-0,0015 g de niacina, 0,00005-0,0001 g de vitamina B6, 0,0000001-0,0000002 g de vitamina B12, 0,0002-0,0006 g de ácido pantoténico, 0,000001-0,000004 g de biotina, 0,025-0,075 g de colina, 0,000001-0,000005 g de cromo, 0,00005-0,0001 g de cobre, 0,00001-0,00002 g de yodo, 0,0005-0,0010 g de hierro, 0,0001-0,0005 g de manganeso, 0,000001-0,000008 g de molibdeno, 0,000001-0,00001 g de selenio y 0,0001-0,0005 g de zinc por porción (v.g., 3,5 g de polvo de cacao, 0,25 g de polvo de moringa, 0,5 g de polvo de té verde molido, 5,0 g de polvo de proteína de soya, 0,5 g de polvo

de linaza, 0,05 g de canela, 0,1 g de sal, 2,75 g de miel, 8,5 g de manteca de soya, 5,0 g de uvas pasas, 7,5 ml de agua, 2,5 g de polvo de proteína de suero, 1,71 g de aceite omega-3, 2,0 g de trocitos de chocolate, chispitas, 0,00053 g de betacaroteno, 0,00365 g de vitamina C, 0,00000375 g de vitamina D, 0,00113 g de vitamina E, 0,0000092 g de vitamina K, 0,000082 g de tiamina, 0,000041 g de riboflavina, 0,00125 g de niacina, 0,00009 g de vitamina B6, 0,00000018 g de vitamina B12, 0,00048 g de ácido pantoténico, 0,0000025 g de biotina, 0,0501 g de colina, 0,0000033 g de cromo, 0,000098 g de cobre, 0,000018 g de yodo, opcionalmente 0,00079 g de hierro, 0,00036 g de manganeso, 0,000004 g de molibdeno, 0,000005 g de selenio y 0,00030 g de zinc por porción).

En algunas modalidades, la composición comprende polvo de cacao, moringa, té verde molido, proteína de soya, proteína de suero, canela, sal, miel, aceite omega-3, mantequilla de maní, aceite vegetal, azúcar, comprimido de vitamina, betacaroteno, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, niacina, vitamina B6, colina, cromo, yodo, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio y zinc. En algunas modalidades, la composición comprende 6-8 g de polvo de cacao, 0,3-0,6 g de moringa, 0,7-1,0 g de té verde molido, 7-10 g de proteína de soya, 4-6 g de proteína de suero, 0,07-0,11 g de canela, 0,1-0,2 g de sal, 7-10 g de miel, 1-2 g de aceite omega-3, 12-18 g de mantequilla de maní, 5-8 g de aceite vegetal, 3-5 g de azúcar, 1-1,5 g de comprimido de vitamina, 0,0001-0,0002 g de betacaroteno, 0,08-0,1 g de vitamina C, 0,000004-0,000005 g de vitamina D, 0,01-0,02 g de vitamina E, 1×10^{-5} - 2×10^{-6} g de vitamina K, 0,001-0,01 g de niacina, 0,0001-0,0002 g de vitamina B6, 0,02-0,04 g de colina, 0,00000001-0,00000003 g de cromo, 0,00003-0,00004 g de yodo, 0,01-0,02 g de magnesio, 0,001-0,002 g de manganeso, 0,00002-0,00003 g de molibdeno, $3,00 \times 10^{-5}$ – $4,00 \times 10^{-5}$ g de selenio y 0,002-0,004 g de zinc por porción (v.g., 6,08 g de polvo de cacao, 0,42 g de moringa, 0,83 g de té verde molido, 7,5 g de proteína de soya, 4,3 g de proteína de suero, 0,08 g de canela, 0,13 g de sal, 8 g de miel, 1,42 g de aceite omega-3, 13,8 g de mantequilla de maní, 5,83 g de aceite vegetal, 3,5 g de azúcar, 1,14 g de comprimido de vitamina, 0,00018 g de betacaroteno, 0,0937 g de vitamina C, 0,0000046805 g de vitamina D, 0,011 g de vitamina E, $1,51 \times 10^{-6}$ g de vitamina K, 0,00865 g de niacina, 0,000118 g de vitamina B6, 0,0381 g de colina, 0,000000015 g de cromo, 0,000033 g de yodo, 0,0176 g de magnesio, 0,0015 g de manganeso, 0,0000225 g de molibdeno, $3,85 \times 10^{-5}$ g de selenio, y 0,00297 g

de zinc por porción o 7,3 g de polvo de cacao, 0,5 g de moringa, 1,0 g de té verde molido, 9,0 g de proteína de soya, 5,2 g de proteína de suero, 0,1 g de canela, 0,15 g de sal, 9,5 g de miel, 1,71 g de aceite omega-3, 16,5 g de mantequilla de maní, 7,0 g de aceite vegetal, 4,2 g de azúcar, 1,14 g de comprimido de vitamina, 0,0939 g de vitamina C, 0,000004 g de vitamina D, 0,011 g de vitamina E, 0,00004 g de vitamina K, 0,003 g de niacina, 0,0001 g de vitamina B6, 0,022 g de colina, 0,00000002 g de cromo, 0,000033 g de yodo, 0,00153 g de manganeso, 0,0000225 g de molibdeno y 0,00334 g de zinc por porción).

En algunas modalidades, la composición es un suplemento dietético o nutricional.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee un producto alimenticio que proporciona todo o el alimento diario o un porcentaje de un alimento diario que comprende una cualquiera de la composiciones antes mencionadas. En algunas modalidades, el producto alimenticio es un alimento o un aditivo alimenticio. En algunas modalidades, el alimento es un polvo, una cápsula, un producto horneado, una barra cruda o cocida, una pasta, o un líquido. En algunas modalidades, todo o parte del alimento diario de un sujeto se provee en una o más de las composiciones antes mencionadas o similares. En algunas modalidades, el alimento comprende uno o más de una proteína, un carbohidrato, o una grasa. En algunas modalidades, el alimento comprende por lo menos 50 kcal (v.g., por lo menos 50, 100, 200, o 300 kcal). En algunas modalidades, el alimento comprende aproximadamente 11-35% de sus calorías de proteína, 10-50% de sus calorías de carbohidratos, y 30-60% de sus calorías de grasa (v.g., aproximadamente 25% de sus calorías de proteína, 30% de sus calorías de carbohidratos, y 45% de sus calorías de grasa).

Modalidades adicionales facilitan un método o uso de tratar o prevenir la desnutrición, método que comprende: administrar (v.g., por un cuidador, prestador de servicios de salud, o autoadministración) una o más de una cualquiera de las composiciones antes mencionadas o alimentos a un sujeto necesitado de ellas. En algunas modalidades, la composición o alimento se administra con una bebida que forma parte del tratamiento (v.g., una bebida que comprende leche en polvo sin grasa, miel o azúcar, y polvo de cacao con alto contenido de flavonoles y/o té verde (v.g., 3 g leche en polvo sin grasa, 2,3 g de miel, y 5 g de polvo de cacao con alto contenido de flavonoles por porción)). En

algunas modalidades, el sujeto es un recién nacido, una mujer embarazada, un feto (v.g., administrando la composición a una mujer embarazada) o un niño. En algunas modalidades, el sujeto no es un adulto. En algunas modalidades, el sujeto ha estado sufriendo de desnutrición durante por lo menos una semana (v.g., por lo menos una semana, un mes, un año, etc.). En algunas modalidades, el sujeto no está sufriendo de una enfermedad o afección consuntiva (v.g., una enfermedad o afección no relacionada con la desnutrición). En algunas modalidades, la administración mejora la función cognitiva, el crecimiento, o la actividad cerebral del sujeto. En algunas modalidades, la administración repara o previene el daño cognitivo causado por la desnutrición. En algunas modalidades, la administración mejora la función cognitiva en el nivel de un sujeto que no sufre de desnutrición. En algunas modalidades, la composición o alimento se administra una o más veces al día durante un período de un día a un año o más, incluyendo en programas de alimentación escolar para uso rutinario durante el año escolar como una comida o pasaboca. En algunas modalidades, la composición o alimento se administra una o más veces al día durante un período de una semana a 6 meses. En algunas modalidades, el sujeto no es un adulto. En algunas modalidades, el sujeto no está nutrido adecuadamente.

Modalidades adicionales se describen aquí.

DEFINICIONES

Tal como se emplea aquí, el término "ácido graso omega-3" se refiere a ácidos grasos poliinsaturados que tienen el doble enlace final en la cadena hidrocarburo entre los átomos de carbono tercero y cuarto desde el extremo metilo de la molécula. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos omega-3 incluyen, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA), ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) y ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (DPA).

Tal como se emplea aquí, el término (p/p) (w/w) (peso/peso) se refiere a la cantidad de una sustancia dada en una composición sobre la base del peso. Por ejemplo, una composición que comprende 50% p/p de fosfolípidos significa que la masa de los fosfolípidos es 50% de la masa total de la composición (es decir, 50 gramos de fosfolípidos en 100 gramos de la composición, tal como un aceite).

Tal como se emplea aquí, los términos "alimento" y "productos alimenticios" se refieren a productos e ingredientes, en consecuencia, ingeridos por la boca, cuyos los constituyentes son activos en y/o se absorben por el tubo digestivo (*G.I. tract*) con el propósito de nutrir el cuerpo y sus tejidos, vigorizarlos y gratificarlos, productos que se comercializarán y venderán a clientes para su consumo por humanos. Ejemplos de alimentos y productos alimenticios y bebidas incluyen, pero sin limitarse a, té; comidas para untar; helado; frutas y verduras congeladas; pasabocas incluyendo alimentos y bebidas dietéticas; condimentos; y ayudas culinarias. En algunas modalidades, un "alimento" es un material que comprende una proteína, un carbohidrato y/o una grasa, que se usa en el cuerpo de un organismo para favorecer el crecimiento, la reparación y los procesos vitales y para suministrar energía. Los alimentos pueden contener además sustancias suplementarias tales como minerales, vitaminas y condimentos. Véase Merriam-Webster's Collegiate Dictionary, 10th Edition, 1993.

Tal como se emplea aquí un "aditivo alimenticio" (v.g., como se define por la FDA en 21 C.P.R. 170.3 (e)(1)) incluye aditivos directos e indirectos.

Tal como se emplea aquí, un "suplemento dietético" es un producto que pretende suplementar una dieta. En algunas modalidades, los suplementos dietéticos contienen pocas calorías o ninguna caloría.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Aquí se proveen composiciones y métodos para tratar, prevenir y revertir la desnutrición. En particular, se proporcionan aquí composiciones y métodos para facilitar la reparación cognitiva y prevenir la obesidad (v.g., en los niños o los adultos mayores).

Las formulaciones existentes para la prevención o el tratamiento de la desnutrición tienen el objetivo específico de re-nutrir a las personas, en otras palabras, devolver la cantidad de nutrientes existentes en su cuerpo en los niveles que son adecuados.

Todas las formulaciones actuales contra la desnutrición, comerciales y fabricadas a gran escala (*scaled*), incluyen los nutrientes esenciales (v.g., nutrientes que se requieren para prevenir la muerte durante un período de unas cuantas semanas a meses), pero específicamente carecen de todos los

nutrientes y químicos anotados anteriormente que posibilitan una salud y una cognición a largo plazo. La ausencia de estos nutrientes adicionales entorpece la restauración de las funciones físicas y cerebrales en los recién nacidos y en los niños que están desnutridos o en riesgo de desnutrición y, en vez de ello, las composiciones usuales facilitan efectivamente la salud deficiente y el deterioro cognitivo observados comúnmente en personas desnutridas en etapas tempranas de sus vidas.

Por el contrario, aquí se proveen composiciones y métodos que abordan la necesidad de reparar la anatomía cerebral y corporal dañada y la función, que resultan de la desnutrición o que están en riesgo de desnutrición.

Las composiciones y métodos descritos aquí ofrecen la ventaja, sobre los productos existentes contra la desnutrición, de facilitar la reparación cognitiva para normalizar la anatomía cerebral, y reparar el daño cognitivo incluyendo mejorar variables cognitivas tales como el nivel de atención, la memoria de corto y largo plazo y la función ejecutiva y el tiempo de reacción en niños o adultos que han sido desnutridos o están en riesgo de desnutrición. Además, los métodos pueden usarse para prevenir o revertir el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento en los adultos mayores que pueden estar o pueden no estar desnutridos.

Las composiciones y métodos descritos aquí proporcionan además una salud mejorada a corto y a largo plazo mediante una mejor constitución corporal (más músculo, menos grasa), inflamación reducida, menor riesgo de obesidad en el futuro.

I. Composiciones

Modalidades de la presente divulgación proporcionan composiciones para prevenir y/o tratar la desnutrición que comprenden, constan esencialmente de, o están conformadas por, uno o más de una pluralidad de flavonoides que atraviesan la barrera hematoencefálica, una pluralidad de flavonoides adicionales, ácidos grasos omega-3 y cafeína.

En algunas modalidades, los flavonoides son uno o más de catequina, epicatequina, quercetina, y kempferol. En algunas modalidades, los flavonoides son catequina y/o epicatequina, solos o en combinación con flavonoides adicionales.

En algunas modalidades, las composiciones comprenden, constan esencialmente de, o están conformadas por, compuestos flavonoides purificados (v.g., los descritos aquí). En algunas modalidades, las composiciones comprenden, constan esencialmente de, o están conformadas por, un alimento o alimentos (v.g., una fruta, un vegetal, una hoja, una semilla, etc., o sus extractos o fracciones) que comprenden un flavonoide (v.g., uno o más de cacao, té verde, coliflor y otras verduras, tomate, baya del acai, arándano, ginkgo biloba, cebolla, tomate cherry, canela, o curcumina o sus extractos o fracciones).

En algunas modalidades, las composiciones comprenden cacao como una fuente de flavonoides y/o cafeína. La presente divulgación no se limita a fuentes particulares de cacao. El cacao o el producto que contiene cacao puede ser un polvo de cacao, tal como polvo de cacao natural, polvo de cacao holandés, polvo de cacao extrafino o finamente molido que tiene tamaños medios de partícula menores que 30 micrones, polvo de cacao con contenido alto, medio, bajo de grasa, desengrasado, o sin grasa, polvo de cacao tratado con enzimas (cacao soluble) polvo de cacao sin tostar, polvo de cacao sub-fermentado, polvo de cacao no fermentado, polvo de cacao con bajo grado de tueste, polvo de cacao con alto grado de tueste, productos de cacao producidos de virutas de cacao no fermentadas, productos de cacao producidos de virutas de cacao no tostado, cualquiera de estos productos como un producto de cacao extrafino o finamente molido o polvo que tienen tamaños medios de partícula menores que 30 micrones, o menores que 10 micrones, o incluso menores que 5 micrones, y cualquier combinación de estos productos o polvos de cacao. En algunas modalidades, puede usarse el polvo de cacao de granos de cacao fermentado y con alto grado de tueste, o con un tueste muy oscuro. Adicionalmente, pueden usarse varios tipos de polvos de cacao desengrasados o de bajo contenido de grasa o sustancialmente libres de grasa. En algunas modalidades, la fuente de cacao tiene un alto contenido de flavonoides.

El producto con contenido de cacao puede seleccionarse igualmente de uno o más de: extractos de cacao que contienen flavonoles, chocolate para hornear, licor de chocolate, extractos de cacao, granos de cacao, virutas de cacao, croquetas de cacao, chocolate semidulce, chocolate amargo-dulce, y chocolate con leche.

En algunas modalidades, las composiciones comprenden, constan esencialmente de, o están conformadas por, uno o más ácidos grasos omega-3 que se usan para la mielinización cerebral. En algunas modalidades, los ácidos grasos omega-3 son DHA y/o EPA. En algunas modalidades, el ácido graso omega-3 es DHA. DHA y EPA se usan específicamente para el mantenimiento estructural y la reparación de los tejidos del cerebro y el sistema nervioso central. En algunas modalidades, los ácidos grasos omega-3 se incluyen en las formulaciones en una razón con ácidos grasos omega-6 consistente con una salud óptima.

En algunas modalidades, se utilizan ácidos grasos omega-3 purificados. En algunas modalidades, se utilizan composiciones (v.g., aceites de pescado) que comprenden ácidos grasos omega-3. Sustancias alimenticias adicionales que son ricas en ácidos grasos omega-3 son los peces hipogloso, macarela, salmón, trucha, arenque y atún, y fuentes de plantas nutricionales perilla, semilla de chía, linaza y camelina, o fuentes de algas.

En algunas modalidades, las composiciones comprenden, constan esencialmente de, o están conformadas por, cafeína o una composición que comprende cafeína. Ejemplos de composiciones apropiadas que comprenden cafeína incluyen, pero sin limitarse a, té verde y cacao.

En algunas modalidades, las composiciones comprenden además una pluralidad de micronutrientes. En algunas modalidades, los micronutrientes se agregan a las formulaciones y/o se proveen como un componente separado. Estos son un diferenciador de los productos para la prevención y el tratamiento de la desnutrición. Las recomendaciones nacionales e internacionales para los micronutrientes son únicamente un subconjunto de los micronutrientes recomendados para recién nacidos sanos. En algunas modalidades, las formulaciones incluyen la gama completa de micronutrientes, v.g., incluyendo todos los incluidos en los consumos diarios recomendados (DRIs - *dietary reference intakes*) para recién nacidos sanos, incluso si esos micronutrientes no están específicamente recomendados en las recomendaciones para el tratamiento de la desnutrición (v.g., colina y selenio y cromo).

En algunas modalidades, los micronutrientes, vitaminas y/o minerales son uno o más de hierro, fósforo, zinc, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, folato, vitamina B12, ácido pantoténico, biotina, colina, cromo, cobre,

manganeso, selenio, molibdeno, yodo, vitamina A, calcio, potasio, magnesio, vitamina E, vitamina C, un carotenoide, vitamina D, o vitamina K.

En algunas modalidades, los niveles de micronutrientes son generalmente consistentes con los niveles de nutrientes recomendados por los comités nacionales e internacionales sobre los requerimientos de nutrientes de recién nacidos o niños.

Los requerimientos diarios se definen como el mayor de 100% de los DRIs más recientes para el grupo de edad para el cual está diseñado el producto, o RNIs (por la USAID), multiplicado por hasta 1,50 para aquellos nutrientes que contienen anti-nutrientes para contrabalancear la disponibilidad reducida (v.g., hierro, zinc), con la salvedad de que los niveles de nutrientes no excedan generalmente el nivel de consumo superior tolerable (UL) de nutrientes especificado por los DRIs.

En algunas modalidades, el calcio se restringe a menos que o igual a 100 mg/d para promover la absorción de los demás cationes divalentes. En algunas modalidades, la vitamina E se provee en > DRI para posibilitar su papel en facilitar el paso por la barrera hematoencefálica de ciertos flavonoides beneficiosos. En algunas modalidades, el sodio se provee en las recomendaciones de la USAID. En algunas modalidades, la vitamina A se provee en 50% por vitamina A y 50% de nutrientes convertibles tales como β -caroteno para reducir el riesgo de una ingesta excesiva de vitamina A.

En algunas modalidades, las composiciones son más bajas en azúcar y fructosa que las formulaciones típicas listas para consumir, para beneficios específicos relacionados con la reducción de la obesidad futura y la modulación de los procesos inflamatorios los cuales, a su vez, pueden favorecer la reparación de la cognición.

En algunas modalidades, la concentración de calorías y micronutrientes en el alimento depende de su uso. Por ejemplo, en algunas modalidades, los alimentos suplementarios aportan una cantidad diaria parcial de calorías (v.g., 50 a 500 (v.g., 50, 100, 200, 300, 400, o 500 kcal) para tomar en cuenta las ingestas de nutrientes típicas calculadas a partir de una dieta casera de muy baja calidad que aporta las restantes necesidades de calorías diarias.

En algunas modalidades, alimentos terapéuticos aportan la cantidad diaria completa en 100% de las necesidades de calorías diarias, porque ellos

constituyen la única fuente alimenticia o la fuente alimenticia mayoritaria durante la recuperación aguda de la desnutrición.

En algunas modalidades, la composición comprende por lo menos 50 kcal (v.g., por lo menos 50, 100, 200, o 300 kcal).

En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 20-35% de sus calorías de proteínas, 10-50% de sus calorías de carbohidratos, y 30-60% de sus calorías de grasa (v.g., aproximadamente 25% de sus calorías de proteínas, 30% de sus calorías de carbohidratos y 45% de sus calorías de grasa).

En algunas modalidades, la concentración de calorías y micronutrientes en el alimento depende de su uso. Por ejemplo, en algunas modalidades, los alimentos suplementarios aportan la cantidad diaria completa en una proporción de calorías diarias (v.g., 250 o 300 kcal) menos las ingestas de nutrientes típicas calculadas a partir de una dieta casera de muy baja calidad que aporta las restantes necesidades de calorías diarias.

En algunas modalidades, alimentos terapéuticos aportan la cantidad diaria completa en 100% de las necesidades de calorías diarias, porque ellos constituyen la única fuente alimenticia o la fuente alimenticia mayoritaria durante la recuperación aguda de la desnutrición.

En algunas modalidades, productos fortificantes aportan la cantidad diaria completa de flavonoides, omega-3, la mayoría de los micronutrientes esenciales, +/- proteína animal dependiendo de la población objetivo. En este caso, el contenido de calorías de fortificantes es únicamente la que es suficiente para aportar los nutrientes mencionados individuales.

En algunas modalidades, se provee fibra en valores naturales resultantes de los nutrientes, sin enriquecimiento específico para satisfacer los niveles DRI. En otras modalidades, la fibra puede enriquecerse en niveles DRI, o serían beneficiosas cantidades mayores (relativas a las calorías) cuando se está previniendo o tratando intensivamente la obesidad.

En algunas modalidades, los electrolitos ocurren en una proporción a kcal en los productos y mediante valores de requerimientos para el tipo específico de producto (v.g., terapéutico versus suplementario).

En algunas modalidades, las composiciones comprenden uno o más de una proteína, una grasa, o carbohidratos. La presente divulgación no se limita a

fuentes particulares de nutrientes tales como una proteína, una grasa, y carbohidratos. Una fuente vegetal o animal de nutrientes purificados (v.g., isolato de soya, proteína de suero, aceites, sacarosa, fructosa, glucosa) o naturales es apropiada para uso en las composiciones descritas aquí.

Fuentes útiles de grasa incluyen, pero sin limitarse a, grasas extraídas o no extraídas de carnes o vegetales (v.g., grasa de mantequilla de nata, y otras fuentes lácteas, grasa animal tal como grasa de pollo o tocino, aceite vegetal, grasa vegetal para cocinar, y otras grasas vegetales tales como manteca de cacao, illipe, shea, palma, alpiste de palma, árbol de sal, soya, semilla de algodón, coco, colza, canola y flores de girasol).

Fuentes útiles de proteína incluyen, v.g., proteína extraída o no extraída de carnes y/o vegetales. Por ejemplo, una fuente de proteína láctea (v.g., leche entera, leche descremada, leche condensada, leche evaporada, suero, caseína, sólidos de leche sin grasa). Fuentes no extraídas útiles de proteína incluyen, v.g., partículas de alimentos sólidos (v.g., partículas de carne, pescado, o vegetales). Fuentes útiles de proteínas extraídas incluyen, v.g., suero, caseína, pescado, proteína de soya, proteína de huevo, proteína de frijol, proteína de cáñamo y proteína de arroz.

Fuentes útiles de carbohidratos incluyen, pero sin limitarse a, vegetales feculentos tales como granos (v.g., grano entero), vegetales no feculentos, vegetales, frijoles, sacarosa, fructosa, o miel. Otros ejemplos de fuentes de carbohidratos útiles incluyen arroz, cebada, trigo, avena, tubérculos, papas, legumbres, nueces y semillas.

La presente divulgación no se limita a formulaciones específicas. Formulaciones ejemplares se proveen en los Ejemplos 2 y 4 más adelante.

Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, anacardos, azúcar o miel, aceite vegetal, huevos crudos, una mezcla de proteínas, cacao con alto contenido de flavonoles, canela, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, vitamina en polvo y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 18 g de anacardos, 3 g de azúcar o miel, 3,25 g de aceite vegetal, 4 g de huevos crudos, 10 g de mezcla de proteínas

que comprende 4 g de proteína de suero y 6 g de isolato de proteína de soya, 5,0 g de cacao con alto contenido de flavonoles, 0,5 g de canela, 1 g de polvo de moringa, 1,5 g de polvo de tomate, 3,0 g de polvo de té verde, 0,1 g de vitamina en polvo y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, manteca de anacardo, harina de sorgo, aceite vegetal, huevos enteros, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, una mezcla de proteínas, vitamina en polvo y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 20,6 g de manteca de anacardo, 6,5 g de harina de sorgo, 3 g de aceite vegetal, 1 g de huevos enteros, 2,8 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,4 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 3,7 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 21 g de mezcla de proteínas que comprende 16 g de salmón enlatado y 5 g de isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, manteca de anacardo, harina de sorgo, miel, aceite de soya, sal, polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, una mezcla de proteínas, vitamina en polvo y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 20,6 g de manteca de anacardo, 7 g de harina de sorgo, 4,8 g de miel, 3,5 g de aceite de soya, 0,3 g de sal, 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 20 g de mezcla de proteínas que comprende 13 g de salmón enlatado, 1 g de huevo, y 6 g de isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo y

1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, polvo de salmón, isolato de proteína de soya, vitamina en polvo y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 3 g de salmón en polvo, 6 g de isolato de proteína de soya, 0,1 g de vitamina en polvo y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de cebolla, polvo de moringa, polvo de tomate, polvo de té verde, cúrcuma, vitamina en polvo y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 4,0 g de polvo de cacao, 3,0 g de polvo de espinaca, 0,2 g de polvo de cebolla, 1,5 g de polvo de moringa, 1 g de polvo de tomate, 4,0 g de polvo de té verde, 0,2 g de cúrcuma, 0,1 g de vitamina en polvo y 1,7 ml de aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, manteca de anacardo, dextrosa, aceite de soya, polvo de cacao, polvo de espinaca, vitamina en polvo, suero y aceite de pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 20 g de manteca de anacardo, 10 g de dextrosa, 4,0 g de aceite de soya, 4,0 g de polvo de cacao, 7,0 g de polvo de espinaca, 0,15 g de vitamina en polvo, 4,5 g de suero y 1,9 ml de aceite de

pescado fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, polvo de cacao, polvo de espinaca, polvo de té verde, vitamina en polvo, proteína de pescado, proteína de soya, harina de arroz, dextrosa, aceite de soya y aceite rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa o sus extractos o fracciones.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 4,4 g de polvo de cacao, 5,3 g de polvo de espinaca, 2,4 g de polvo de té verde, 0,1 g de vitamina en polvo, 5 g de proteína de pescado, 2 g de proteína de soya, 10 g de harina de arroz, 4 g de dextrosa, 13,4 g de aceite de soya y 1,9 ml de aceite rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, polvo de cacao, polvo de moringa, polvo de té verde molido, polvo de proteína de soya, polvo de linaza, canela, sal, miel, manteca de soya, uvas pasas, agua, polvo de proteína de suero, aceite omega-3, trocitos de chocolate, chispitas, betacaroteno, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, ácido pantoténico, biotina, colina, cromo, cobre, yodo, manganeso, molibdeno, selenio y zinc y, opcionalmente, hierro. En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 3,5 g de polvo de cacao, 0,25 g de polvo de moringa, 0,5 g de polvo de té verde molido, 5,0 g de polvo de proteína de soya, 0,5 g de polvo de linaza, 0,05 g de canela, 0,1 g de sal, 2,75 g de miel, 8,5 g de manteca de soya, 5,0 g de uvas pasas, 7,5 ml de agua, 2,5 g de polvo de proteína de suero, 1,71 g de aceite omega-3, 2,0 g de trocitos de chocolate, chispitas, 0,00053 g de betacaroteno, 0,00365 g de vitamina C, 0,00000375 g de vitamina D, 0,00113 g de vitamina E, 0,0000092 g de vitamina K, 0,000082 g de tiamina, 0,000041 g de riboflavina, 0,00125 g de niacina, 0,00009 g de vitamina B6, 0,00000018 g de vitamina B12, 0,00048 g de ácido pantoténico, 0,0000025 g de biotina, 0,0501 g de colina, 0,0000033 g de cromo, 0,000098 g de cobre, 0,000018 g de yodo, opcionalmente 0,00079 g de hierro, 0,00036 g de manganeso, 0,000004 g de molibdeno, 0,000005 g de

selenio y 0,00030 g de zinc por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, polvo de cacao, moringa, té verde molido, proteína de soya, proteína de suero, canela, sal, miel, aceite omega-3, mantequilla de maní, aceite vegetal, azúcar, comprimido de vitamina, betacaroteno, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, niacina, vitamina B6, colina, cromo, yodo, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio y zinc. En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente de, o está conformada por, 6,08 g de polvo de cacao, 0,42 g de moringa, 0,83 g de té verde molido, 7,5 g de proteína de soya, 4,3 g de proteína de suero, 0,08 g de canela, 0,13 g de sal, 8 g de miel, 1,42 g de aceite omega-3, 13,8 g de mantequilla de maní, 5,83 g de aceite vegetal, 3,5 g de azúcar, 1,14 g de comprimido de vitamina, 0,00018 g de betacaroteno, 0,0937 g de vitamina C, 0,0000046805 g de vitamina D, 0,011 g de vitamina E, $1,51 \times 10^{-6}$ g de vitamina K, 0,00865 g de niacina, 0,000118 g de vitamina B6, 0,0381 g de colina, 0,000000015 g de cromo, 0,000033 g de yodo, 0,0176 g de magnesio, 0,0015 g de manganeso, 0,0000225 g de molibdeno, $3,85 \times 10^{-5}$ g de selenio y 0,00297 g de zinc por porción o 7,3 g de polvo de cacao, 0,5 g de moringa, 1,0 g de té verde molido, 9,0 g de proteína de soya, 5,2 g de proteína de suero, 0,1 g de canela, 0,15 g de sal, 9,5 g de miel, 1,71 g de aceite omega-3, 16,5 g de mantequilla de maní, 7,0 g de aceite vegetal, 4,2 g de azúcar, 1,14 g de comprimido de vitamina, 0,0939 g de vitamina C, 0,000004 g de vitamina D, 0,011 g de vitamina E, 0,00004 g de vitamina K, 0,003 g de niacina, 0,0001 g de vitamina B6, 0,022 g de colina, 0,00000002 g de cromo, 0,000033 g de yodo, 0,00153 g de manganeso, 0,0000225 g de molibdeno y 0,00334 g de zinc por porción o +/- 10%, 20%, 30% de uno cualquiera de estos valores.

Las cantidades de cada componente se ajustan a la producción a escala industrial (*are scaled*) basándose en el tamaño de la porción y la edad del sujeto.

La presente divulgación no se limita a una formulación particular que comprende una o más de composiciones antes descritas. En algunas modalidades, las composiciones se proveen como uno o más de suplementos, productos alimenticios, alimentos y aditivos alimenticios. En algunas modalidades, los alimentos y los productos alimenticios son uno o más de barras

(v.g., barras crudas), galletas, galletas saladas, hojuelas, pastas, papillas y bebidas líquidas, polvos, y similares.

En algunas modalidades, las composiciones son versiones de larga duración (*shelf-stable*) o versiones frescas de alimentos suplementarios listos para consumir (RUSF - *ready-to-use supplementary foods*), los cuales pueden ser productos individuales o combinaciones de más de un producto que, conjuntamente, constituyen la formulación completa; alimentos terapéuticos listos para consumir (RUTF - *ready-to-use therapeutic foods*); los cuales pueden ser productos individuales o combinaciones de más de un producto que, conjuntamente, constituyen la formulación completa; mezclas (v.g., polvos o pastas) que se usan como un ingrediente compuesto para crear RUTF y RUSF cuando se combinan con ingredientes locales en países en los que prevalece la desnutrición; mezclas (v.g., polvos o pastas) que se usan por los hogares individuales para fortificar las preparaciones alimenticias locales.

En algunas modalidades, las composiciones se proveen como píldoras de suplementos que se usan para suplementar una dieta que es fundamentalmente adecuada en macronutrientes, pero carece de flavonoides y/o ácidos grasos omega-3 y/o cafeína y nutrientes esenciales para la restauración de la función física y mental como consecuencia de la desnutrición o en riesgo de desnutrición.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición de suplementos que comprende uno o más de las composiciones anteriores en combinación con una sustancia portadora farmacéuticamente aceptable. La forma actual de la sustancia portadora y, en consecuencia, la composición en sí no es crítica. La sustancia portadora puede ser un líquido, gel, cápsula de gelatina blanda, cápsula, polvo, comprimido sólido (comprimido oblongo recubierto o no recubierto), té, o similares. La composición, en este caso, está preferiblemente en la forma de un comprimido o cápsula y, muy preferiblemente, en la forma de una cápsula de gelatina blanda. Sustancias portadoras y/o excipientes apropiados incluyen maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, y similares (incluyendo mezclas de los anteriores). Sustancias portadoras preferidas

incluyen carbonato de calcio, estearato de magnesio, maltodextrina y mezclas de los anteriores. Los diferentes ingredientes y el excipiente y/o la sustancia portadora se mezclan y se moldean en la forma deseada usando técnicas convencionales. El comprimido o cápsula puede recubrirse con un recubrimiento gastro-resistente que se disuelve con un pH de alrededor de 6,0 a 7,0. Un recubrimiento gastro-resistente (*enteric coating*) apropiado que se disuelve en el intestino delgado, pero no en el estómago, es ftalato de acetato de celulosa. Otros detalles o técnicas para la formulación y para la administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

El suplemento dietético puede comprender uno o más ingredientes inertes, especialmente si es deseable limitar el número de calorías agregadas a la dieta por el suplemento dietético. Por ejemplo, el suplemento dietético puede contener igualmente ingredientes opcionales incluyendo, por ejemplo, hierbas, vitaminas, minerales, potenciadores, colorantes, endulzantes, saborizantes, ingredientes inertes, y similares.

En modalidades adicionales, las composiciones comprenden por lo menos un saborizante alimenticio tal como acetaldehído, acetoína (acetil metilcarbinol), anetol (parapropenil anisol), benzaldehído (aldehído benzoico), ácido N-butírico (ácido butanoico), d o 1 carvona (carvol), cinnamalaldehído (aldehído cinámico), citral (2,6 dimetiloctadieno 2,6 al 8, geranial, neral), decanal (N decilaldehído, capralaldehído, aldehído cáprico, caprinalaldehído, aldehído C 10), etil acetato, etil butirato, éster etílico de ácido 3 metil 3 fenil glicídico (etil metil fenil glicidato, aldehído de fresa, C 16 aldehído), etil vainilla, geraniol (3,7 dimetil 2,6 y 3,6 octadien 1 ol), acetato de geranilo (acetato de geraniol), limoneno (d , 1 , y d1), linalol (linalol, 3,7 dimetil 1,6 octadien 3 ol), acetato de linalilo (bergamol), antranilato de metilo (metil 2 aminobenzoato), piperonal (3,4 metilendioxi benzaldehído, heliotropina), vainilla, alfalfa (*Medicago sativa* L.), pimienta inglesa (*Pimenta officinalis*), semilla de ambrette (*Hibiscus abelmoschus*), angélica (*Angelica archangelica*), angostura (*Galipea officinalis*), anís (*Pimpinella anisum*), anís estrellado (*Illicium verum*), toronjil (*Melissa officinalis*), albahaca (*Ocimum basilicum*), laurel (*Laurus nobilis*), caléndula (*Calendula officinalis*), (*Anthemis nobilis*), pimienta (*Capsicum frutescens*), alcaravea (*Carum carvi*), cardamomo (*Elettaria cardamomum*), casia,

(*Cinnamomum cassia*), pimienta de cayena (*Capsicum frutescens*), semilla de apio (*Apium graveolens*), perifollo (*Anthriscus cerefolium*), cebolleta (*Allium schoenoprasum*), cilantro (*Coriandrum sativum*), comino (*Cuminum cyminum*), saúco del Canadá (*Sambucus canadensis*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), fenogreco (*Trigonella foenum graecum*), gengibre (*Zingiber officinale*), marrubio (*Marrubium vulgare*), rábano picante (*Armoracia lapathifolia*), hisopo (*Hyssopus officinalis*), lavanda (*Lavandula officinalis*), otoba (*Myristica fragrans*), mejorana (*Majorana hortensis*), mostaza (*Brassica nigra*, *Brassica juncea*, *Brassica hirta*), nuez moscada (*Myristica fragrans*), pimentón (*Capsicum annuum*), pimienta negra (*Piper nigrum*), menta (*Mentha piperita*), semilla de la flor de amapola (*Papaver somniferum*), romero (*Rosmarinus officinalis*), azafrán (*Crocus sativus*), salvia (*Salvia officinalis*), satureja (*Satureia hortensis*, *Satureia montana*), sésamo (*Sesamum indicum*), menta verde (*Mentha spicata*), estragón (*Artemisia dracunculus*), tomillo (*Thymus vulgaris*, *Thymus serpyllum*), cúrcuma (*Curcuma longa*), vainilla (*Vanilla planifolia*), zedoaria (*Curcuma zedoaria*), sacarosa, glucosa, sacarina, sorbitol, manitol, aspartame. Otros saborizantes apropiados se divulgan en referencias tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing, p. 1288-1300 (1990), y Furia and Pellanca, Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, The Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio, (1971), conocidos por los expertos en la materia.

En otras modalidades, las composiciones comprenden por lo menos un colorante alimenticio natural o sintético (v.g., extracto de achiote, astaxantina, polvo de remolacha, azul ultramarino, cantaxantina, caramelo, carotenal, betacaroteno, carmín, harina de semilla de algodón tostada, gluconato ferroso, lactato ferroso, extracto de color uva, extracto de hollejo de uva, óxido de hierro, zumo de fruta, zumo vegetal, harina de algas molidas, harina de tagetes, aceite de zanahoria, aceite de endoespermo de maíz, pimentón, oleorresina de pimentón, riboflavina, azafrán, cúrcuma y oleorresina).

En algunas modalidades, combinaciones de diferentes píldoras de suplementos o combinaciones de productos alimenticios y suplementos se usan para proporcionar composiciones completas.

En algunas modalidades, se usan cocinas comerciales o domésticas (*home kitchens*) o laboratorios para garantizar la seguridad del alimento y la prevención de la degradación de los nutrientes durante el almacenamiento,

incluyendo la adición de los preservantes y aditivos necesarios y (para productos de larga duración) pruebas microbianas, tal como se requiere por las regulaciones de seguridad de alimentos. En algunas modalidades, las composiciones tienen un bajo contenido de agua para obtener una seguridad microbiana.

II. Usos

Las composiciones y alimentos descritos aquí encuentran uso en una variedad de aplicaciones relacionadas con el tratamiento y la prevención de la desnutrición. En algunas modalidades, una o más de las composiciones (v.g., un suplemento único, un alimento único, una combinación de un suplemento y un alimento, o una combinación de múltiples alimentos y bebidas) se administra a un sujeto necesitado de ellas (v.g., un sujeto que sufre de desnutrición o en riesgo de desnutrición). En algunas modalidades, el sujeto está sufriendo de desnutrición no causada por una enfermedad o una afección consuntiva. En algunas modalidades, el sujeto ha estado sufriendo de desnutrición durante por lo menos una semana (v.g., por lo menos una semana, un mes, un año, etc.)

En algunas modalidades, el sujeto tiene una función cognitiva reducida en relación con un sujeto de la misma edad que no sufre de desnutrición (v.g., un promedio de población de la misma comunidad o una comunidad diferente o grupo étnico). En algunas modalidades, el sujeto no tiene función cognitiva reducida. En algunas modalidades, el sujeto tiene función cognitiva reducida relacionada con la desnutrición.

En algunas modalidades, los sujetos son niños (v.g., menores de 18 años, menores de 12 años, menores de 10 años, menores de 6 años, menores de 4, años o menores de 2 años). En algunas modalidades, los sujetos tienen 2-8 años de edad (v.g., 2-6, 2-7, 2-5, 2-4, o 2-3 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto no es un adulto.

En algunas modalidades, los sujetos son adultos mayores (v.g., mayores de 50, 60, 70, 80, o 90 años), y la administración de la composición previene o revierte el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento.

En algunas modalidades, el sujeto es una mujer embarazada, y la administración de las composiciones descritas aquí previene la desnutrición y la

función cognitiva asociada con la desnutrición en el embrión o feto en desarrollo antes y/o después del nacimiento.

En algunas modalidades, una o más porciones de la composición se administra una o más veces al día (v.g., como un suplemento o en reemplazo de una comida) durante un período de varios días a varios años (v.g., varios días, una semana, varias semanas, un mes, varios meses, un año, o varios años). En algunas modalidades, la composición se administra hasta que se ha resuelto la desnutrición. En algunas modalidades, la composición se administra hasta que se mejora la función cognitiva en el nivel de un sujeto que no sufre de desnutrición.

En algunas modalidades, la administración de las composiciones y alimentos descritos aquí mejora la función cognitiva del sujeto (v.g., en el nivel de un sujeto que no sufre de desnutrición). En algunas modalidades, la administración de las composiciones y alimentos descritos aquí repara el daño cognitivo causado por la desnutrición. En algunas modalidades, la administración de las composiciones y alimentos descritos aquí previene el daño cognitivo causado por la desnutrición.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo I

Estudio Clínico

Este Ejemplo describe un estudio clínico para evaluar las formulaciones nutricionales de las modalidades de la presente divulgación para productos apropiados para la prevención de la desnutrición.

Un número de hasta 20 niños, con edades entre 24-30 meses, y 20 menores en edad escolar con edades entre 6-6,5 años, que vivían en cada una de las 2 aldeas (población total del estudio hasta 80, sin un número mínimo de incorporación) se seleccionaron para este estudio, con edades documentadas por el registro oficial de nacimiento, que poseen todas las familias. Las aldeas son una muestra de conveniencia, escogida entre aldeas dentro de la red del socio de investigación local *International Partnership for Human Development*. Cada aldea en esta región tiene una escuela y un centro de salud comunitario por aldea, los cuales se ocupan de la distribución de los suplementos y algunas evaluaciones de los resultados. Las aldeas son ampliamente comparables en

términos de tamaño, poder adquisitivo, tasas de desnutrición, la presencia o ausencia de un programa de alimentación escolar, y afiliación tribal y religión.

Se asigna aleatoriamente una aldea para recibir la galleta preparada localmente y un preparado multivitamínico diario, y la otra se asigna aleatoriamente para ser un sitio de control con fines de evaluación únicamente. La aleatorización ocurre antes de las pruebas iniciales (*baseline testing*). Los pobladores no están informados de la aleatorización hasta que las pruebas iniciales se han concluido.

Luego de las mediciones iniciales de antropometría, fuerza de agarre, cognición, mediciones no invasivas de hemoglobina, carotenoides de la piel y hemodinámica cerebral y metabolismo del oxígeno (evaluados con espectroscopía infrarroja cercana, no invasiva, NIRS), los participantes reciben su intervención durante 12 semanas, y las mismas mediciones tomadas inicialmente (*at baseline*) se repiten durante la última semana del estudio. La evaluación se da por terminada entre 9-12 semanas de consumo del suplemento dependiendo de las condiciones climáticas.

El Suplemento

La intervención es una galleta preparada localmente con un bajo contenido de azúcar (menor que 10% en peso seco) diseñada para facilitar el crecimiento y el desarrollo cognitivo, y se provee a los participantes 5 días a la semana durante el período de estudio junto con un preparado multivitamínico (colectivamente designado el "suplemento"; véase formulaciones ejemplares en el Ejemplo 2). Debido a que el preparado multivitamínico contiene únicamente aquellos nutrientes encontrados comúnmente en el alimento, se considera que la combinación de la galleta y el preparado multivitamínico es un alimento, colectivamente considerados. La galleta aporta 250-300 kcal/día y tiene ≈20-30% de energía de proteína (de la cual 25-50% es de una fuente de proteína animal), 20-35% de carbohidrato total y ≈40-60% de grasa (con una composición final en estos intervalos a determinarse por pruebas locales de aceptabilidad del producto). Adicionalmente, la galleta se fortifica con vitaminas y minerales, de manera que la combinación de la galleta y el preparado multivitamínico satisface las recomendaciones de la USAID para la desnutrición moderada (Webb et al. 2011, *Delivering Improved Nutrition: Recommendations for Changes to U.S.*

Food Aid Products and Programs. Boston, MA: Tufts University) y las recomendaciones de Ingesta de Referencia Dietética (Institute of Medicine, 2015) para niños sanos y en riesgo de las edades estudiadas, y al mismo tiempo no excederán las recomendaciones de nutrientes de Límite Superior para cualquier micronutriente (Institute of Medicine, 2015).

Los ingredientes en la galleta son una combinación de productos locales, que se consumen rutinariamente en las aldeas, e ingredientes importados, que son de larga duración y se obtienen en el comercio en los Estados Unidos. Los ingredientes locales pueden incluir uno cualquiera los siguientes: cacahuets, anacardos, sorgo, arroz, huevos, miel. Los ingredientes importados pueden incluir uno cualquiera de los siguientes: leche en polvo libre de grasa, suero deshidratado, huevo entero deshidratado, salmón enlatado y sardinas, harina de grillo, harina de trigo, azúcar, sorgo, mijo, aceite de soya, aceite de pescado, canela, cúrcuma, cacao, té verde, verduras deshidratadas tales como espinaca, coliflor y moringa, harina de semilla de linaza, harina de semilla de chía, harina de soya, extracto de proteína de soya, y harinas de legumbres, y vitaminas individuales y minerales necesarios para la fortificación de la galleta. Las proporciones de los ingredientes se determinan por las medidas de la composición de nutrientes y las pruebas de aceptabilidad. Algunos de estos alimentos contienen cafeína, y el contenido de cafeína de las galletas es ≤ 5 mg/kg de peso corporal/día, nivel que se ha reportado como seguro incluso en poblaciones mucho más vulnerables tales como bebés prematuros (Mueni et al. 2009, *Int Health* 2009; 1:190-5). Los ingredientes importados se importan específicamente para el estudio desde los Estados Unidos y se almacenan bajo refrigeración en Bissau y se despachan a los panaderos semanalmente en cantidades previamente medidas para la producción de las galletas.

Las recetas específicas para los suplementos se desarrollan mediante la colaboración entre los investigadores y pobladores locales. Antes del estudio clínico (*trial*) se desarrollaron diferentes variantes de galletas preparadas localmente con consideración de los ingredientes disponibles y las preferencias de sabor locales. Una vez preparadas estas variantes iniciales, se llevan a cabo pruebas de sabor para determinar qué variantes son las más aceptables a los miembros de la aldea. Los líderes de la aldea identifican posibles pobladores para participar en este ensayo; la participación es voluntaria, y no se registran

indicadores que permitan conocer la identidad de quienes participan. Luego de seleccionarse las receta del suplemento finales (1 o más dependiendo de cuáles son aceptables), los panaderos comerciales locales preparan los suplementos 5 días por semana durante el estudio clínico, usando estándares localmente aceptados para la higiene, y un proceso de control de calidad para las proporciones de los ingredientes asignados por el grupo de investigación para garantizar una composición consistente de las galletas. Se reservan muestras de las galletas y se almacenan congeladas para su retorno a los Estados Unidos para la realización de pruebas de la composición.

Intervención

Menores en edad escolar (edad 6 a 6,5 años) reciben su suplemento 5 días a la semana en la mañana antes del inicio de clases. Reciben el suplemento en la escuela o en el centro de salud comunitario, dependiendo de la preferencia de los pobladores luego de la inclusión en el estudio. Los niños pequeños (edad 24 a 30 meses) reciben el suplemento 5 días a la semana en la mañana en el centro de salud comunitario, distribuido por profesionales de la salud de la comunidad. Este grupo de edad consume universalmente alimentos sólidos, y usualmente ha terminado la lactancia materna. No obstante, algunos de los niños pueden preferir aún comer alimento semisólido, y las madres tienen la opción de machacar las galletas y mezclarlas con agua, si lo prefieren.

Los maestros y los profesionales de la salud de la comunidad registran el consumo del suplemento diariamente durante el estudio, y reportan la información semanalmente al grupo de investigación local. A los padres de los participantes en la intervención activa se les aconseja no reducir la ingesta de alimentos regular de su hijo, de manera que el suplemento es adicional más que sustituto del alimento casero.

Control

El control es evaluación únicamente.

Resultados

Todos los resultados se cuantifican inicialmente (*at baseline*) y durante la última semana de la intervención en la mañana en un día en que el niño se

encuentra bien. Si el niño no puede ser examinado en este momento, las mediciones se toman antes de 2 semanas después de esta fecha. Debido a que en esta comunidad no se consume típicamente un desayuno y el suplemento se provee en la mañana, las mediciones al final del estudio se estandarizan en relación con el momento oportuno del consumo de suplemento en la mañana. Durante las mediciones se efectúa un contacto directo con los participantes por el personal de investigación local y enfermeras del Ministerio de Educación.

Peso y talla

Se toman mediciones en duplicado del peso a $\pm 0,1$ kg usando una báscula digital calibrada (v.g., báscula para piso modelo 813, Seca, Chino, CA). Se realizan medidas en duplicado de la talla con un estadiómetro vertical que registra hasta 0,1 cm (v.g., modelos 213, Seca, Chino CA).

Perímetros

Se toman mediciones en duplicado del perímetro braquial (MUAC - *mid-upper arm circumference*) en el punto medio entre la prominencia ósea acromion, de la escápula y la prominencia ósea olécranon, y se miden en duplicado los perímetros cefálicos en el diámetro más ancho, usando métodos estandarizados de la Organización Mundial de la Salud (WHO - *World Health Organization*).

Fuerza de agarre de la mano

En los niños en edades de 6-6,5 años, la fuerza de agarre en ambas manos se mide en duplicado usando un dinamómetro apropiado para poblaciones pediátricas (v.g., Lode BV, Amsterdam. The Netherlands). Se pide a los participantes apretar la palanca tan duro como puedan tres veces para obtener lecturas dentro del 10% de cada una otra, sentados en una posición con el hombro recogido, el codo flexionado en un ángulo de 90°, y la muñeca en una posición neutra (Molenaar et al 2010, Clin Orthop Relat Res. 2010; 468:217-223).

Pruebas cognitivas en niños

Las pruebas son adaptaciones culturales de evaluaciones estándar (Carlson et al. 2004; Kochanska et al. 1990, Dev Psychol 2004;40: 1105-22; Weschler 1989, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised.

San Antonio, TX: The Psychological Corporation), que se enfocan en la función ejecutiva de los niños (v.g., cuánto tiempo pueden esperar los niños para buscar un juguete dentro de una caja o bolsa, con qué facilidad aprenden los niños una nueva regla para clasificar objetos o identificar imágenes), memoria de corto plazo (v.g., recordar qué lugares inspeccionaron mientras buscaban un objeto escondido), la atención (v.g., buscar una imagen entre una exhibición de elementos distractores), velocidad de habituación (v.g., con qué rapidez los niños pierden el interés en un juguete nuevo) y razonamiento espacial (v.g., formar figuras con bloques, armar rompecabezas). Se diseñan tareas individuales como juegos cortos culturalmente apropiados, que involucran pequeños objetos domésticos u otros objetos familiares, acertijos y dibujos ilustrativos, y que duran menos de 15 minutos en total. Los niños se sientan en el regazo de su cuidador(a) o cerca de su cuidador(a) en una silla. Un progenitor decide si el niño está participando con la máxima comodidad – en su regazo o sentado al lado de él. Si los niños lloran o se alteran, el investigador suspende la evaluación, y los(las) cuidadores(as) pueden pedir también que se suspenda el estudio en cualquier momento. Se codifican los comportamientos de los niños a partir de las grabaciones de video en un momento posterior.

Hemoglobina

Se mide la hemoglobina en una manera no invasiva usando una técnica estándar, que emplea luz de diferentes longitudes de onda dirigida al dedo (Causey et al 2011, Am J Surg 2011; 201: 592-8) (Pronto 7, Masimo Corporation Irving CA).

Carotenoides de la piel

La espectroscopía Raman (RRS - *Resonance Raman Spectroscopy*) es una medida óptica no invasiva de los carotenoides en un tejido, cuantificada por luz brillante en la palma de la mano (Hata et al 2000, J Invest Dermatology 2000; 114:441-8). Este sitio es conveniente no solo por su accesibilidad, sino también por las siguientes razones: (i) la concentración de carotenoides en la palma de la mano está entre las más altas encontradas en la piel (porque los carotenoides son lipófilos y la piel de la palma de la mano tiene una elevada proporción de lípidos/proteínas), (ii) las diferencias en la pigmentación son mínimas entre

varios tipos de piel en la palma de la mano, y (iii) el espesor de la capa córnea externa de la epidermis (*stratum corneum*) de la palma de la mano (~400 μm) es alto comparado con otros lugares de la piel. Con un escáner NuSkin (Pharmanex Global Research, UT), se usa una energía láser de <10 mW y un tiempo de exposición de 30 segundos por medición con un tamaño de punto elíptico de 2 mm x 3 mm. La RRS usa un láser clase 2-B (National Laser Inc, Salt Lake City, UT) y con esta energía láser y este tamaño de punto es seguro exponer la piel durante hasta 30.000 segundos (Ermakov et al 2004; Mayne et al 2010). Se toman dos mediciones en cada mano.

Hemodinámica cerebral y metabolismo del oxígeno con NIRS

Se calculan de manera no invasiva la hemodinámica cerebral, incluyendo el volumen sanguíneo (CBV - *blood volume*) y el flujo sanguíneo (CBF - *blood flow*), y la tasa metabólica cerebral del oxígeno (CMRO₂ - *metabolic rate of oxygen*) con luz a través de la frente de los niños incluidos en el estudio. Se utiliza espectroscopía infrarroja cercana (NIRS - *near-infrared spectroscopy*) avanzada, desarrollada por la Dra. Franceschini y su equipo (Lin et al. 2013, J Vis Exp 2013; E4379) en la División de Óptica del Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital (Boston, MA). Estos equipos NIRS se han usado exitosamente sin ningún riesgo en más de 400 recién nacidos en el Massachusetts General Hospital, Brigham and Women Hospital, y en el Boston Children's Hospital y en más de 40 niños en el Cure Children's Hospital en Uganda.

Equipos de espectroscopía de correlación difusa (DCS - *Diffuse Correlation Spectroscopy*) se usan para obtener un índice del flujo sanguíneo y un índice de la concentración de la hemoglobina. El flujo sanguíneo en el tejido profundo se obtiene cuantificando las fluctuaciones de intensidad temporal de la luz dispersada que surgen de cambios Doppler inducidos por los glóbulos rojos en movimiento. La concentración de la hemoglobina se obtiene midiendo la atenuación de la luz inducida por la absorción por los tejidos. Los equipos DCS constan de una longitud de coherencia larga en una longitud de onda entre 750 y 850 nm, 4 a 8 fotodiodos de avalancha para el conteo de fotones con baja oscuridad (*low dark-count photon counting avalanche photodiodes*), y una tarjeta de correlación personalizada (*custom-made correlator board*). Para este

proyecto se usan opcionalmente dos equipos DCS en diferentes longitudes de onda (operados simultáneamente alternando las dos fuentes lumínicas encendiéndolas y apagándolas).

Un equipo NIRS con dominio de frecuencia (FD - *frequency-domain*) se usa opcionalmente en paralelo con los sistemas DCS. Este prototipo FDNIRS se ha construido por ISS, Inc. en colaboración con el equipo de la Dra. Franceschini en MGH. El equipo FDNIRS consta de 8 diodos láser modulados por radiofrecuencia (110 MHz) que operan en 8 diferentes longitudes de onda que varían de 670-830 nm y hasta 4 detectores de tubo multiplicador (PMT - *photomultiplier tube detectors*) para detección de heterodino.

La luz proveniente de/emitted a los equipos DCS y FDNIRS se aplica a/desde la cabeza del sujeto a través de cables de fibra óptica dispuestos en un sensor óptico. Las fibras ópticas son flexibles y se insertan en prismas en ángulos de 90 grados de manera que las fibras yacen planas contra la cabeza. Los prismas se disponen sobre un sensor de caucho cuadrado o rectangular de un tamaño no mayor que 30 cm². Las luces DCS y FDNIRS se encienden secuencialmente durante la adquisición de los datos. De un momento a otro, aproximadamente 50-70 mW de luz láser ilumina la piel difusamente sobre un punto de 5 mm. Esto resulta en una exposición menor que 0,3-0,4 W/cm² a la piel, dentro de los niveles de luz aprobados por las Normas ANSI (0,4 W/cm² a 850 nm). La luz láser no es colimada, sino más bien se expande/difunde en el extremo de la fibra y diverge en un ángulo muy amplio (> 50°) en el extremo de la sonda. Esto resulta en una distancia nominal de riesgo ocular (NOHD - *Nominal Ocular Hazard Distance*) de 5-7 cm, que es menor que la distancia de enfocado de 10 cm de la retina. Por consiguiente, no se requiere protección para los ojos.

Durante cada sesión de medición un operador sostiene el sensor NIRS en posición sobre la frente del niño por 10-20 segundos. Las mediciones NIRS se hacen hasta en 4 lugares en la frente y se repiten hasta 7 veces en cada lugar, por un tiempo total no mayor que 10-15 minutos. Se activan los láseres únicamente cuando el sensor óptico está en posición y se apagan siempre que el sensor tiene que levantarse. Adicionalmente, investigadores entrenados manejan el sensor como si los láseres estuvieran encendidos y toman precauciones para asegurarse de que el sensor nunca se apunte a los ojos del

niño. El sensor óptico se desinfecta con pañitos germicidas desechables (super-sani-cloth, PDI) antes y después del uso en cada niño.

Aceptabilidad del producto alimenticio

Se pide a las madres (de los niños pequeños) y a los menores en edad escolar indicar en una escala de 4 puntos de 'en absoluto' 'un poco', 'moderadamente' y 'muchísimo' cuánto disfrutaron comiendo las galletas y el preparado multivitamínico.

Antropometría de la madre

Con el fin de evaluar los resultados obtenidos en los niños en relación con las circunstancias familiares individuales, se mide igualmente el peso, la talla y el MUAC de las madres, y se recogen datos demográficos de la familia (tamaño de la familia, número de esposas y niños y edades) interrogando a la madre.

Fotografías

Se pide permiso a los padres (y a los niños, en el caso de menores en edad escolar) de tomar fotografías de ellos que ilustren los resultados de las mediciones y el consumo del suplemento, con el propósito de usarlas en las presentaciones sobre la investigación.

Manejo de los datos y análisis estadísticos

Datos de los que se ha eliminado toda información personal (*de-identified data*) se ingresan en una base de datos segura, protegida con una contraseña, por el equipo local de Guinea Bissau antes de la transmisión por correo electrónico a los colaboradores con sede en los Estados Unidos. Los identificadores, vinculados al código de datos desprovistos de información personal, se guardan en un entorno seguro por el PI. Todas las fotografías y cintas de video se almacenan sin nombres u otros identificadores escritos de las personas.

Elegibilidad del niño

La elegibilidad se evalúa por el grupo de investigación local en colaboración con el centro de salud y los empleados de la escuela. Niños no

desnutridos dentro de las 2 aldeas seleccionadas para el estudio son elegibles si satisfacen los siguientes criterios de inclusión:

- Están dentro de un rango de edad especificado: 24-30 meses para niños pequeños y 6-6,5 años para niños de más edad, quienes se incluyeron en el estudio también en su escuela local.
- La familia planea permanecer en la aldea durante el período del estudio;
- El niño no presenta alergias conocidas a algún tipo de alimentos según lo informado por la madre o el tutor.

Este estudio concierne a productos para la prevención de la desnutrición. Por lo tanto, si en el punto de partida (*at baseline*) algún niño es identificado como desnutrido, definido como un perímetro braquial en la zona roja de la cinta de papel, o un puntaje z de peso para la edad o talla para la edad menor o igual que -3,0, el niño es excluido del estudio debido a desnutrición, y se aconseja a los padres llevar al niño a la clínica de desnutrición más cercana.

Localización de la investigación

Dos aldeas de tamaño y nivel adquisitivo comparables, con tasas equivalentes de desnutrición basadas en sondeos previos y tanto con, como sin, un programa actual de almuerzos escolares, y de la misma tribu y religión en la región de Oio, Guinea-Bissau. Todas las actividades de la intervención se condujeron en las aldeas. Se realizan pruebas de los resultados parcialmente en las aldeas (v.g., registros de acontecimientos adversos) al igual que en una sala tranquila en la clínica para la salud regional en el pueblo local de Bissora, a donde los niños y sus madres son transportados para las pruebas de los resultados al comienzo y al final del período de estudio.

Ejemplo 2

Formulaciones

Este ejemplo describe formulaciones ejemplares de modalidades de la presente divulgación. Pueden utilizarse también formulaciones e ingredientes adicionales.

1. Galleta suplementaria lista para consumir para niños de 2 años de edad

Esta receta constituye 1 suplemento diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 1 para información nutricional).

Ingredientes

18 g de anacardos molidos para formar una pasta

3 g de azúcar o miel

3,25 g mezcla de aceites vegetales tales como soya, canola, maíz, etc.

4 g de huevo crudo entero

10 g de mezcla de proteínas 2 (4 g de proteína de suero, 6 g de isolato de proteína de soya)

11,1 g de FCV-1 (mezcla seca #1 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 5,0 g de cacao con alto contenido de flavonoles; 0,5 g de canela; 1 g de polvo de moringa; 1,5 g de polvo de tomate; 3,0 g de polvo de té verde; 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales

1,7 ml de aceite de pescado rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa para satisfacer los objetivos diarios.

Instrucciones

- Se miden los ingredientes y se mezclan juntos con agua suficiente para formar una masa, se dividen en porciones individuales, se les da la forma redonda de una galleta y luego se hornean hasta quedar completamente cocidas, aproximadamente 14 minutos a 350F.
- Las galletas se almacenan en un envase limpio antes del consumo. La misma receta con adaptaciones bien conocidas por las compañías comerciales productoras de alimentos puede transformarse en una barra de larga duración para producción masiva.

Tabla 1

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria del suplemento 1 (galleta)
Energía	kcal	956	656	249
Proteína	g	23	11,7	12,9
Proteína de fuentes animales	g		0	3,75
Grasa	% energía	20-60%	5%	51,3%
Carbohidrato	% energía	20-60%	86%	34%
Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	mg	9	2,0	7
Magnesio	mg	190	90	100
Fósforo	mg	570	214	161
Zinc	mg	12	2	10
Vitamina C	mg	70	29	41
Tiamina (B1)	mg	0,575	0,23	0,35
Riboflavina (B2)	mg	0,77	0,13	0,64
Niacina	mg	8	3	5
Vitamina B6	mg	0,77	0,34	0,43
Vitamina B9 (folato)	µg	210	73	137
Vitamina B12	µg	0,77	0	0,77
Vitamina A	RE, µg	920	13	907
Vitamina E	mg	16,5	0,7	15,9
Vitamina D	µg	7	0	7
Vitamina K	µg	30	5	25
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	2	1
Vitamina B7 (biotina)	mg	9,5	0	9,5
Colina*	mg	200	31	169
Cromo*	µg	11	0	11
Cobre	mg	650	0	650
Manganeso	mg	1,2	1,9	0,5
Selenio*	µg	20	21	8,3
Molibdeno	µg	17	0	17
Yodo	µg	90	0	90
Omega-3	g	0,1-2,0	0,1	671

EPA + DHA*	mg	300-500	0	545
Cafeína	mg	40	N/A	27
Flavonoides*	mg	20-200	N/A	838
Flavonoles*	mg	200-500	N/A	394

Negrilla indica una ingesta objetivo más alta que la actualmente recomendada por los comités internacionales para el tratamiento/prevenición de la desnutrición. Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

N/A datos no disponibles, se anticiparon valores muy bajos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

2. Galleta suplementaria lista para consumir más un preparado multivitamínico para niños de 2 años de edad

Esta receta constituye 1 suplemento diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 2 para información nutricional).

Ingredientes de la galleta

18 g de anacardos molidos hasta obtener una pasta

3 g de azúcar o miel

3,25 g de mezcla de aceites vegetales tales como soya, canola, maíz, etc.

4 g de huevo crudo entero

10 g de mezcla de proteínas 2 (4 g de proteína de suero, 6 g de isolato de proteína de soya)

11,1 g de FCV-1 (mezcla seca #1 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 5,0 g de cacao con alto contenido de flavonoles; 0,5 g de canela; 1 g de polvo de moringa; 1,5 g de polvo de tomate; 3,0 g de polvo de té verde

1,7 ml de aceite de pescado rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa para satisfacer los objetivos diarios.

Preparados multivitamínicos personalizados (masticables para este grupo de edad) se destinan para aportar vitaminas y minerales diarios esenciales no consumidos como parte del alimento casero y el suplemento de galleta.

Instrucciones

- Se miden los ingredientes de la galleta y se mezclan juntos con agua suficiente para formar una masa, se dividen en porciones individuales, se les da la forma redonda de una galleta y luego se hornean hasta quedar completamente cocidas, aproximadamente 14 minutos a 350F.
- Las galletas se almacenan en un envase limpio antes del consumo. La misma receta con adaptaciones bien conocidas por las compañías comerciales productoras de alimentos puede transformarse en una barra de larga duración para producción masiva.
- El suplemento es la galleta más el preparado multivitamínico.

Tabla 2

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria del suplemento (galleta + preparado multivitamínico)
Energía	kcal	956	656	250
Proteína	g	23	11,7	12.9
Proteína de fuentes animales	g		0	3,75
Grasa	% energía	20-60%	5%	51,3%
Carbohidrato	% energía	20-60%	86%	34%
Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	mg	9	2,0	7
Magnesio	mg	190	90	100
Fósforo	mg	570	214	161
Zinc	mg	12	2	10
Vitamina C	mg	70	29	41
Tiamina (B1)	mg	0,575	0,23	0,35
Riboflavina (B2)	mg	0,77	0,13	0,64
Niacina	mg	8	3	5
Vitamina B6	mg	0,77	0,34	0,43
Vitamina B9 (folato)	µg	210	73	137
Vitamina B12	µg	0,77	0	0,77
Vitamina A	RE, µg	920	13	907
Vitamina E	mg	16,5	0,7	15,9

Vitamina D	µg	7	0	7
Vitamina K	µg	30	5	25
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	2	1
Vitamina B7 (biotina)	mg	9,5	0	9,5
Colina*	mg	200	31	169
Cromo*	µg	11	0	11
Cobre	mg	650	0	650
Manganeso	mg	1,2	1,9	0,5
Selenio*	µg	20	21	8,3
Molibdeno	µg	17	0	17
Yodo	µg	90	0	90
Omega-3	g	0,1-2,0	0,1	671
EPA + DHA*	mg	300-500	0	545
Cafeína	mg	40	N/A	27
Flavonoides*	mg	20-200	N/A	838
Flavonoles*	mg	200-500	N/A	394

Negrilla indica una ingesta objetivo más alta que la actualmente recomendada por los comités internacionales para el tratamiento/prevenición de la desnutrición. Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

N/A datos no disponibles, se anticiparon valores muy bajos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

3. Combinación de galleta y bebida para niños de 2 años de edad

Esta receta constituye 1 suplemento diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 3 para información nutricional).

Ingredientes de la galleta

20,6 g de manteca de anacardo
6,5 g de harina de sorgo
3 g de aceite de soya u otro aceite
1 g de huevo entero

9,4 g de FCV-3 (mezcla seca #3 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 2,8 g de polvo de espinaca; 1,4 g de polvo de moringa, 0,2 g de polvo de cebolla, 1 g de polvo de tomate; 0,2 g de cúrcuma; 3,7 g de polvo de té verde; 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales

21 g de mezcla de proteínas 2 (16 g de salmón enlatado; 5 g de isolato de proteína de soya)

1,7 ml de aceite de pescado rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa

Ingredientes de la bebida de chocolate

3 g de leche en polvo sin grasa

2,3 g de miel

5 g de polvo de cacao con alto contenido de flavonoles

Instrucciones

- Se miden los ingredientes de la galleta y se mezclan juntos con agua suficiente para formar una masa, se dividen en porciones individuales, se les da la forma redonda de una galleta y luego se hornean hasta quedar completamente cocidas, aproximadamente 12 minutos a 350F.
- Las galletas se almacenan en un envase limpio antes del consumo.
- Los ingredientes de la bebida se mezclan juntos y luego se combinan con 8 oz de agua hervida, agregando primero una pequeña cantidad del agua para formar una pasta fina antes de agregar el resto del agua.
- La galleta y la bebida combinadas son el suplemento diario.

Tabla 3

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria de galleta y bebida
Energía	kcal	956	656	299
Proteína	g	23	11,7	12,75
Proteína de fuentes animales	g		0	3.7
Grasa	% energía	20-60%	5%	55%
Carbohidrato	% energía	20-60%	86%	31,9%

Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	mg	9	2,0	7,0
Magnesio	mg	190	90	100
Fósforo	mg	570	214	237
Zinc	mg	12	2	10
Vitamina C	mg	70	29	41
Tiamina (B1)	mg	0,575	0,23	1,1
Riboflavina (B2)	mg	0,77	0,13	0,64
Niacina	mg	8	3	5
Vitamina B6	mg	0,77	0,34	0,40
Vitamina B9 (folato)	µg	210	73	137
Vitamina B12	µg	0,77	0	0,47
Vitamina A	RE, µg	920	13	907
Vitamina E	mg	16,5	0,7	15,9
Vitamina D	µg	7	0	7
Vitamina K	µg	30	5	25
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	2	1
Vitamina B7 (biotina)	mg	9,5	0	9,5
Colina*	mg	200	31	169
Cromo*	µg	11	0	11
Cobre	mg	650	0	649
Manganeso	mg	1,2	1,9	0,5
Selenio*	µg	20	21	9
Molibdeno	µg	17	0	17
Yodo	µg	90	0	90
Omega-3	g	0,1-2,0	0,1	826
EPA + DHA*	mg	300-500	0	545
Cafeína	mg	40	N/A	30,2
Flavonoides*	mg	20-200	N/A	1066
Flavonoles*	mg	200-500	N/A	609

Negrilla indica una ingesta objetivo más alta que la actualmente recomendada por los comités internacionales para el tratamiento/prevención de la desnutrición.

Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

N/A datos no disponibles, se anticiparon valores muy bajos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

4. Galleta suplementaria lista para consumir para niño de 5 años de edad

Esta receta constituye 1 suplemento diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 3 para información nutricional).

Ingredientes

20,6 g de manteca de anacardo

7 g de harina de sorgo

4,8 g de miel

3,5 g de aceite de soya

0,3 g de sal

8,9 g de FCV-2 (mezcla seca #2 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 4 g de polvo de cacao, 3 g de polvo de espinaca; 1,5 g de polvo de moringa, 0,2 g de polvo de cebolla, 1 g de polvo de tomate; 0,2 g de cúrcuma; 4 g de polvo de té verde; +/- 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales

20 g de mezcla de proteínas 2 (13 g de salmón enlatado escurrido; 1 g de huevo; 6 g de isolato de proteína de soya)

1,7 ml de aceite de pescado rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa

Suplemento

Las vitaminas y minerales adicionales necesarios para satisfacer los requerimientos diarios se incorporan en la mezcla de ingredientes o se proveen en un suplemento de preparado multivitamínico-mineral separado según lo apropiado para la población.

Instrucciones

- Se miden los ingredientes y se mezclan juntos con agua suficiente para formar una masa, se dividen en porciones individuales, se les da la forma

redonda de una galleta y luego se hornean hasta quedar completamente cocidas, aproximadamente 14 minutos a 350F.

- Las galletas se almacenan en un envase limpio antes del consumo. La misma receta con adaptaciones bien conocidas por las compañías comerciales productoras de alimentos puede transformarse en una barra de larga duración para producción masiva.
- Dependiendo de si las vitaminas y minerales diarios adicionales se incorporan en la galleta o no, el niño recibirá un suplemento de preparado multivitamínico/mineral para completar los valores de requerimientos diarios faltantes.

Tabla 4

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria de suplemento 1 (galleta +/- vitamina)
Energía	kcal	1242	942	297
Proteína	g	30	16,8	13,5
Proteína de fuentes animales	g		0	3
Grasa	% energía	30-60%	6%	55%
Carbohidrato	% energía	20-50%	86%	32%
Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	mg	11	2,8	8,2
Magnesio	Mg	250	128	94
Fósforo	Mg	750	307	201
Zinc	Mg	16	3	13
Vitamina C	Mg	90	42	48
Tiamina (B1)	Mg	0,75	0,33	0,44
Riboflavina (B2)	Mg	0,99	0,18	0,81
Niacina	Mg	11	4	7
Vitamina B6	Mg	0,99	0,50	0,49
Vitamina B9 (folato)	Mg	270	105	165
Vitamina B12	Mg	1,2	0,2	1
Vitamina A	RE, µg	1190	19	1171
Vitamina E	Mg	14	1,0	13

Vitamina D	Mg	9	0	9
Vitamina K	Mg	55	8	47
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	Mg	3,5	2,6	0,9
Vitamina B7 (biotina)	Mg	12,5	0	12,5
Colina*	Mg	250	44	206
Cromo*	Mg	15	0	15
Cobre	Mg	850	0	850
Manganeso	Mg	1,5	2,7	0,5
Selenio*	Mg	30	30	9
Molibdeno	Mg	22	0	22
Yodo	Mg	90	0	90
Omega-3	G	0,9	0,1	0,8
EPA + DHA*	Mg	300	0	558
Cafeína	Mg	25-50	N/A	29,2
Flavonoides*	Mg	400	N/A	878
Flavonoles*	Mg	250	N/A	614

Negrilla indica una ingesta objetivo más alta que la actualmente recomendada por los comités internacionales para el tratamiento/prevenición de la desnutrición.

Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

N/A datos no disponibles, se anticiparon valores muy bajos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

5. Mezclas en polvo para suplementar el alimento casero, para niño de 5 años de edad

Estas mezclas aportan 1 suplemento diario individual para la totalidad de los ingredientes activos (flavonoides más cafeína más DHA/EPA), y se multiplican a escala tanto cuanto sea necesario para el número de niños atendidos. Las 3 categorías de ingredientes separadas pueden proveerse juntas, como en este ejemplo, o en forma separada, dependiendo de las deficiencias anticipadas en los nutrientes diarios caseros (véase Tablas 5 y 6 para información nutricional).

Composición de la mezcla en polvo con proteína suplementaria

28,9 g de FCV-3 (mezcla seca #2 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 4 g de polvo de cacao, 3 g de polvo de espinaca; 1,5 g de polvo de moringa, 0,2 g de polvo de cebolla, 1 g de polvo de tomate; 0,2 g de cúrcuma; 4 g de polvo de té verde; 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales para completar la ingestas recomendadas diarias; 3 g de salmón en polvo; 6 g de isolato de proteína de soya

1,7 g de aceite de pescado suplementado con vitaminas solubles en grasa para aportar el DHA/EPA diario necesario.

Instrucciones

- La mezcla seca y la mezcla de aceites de pescado se proporcionan a las familias ya sea en cantidades diarias medidas por niño o en una cantidad mayor con una copa dosificadora, de manera que la familia pueda medir la cantidad requerida para cada niño.
- Las mezclas se agregan a la comida preparada en casa para enriquecerla.

Tabla 5

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria de la galleta y la bebida
Energía	kcal	956	656	113
Proteína	G	23	11,7	8,8
Proteína de fuentes animales	G		0	2.2
Grasa	% energía	20-60%	5%	30%
Carbohidrato	% energía	20-60%	86%	46%
Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	Mg	9	2,0	7,0
Magnesio	Mg	190	90	100
Fósforo	Mg	570	214	237
Zinc	mg	12	2	10
Vitamina C	mg	70	29	41
Tiamina (B1)	mg	0,575	0,23	1,1
Riboflavina (B2)	mg	0,77	0,13	0,64
Niacina	mg	8	3	5

Vitamina B6	mg	0,77	0,34	0,40
Vitamina B9 (folato)	µg	210	73	137
Vitamina B12	µg	0,77	0	0,47
Vitamina A	RE, µg	920	13	907
Vitamina E	mg	16,5	0,7	15,9
Vitamina D	µg	7	0	7
Vitamina K	µg	30	5	25
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	2	1
Vitamina B7 (biotina)	mg	9,5	0	9,5
Colina*	mg	200	31	169
Cromo*	µg	11	0	11
Cobre	mg	650	0	649
Manganeso	mg	1,2	1,9	0,5
Selenio*	µg	20	21	9
Molibdeno	µg	17	0	17
Yodo	µg	90	0	90
Omega-3	g	0,1-2,0	0,1	826
EPA + DHA*	mg	300-500	0	545
Cafeína*	mg	40	N/A	30,2
Flavonoides*	mg	20-200	N/A	800
Flavonoles*	mg	200-500	N/A	500

Composición de una mezcla en polvo sin proteína suplementaria (Tabla 6)

8,9 g de FCV-3 (mezcla seca #2 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 4 g de polvo de cacao, 3 g de polvo de espinaca; 1,5 g de polvo de moringa, 0,2 g de polvo de cebolla, 1 g de polvo de tomate; 0,2 g de cúrcuma; 4 g de polvo de té verde; 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales para completar las ingestas recomendadas diarias

1,7 g de aceite de pescado suplementado con vitaminas solubles en grasa para aportar el DHA/EPA diario necesario.

Instrucciones

- Los ingredientes se mezclan previamente y se proporcionan a las familias ya sea en cantidades diarias medidas por niño o en una cantidad mayor

con una copa dosificadora, de manera que la familia pueda medir la cantidad requerida para cada niño.

- La mezcla se agrega a la comida preparada en casa para enriquecerla. Para las familias en las que se anticipa que la ingesta de proteína casera es adecuada, no se imparten instrucciones adicionales sobre el consumo de proteínas. Para las familias en las que existe preocupación de que la ingesta de proteína es inadecuada, se dan igualmente instrucciones sobre la forma de agregar proteína adicional a la comida.

Tabla 6

Constituyente	Unidades	Objetivo de nutrientes diarios totales	Ingesta diaria del alimento casero	Ingesta diaria de la galleta y la bebida
Energía	kcal	956	656	78
Proteína	g	23	11,7	2,1
Proteína de fuentes animales	g		0	0
Grasa	% energía	20-60%	5%	29%
Carbohidrato	% energía	20-60%	86%	66%
Fructosa	% energía	<10%	-	<10%
Hierro	mg	9	2,0	7,0
Magnesio	mg	190	90	100
Fósforo	mg	570	214	237
Zinc	mg	12	2	10
Vitamina C	mg	70	29	41
Tiamina (B1)	mg	0,575	0,23	1,1
Riboflavina (B2)	mg	0,77	0,13	0,64
Niacina	mg	8	3	5
Vitamina B6	mg	0,77	0,34	0,40
Vitamina B9 (folato)	µg	210	73	137
Vitamina B12	µg	0,77	0	0,47
Vitamina A	RE, µg	920	13	907
Vitamina E	mg	16,5	0,7	15,9
Vitamina D	µg	7	0	7
Vitamina K	µg	30	5	25
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	2	1

Vitamina B7 (biotina)	mg	9,5	0	9,5
Colina*	mg	200	31	169
Cromo*	µg	11	0	11
Cobre	mg	650	0	649
Manganeso	mg	1,2	1,9	0,5
Selenio*	µg	20	21	9
Molibdeno	µg	17	0	17
Yodo	µg	90	0	90
Omega-3	g	0,1-2,0	0,1	826
EPA + DHA*	mg	300-500	0	545
Cafeína*	mg	40	N/A	30,2
Flavonoides*	mg	20-200	N/A	800
Flavonoles*	mg	200-500	N/A	500

6. Alimento terapéutico listo para consumir para niño de 2 años de edad

Esta receta constituye 1 requerimiento alimentario diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 7 para información nutricional).

Ingredientes

20 g de manteca de anacardo

10 g de dextrosa

4 g de aceite de soya

1 1,6 g de FCV-4 (mezcla seca #4 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 4 g de polvo de cacao, 7 g de polvo de espinaca; 0,15 g de polvo de vitaminas/minerales)

4,5 g de mezcla de proteínas 2 (4,5 g de suero)

1,9 ml de aceite de pescado rico en DHA

Esta es una formulación lista para consumir que se prepara en el comercio y se empaca para uso diario individual usando ingredientes apropiadamente seguros y medidas de control de calidad seguras.

Tabla 7

Constituyente	Unidades	Recomendaciones de la Organización	Composición del Suplemento
---------------	----------	------------------------------------	----------------------------

		Mundial de la Salud (WHO) para RUTF para SAM (por 100g de producto)	
Energía	kcal	520-550	520
Proteína	g	10-12% energía	12%
Proteína de fuentes animales	% energía	50%	50%
Grasa	% energía	45-60%	58%
Carbohidrato	% energía	-	37%
Fructosa	w/w %	-	<10%
Hierro	mg	10-14	idéntica
Magnesio	mg	80-140	idéntica
Fósforo	mg	300-600	idéntica
Zinc	mg	11-14	idéntica
Vitamina C	mg	50	idéntica
Tiamina (B1)	mg	0,5	idéntica
Riboflavina (B2)	mg	1,6	idéntica
Niacina	mg	5	idéntica
Vitamina B6	mg	0,6	idéntica
Vitamina B9 (folato)	µg	200	idéntica
Vitamina B12	µg	1,6	idéntica
Vitamina A	mg	0,8-1,1	idéntica
Vitamina E	mg	20	idéntica
Vitamina D	µg	15-20	idéntica
Vitamina K	µg	15-30	idéntica
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	idéntica
Vitamina B7 (biotina)	µg	60	idéntica
Colina*	mg	-	200
Cromo*	µg	-	11
Cobre	mg	1,4-1,8	idéntica
Manganeso*	mg	-	1.2
Selenio*	µg	20-40	idéntica
Molibdeno*	µg	-	17
Yodo	µg	70-140	idéntica
Omega-3	g	0,2-2,5% energía	2.5%

EPA + DHA*	mg	-	60-150 mg/kg
Cafeína*	mg	-	5 mg
Flavonoides*	mg	-	875 mg
Flavonoles*	mg	-	500 mg

Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

7. Alimento terapéutico para una preparación clínica o casera para un niño de 2 años de edad

Esta receta constituye 1 requerimiento alimentario diario individual y se multiplica a escala tanto cuanto sea necesario (véase Tabla 8 para información nutricional).

Ingredientes

48,5 g de FCV-6 (mezcla #6 de flavonoide/cafeína/vitamina-mineral): 4,4 g de polvo de cacao, 5,3 g de polvo de espinaca; 2,4 g de polvo de té verde; 0,1 g de polvo de vitaminas/minerales; 5 g de proteína de pescado; 2 g de isolato de proteína de soya, 10 g de harina de arroz; 4 g de dextrosa, 13,4 g de aceite de soya, 1,9 ml de aceite de pescado rico en DHA, fortificado con vitaminas solubles en grasa

Esta formulación se prepara mezclando el paquete de ingredientes con agua esterilizada e hirviendo y enfriando para hacer una papilla tibia para uso.

Tabla 8

Constituyente	Unidades	Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para RUTF para SAM (por 100 g de producto)	Composición del Suplemento
Energía	kcal	520-550	520
Proteína	g	10-12% energía	11,8%

Proteína de fuentes animales	% energía	50%	50%
Grasa	% energía	45-60%	60%
Carbohidrato	% energía	-	30%
Fructosa	w/w %	-	9,4%
Hierro	mg	10-14	idéntica
Magnesio	mg	80-140	idéntica
Fósforo	mg	300-600	idéntica
Zinc	mg	11-14	idéntica
Vitamina C	mg	50	idéntica
Tiamina (B1)	mg	0,5	idéntica
Riboflavina (B2)	mg	1.6	idéntica
Niacina	mg	5	idéntica
Vitamina B6	mg	0,6	idéntica
Vitamina B9 (folato)	µg	200	idéntica
Vitamina B12	µg	1,6	idéntica
Vitamina A	mg	0,8-1,1	idéntica
Vitamina E	mg	20	idéntica
Vitamina D	µg	15-20	idéntica
Vitamina K	µg	15-30	idéntica
Vitamina B5 (ácido pantoténico)	mg	3	idéntica
Vitamina B7 (biotina)	µg	60	idéntica
Colina*	mg	-	200
Cromo*	µg	-	11
Cobre	mg	1,4-1,8	idéntica
Manganeso*	mg	-	1,2
Selenio*	µg	20-40	idéntica
Molibdeno*	µg	-	17
Yodo	µg	70-140	idéntica
Omega-3	g	0,2-2,5% energía	2,5%
EPA + DHA*	mg	-	545 mg
Cafeína*	mg	-	20 mg
Flavonoides*	mg	-	850 mg
Flavonoles*	mg	-	540 mg

Negrilla* indica que las recomendaciones actuales para la prevención/tratamiento de la desnutrición expedidas por la USAID no tienen valor de requerimientos.

Electrolitos (sodio, potasio, cloro) incluidos en cantidades recomendadas.

Ejemplo 4

Resultados de los Estudios Clínicos

Métodos

Localización del estudio y participantes

Guinea-Bissau es un pequeño país en África Occidental con una población de 1,7 millones. Las familias que viven en las aldeas rurales cultivan la mayoría de los alimentos que consumen, incluyendo arroz (el alimento básico), mijo, maíz, sorgo, cacahuets, yuca, batatas, mangos, y animales domésticos. Adicionalmente, capturan alimentos silvestres incluyendo pescado y pequeños mamíferos, y cultivan anacardos para vender a cambio de arroz adicional y otros alimentos populares incluyendo azúcar, aceite y pan. El estudio se condujo en 2 aldeas en el distrito de Oio de Guinea-Bissau, que es una de las regiones más pobres del país y que tiene tasas altísimas de retraso en el crecimiento (*stunting*) y desnutrición aguda-moderada (MAM - *moderate-acute malnutrition*) (Batra P, Schlossman N, Balan I, Pruzensky W, Balan A, Brown C, Gamache MG, Schleicher MM, de Sa AB, Salzman E, Wood L, Roberts SB. A Randomized Controlled Trial Offering Higher-Compared with Lower-Dairy Second Meals Daily in Preschools in Guinea-Bissau Demonstrates an Attendance-Dependent Increase in Weight Gain for Both Meal Types and an Increase in Mid-Upper Arm Circumference for the Higher-Dairy Meal. *The Journal of nutrition*. 2016; 146(1): 124-32). Las aldeas eran una muestra de conveniencia, comparables en términos de número de habitantes, origen étnico, religión e interés en la participación en el estudio, y eran además suficientemente grandes para hacer posible la incorporación en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: padres que querían que sus hijos participaran, y se informó que el niño tuviera 2-3 años de edad (20 por aldea) o 6-7 años de edad (20 por aldea). Un criterio de inclusión adicional para el grupo de mayor edad fue el niño estuviera matriculado en el primer grado de escuela primaria de la aldea. Los criterios de exclusión fueron: el niño padecía una o más alergias a los alimentos, él o ella no estaría en la aldea

durante el período del estudio, o presentaba desnutrición aguda grave (SAM - *severe acute malnutrition*), como se indica por un perímetro braquial (MUAC) en la zona roja de una cinta métrica.

El permiso del Comité de Revisión Institucional (IRB - *Institutional Review Board*) para conducir el estudio se otorgó por el comité ético del gobierno de Guinea-Bissau. Adicionalmente, la Tufts University concedió el permiso para todas las mediciones, con excepción de la espectroscopía infrarroja cercana (NIRS). El sub-estudio NIRS fue aprobado por los IRBs de Guinea-Bissau y el Massachusetts General Hospital. Se implementó un acuerdo post-hoc para compartir datos desprovistos de información de identidad entre las dos instituciones de los Estados Unidos. Luego de una explicación del protocolo del estudio, todas las madres o tutores legales de los niños aceptaron la participación, y dieron su concepto informado con una firma o huella digital en la presencia de un miembro del equipo de investigación y un profesional de la salud de la aldea. Las familias participantes recibieron una cuota de arroz para agradecerles su participación.

Protocolo del estudio

Este estudio piloto de 11 semanas fue un estudio controlado aleatorizado por aldeas que comparaba la aleatorización para recibir un nuevo suplemento preparado localmente con la aleatorización a un control de evaluación únicamente en 2 aldeas. Dos grupos de edad, de 2-3 y 6-7 años, se incorporaron con base en la edad reportada por los padres. El suplemento se proporcionó 5 días a la semana durante 11 semanas a los niños de la intervención. El resultado primario fueron dos evaluaciones de las capacidades de las funciones ejecutivas de los niños (memoria de trabajo, categorización inversa), y los resultados secundarios incluyeron crecimiento, hemoglobina y carotenoides de la piel. Además, se midió un índice de flujo sanguíneo cerebral (CBFi - *index of cerebral blood flow*) y un índice de absorción por los tejidos (μ ai) a las 12 semanas con un método de espectroscopía infrarroja cercana (NIRS) denominado espectroscopía de correlación difusa (DCS - *diffuse correlation spectroscopy*) McGovern-Dole. The Global Effort to Reduce Child Hunger and Increase School Attendance Report to the United States Congress, Fiscal Years 2012-2014. 2016 June 2016. Report No.16. Specialized nutritious foods, (2016)) para evaluar

NIRS como un método potencialmente apropiado para la evaluación de la función cognitiva en estudios de grandes poblaciones.

Las evaluaciones iniciales incluían información demográfica, variables cognitivas, antropometría (peso, talla, perímetro cefálico y MUAC), y carotenoides de la piel en todos los niños. Luego de los valores de referencia (*baseline*), se asignó un número a las aldeas, y su tratamiento (intervención o control) se basó en un esquema de aleatorización generado en SAS. Los pobladores distribuidos al azar al grupo de intervención recibieron el nuevo suplemento en el centro de salud comunitario 5 mañanas por semana. Los profesionales del centro de salud comunitario distribuyeron el suplemento e hicieron seguimiento a la asistencia para recibir y consumir el suplemento luego del entrenamiento por el personal de investigación de la *International Partnership for Human Development* y the U.S. team. Si el cuidador(a) de un niño era rutinariamente alguien distinto de la madre, esa persona fue autorizada a traer el niño para la distribución del suplemento. Las evaluaciones de los resultados obtenidos inicialmente se repitieron al final del período de estudio antes de concluir la distribución del suplemento. Adicionalmente, se realizaron mediciones del CBFi y la absorción por los tejidos con NIRS-DCS al final del estudio.

El alimento suplementario

La formulación del suplemento usada en este estudio se diseñó como un sustituto de alimentos suplementarios listos para consumir (RUSFs - *ready to use supplementary foods*) típicos y alimentos combinados fortificados (FBFs - *fortified blended foods*), los cuales se usan en una variedad de formas en países de bajos ingresos incluidos en programas de alimentación suplementaria para madres y niños, con el fin de prevenir la perturbación del crecimiento (*growth faltering*), para el tratamiento comunitario de la MAM, y para los programas de alimentación escolar. Además de los nutrientes definidos por la Organización Mundial de la Salud (WHO) para el contenido de nutrientes y micronutrientes RUSF y FBF, la nueva formulación del suplemento incluía los siguientes ingredientes (véase las formulaciones en los Ejemplos 2-3): colina (Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews*. 2009;67(11):615-23. Epub 2009/11/13); aceite de pescado con contenido de ácidos grasos omega-3-poliinsaturados esenciales, ácido eicosapentaenoico

(EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (Dyall SC. Long-chain fatty acids omega-3 and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015; 7:52. Epub 2015/05/09); dos micronutrientes adicionales (molibdeno, cromo) que no se relacionan específicamente con la cognición pero que ahora se definen como nutrientes esenciales en los requerimientos nacionales de los Estados Unidos para niños sanos (da Costa KA, Gaffney CE, Fischer LM, Zeisel SH. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(2):440-4. Epub 2005/02/09); fuentes con alto contenido de flavonoles de cacao y té verde (Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavonol and its influence on cognitive performance. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75(3):716-27. Epub 2012/07/11); niveles más altos de Vitamina K que las recomendaciones de la WHO (Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2012;3(2):204-12. Epub 2012/04/21); y menores niveles de calcio para facilitar la absorción de hierro, tomando en consideración tanto el efecto negativo de los altos niveles de calcio en la absorción de hierro no hemínico y el potencial de polifenoles agregados para reducir la absorción (Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014; 19(2): 164-74. Epub 2014/04/30).

Los nuevos suplementos objetivo se combinaron con el consumo proyectado de alimentos caseros para calcular los nutrientes suplementarios como aquellos que hacen falta en la dieta casera. Debido a consideraciones prácticas, los nutrientes suplementarios se administraron en una combinación de una galleta preparada localmente y gomitas de micronutrientes masticables (Children's MV-Alive, Nature's Way Products LLC, WI; Vitamin Friend's Iron, Vitamin Friends LLC, CA), pero el uso futuro de la formulación podría incluir combinaciones de los ingredientes y nutrientes en una mezcla única o producto listo para consumir. La galleta se preparó a partir de una combinación de la mezcla de nuevos ingredientes junto con ingredientes obtenidos de fuentes locales (cacahuates, aceite, miel, azúcar, huevos y moringa). Se capacitó a los panaderos de la aldea por el personal de investigación para preparar las galletas,

llevar registros de producción y entregar los productos horneados a los centros de salud comunitarios para su distribución. Los profesionales de la salud comunitarios distribuían el suplemento en la mañana, elaboraban registros de asistencia y monitoreaban los niveles de consumo.

Evaluaciones cognitivas

Las evaluaciones cognitivas incluían dos medidas de funcionamiento ejecutivo en la temprana infancia: memoria de trabajo y capacidades de cambio de tareas. Se seleccionaron tareas específicas basadas en su potencial de adaptarse culturalmente para las aldeas locales, conducirse confiablemente por el equipo de investigación local, requerir instrucciones mínimas a los niños y encajar dentro de un marco cronológico de pruebas de 15 minutos (dado el tiempo esperado necesario para las medidas adicionales y la concentración esperada de un niño típico). Las evaluaciones se manejaron en una sala tranquila en la aldea local por un miembro del equipo de investigación local quien había sido entrenado por el investigador senior que diseñó las pruebas (PM). Los niños podían participar solos o podían sentarse en las rodillas de su madre o una cuidador(a), como ellos prefirieran. Todos los adultos presentes se sentaron detrás del niño, no hablaron de las conductas específicas o medidas de interés para cada tarea y recibieron instrucciones de no ayudar o dar respuestas al niño. Si un niño se ponía fastidioso o se alteraba, se detenía la tarea individual o toda la evaluación; y los(las) cuidadores(as) recibían igualmente instrucciones de que podían suspender las evaluaciones en cualquier momento. Todas las sesiones se grabaron en video para codificación posterior por codificadores que desconocían la aleatorización de los participantes. Las sesiones fueron además revisadas por administradores de pruebas experimentados con respecto al cumplimiento de las instrucciones del protocolo.

La memoria de trabajo se avaluó tanto en los niños pequeños, como en los de más edad, mediante la tarea *Spin the Pots* (Hughes & Ensor, 2005; age modifications guided by Hostinar et al, 2012). Se les presentó a los niños un conjunto de pequeños vasos opacos, cada uno cubierto con una tapa de un color distinto y/o patrón, todos puestos sobre una plataforma de base circular. Al comienzo de la tarea, se les mostró a los niños que las tapas podían retirarse y que dentro de cada vaso calcomanías podían estar escondidas unas

calcomanías. El administrador de la prueba escondió las calcomanías en un subconjunto del número total de vasos (niños menores: 4 de 6 vasos totales; niños de más edad: 8 de 12 vasos totales) y luego cubrió todo el conjunto con una cubierta opaca. El administrador de la prueba levantó entonces la cubierta y le permitió al niño buscar una calcomanía. Si el niño encontraba la calcomanía, el niño podía conservar la calcomanía; si no encontraba una calcomanía, el administrador de la prueba permitía al niño mirar el fondo del vaso vacío y le decía que allí no había una calcomanía. La base circular se cubría entonces y se giraba 180°. A continuación, se retiraba la cubierta y se dejaba al niño buscar de nuevo. Este procedimiento continuaba hasta que el niño encontraba todas las calcomanías escondidas o hasta que alcanzaba un conjunto predeterminado de intentos (niños menores: 12 intentos; niños de más edad: 18 intentos). Se evaluaba el desempeño de los niños por el número total de calcomanías encontradas, así como una valoración categórica de si los niños hallaban la totalidad de las calcomanías escondidas.

El cambio de tarea se evaluó mediante una tarea de Categorización Inversa (*Reverse Categorization task*) según el modelo de Carlson, Mandell, and Williams (2004). Para los niños de 2 años de edad, se les presentó a los niños una cesta llena de animales y se les dijo que la cesta incluía tanto animales 'mami' como animales 'bebé'. Se les mostraron dos cajas: una caja tenía una imagen de un animal adulto en la parte delantera de la caja y la otra caja tenía una imagen de un animal bebé en la parte delantera de la caja. El administrador de la prueba dirigía la atención del niño a la parte delantera de las cajas y las identificaba como las cajas "mami" y "bebé". El administrador de la prueba le decía entonces al niño que iban a jugar un juego en el que ellos ponían animales 'bebé' en la caja 'bebé' y animales 'mami' en la caja 'mami'. El administrador de la prueba hacía luego una demostración de clasificación precisa con 6 animales (3 mami, 3 bebé) durante una fase previa al cambio. Le indicaba al niño, "este es un animal [bebé/mami], de modo que va en la caja [bebé/mami]." Se dejaba entonces al niño clasificar los siguientes 6 animales (3 mami, 3 bebé). Para cada animal, el administrador de la prueba identificaba al animal 'bebé' vs. 'mami') y le preguntaba al niño a dónde había ido el animal. Los niños eran elogiados por una clasificación precisa o corregidos con un restablecimiento de la regla, para cada uno de los 6 intentos. A continuación, se les decía a los niños que iban a

jugar ahora un "juego tonto" en el cual ellos ponían todos los animales 'mami' en la caja 'bebé' y todos los animales 'bebé' en la caja 'mami'. Durante esta fase posterior al cambio, se les permitía entonces a los niños clasificar 12 animales adicionales (6 mami, 6 bebé). El experimentador identificaba el tamaño y restablecía la regla para cada animal; no obstante, no corrigió la clasificación incorrecta. El procedimiento fue similar para los niños de 6 años de edad, con las siguientes excepciones. Durante la fase previa al cambio, el administrador de la prueba identificó el tamaño de únicamente los dos primeros animales (v.g., vaca mami), identificando posteriormente tan solo la clase de animal (v.g., vaca) para los 4 animales restantes. Durante la fase posterior al cambio, el administrador de la prueba identificó únicamente la clase, pero no el tamaño del animal. También les recordó únicamente a los niños la regla en el primero y el séptimo ensayo. Similar a lo realizado con los niños de 2 años de edad, se corrigió a los niños de 6 años de edad por sus errores durante la fase previa al cambio, pero no en la fase posterior al cambio. Se registró el número total de clasificaciones precisas durante la fase posterior al cambio.

Se condujeron asimismo dos evaluaciones cognitivas adicionales. Una tarea de exploración manual dirigida a objetos, la cual se realizó únicamente en niños de 2 años de edad, se diseñó para evaluar la tasa de habituación de los niños y las preferencias de novedad e incluyó el libre juego con una serie de animales de juguete pequeños. Un retraso de la prueba de gratificación, que se condujo únicamente en los niños de 6 años de edad, incluyó medir cuánto tiempo podían esperar los niños para jugar con un conjunto nuevo de carros de juguete y una montaña rusa.

Evaluaciones bioquímicas y antropométricas

Las evaluaciones de los resultados se llevaron a cabo por un grupo de personal entrenado de médicos/enfermeras secundado por el Ministerio de Salud de Guinea-Bissau, quien no tuvo un papel en el diseño del estudio o la distribución del suplemento. Las evaluaciones antropométricas se hicieron tanto en los niños como en sus madres o cuidadores(as) habituales. El peso postprandial se midió en el punto inicial (*at baseline*) y a las 11 semanas usando una báscula calibrada digital que pesaba hasta $\pm 0,1$ kg (báscula de piso modelo 813, Seca, Chino, CA). La talla se evaluó usando un estadiómetro vertical que

medía hasta 0,1 cm (modelo 213, Seca). Se tomó el perímetro braquial (MUAC) en el punto medio entre la prominencia ósea acromion de la escápula y la prominencia ósea olécranon, con una cinta de papel usando métodos estandarizados.

La hemoglobina se midió en duplicado mediante cooximetría de pulso, una técnica no invasiva validada para detección sistemática (*screening*) de la anemia (Hsu DP, French AJ, Madson SL, Palmer JM, Gidvani-Diaz V. Evaluation of a Noninvasive Hemoglobin Measurement Device to Screen for Anemia in Infancy. *Maternal and child health journal*. 2016;20(4):827-32. Epub 2015/12/26), la cual utiliza un sensor espectrofotométrico de longitud de onda múltiple, situado en una cómoda pinza para el dedo (Pronto-7, Masimo Corp, Irving CA). Debido a los desafíos técnicos en el campo, las mediciones de la hemoglobina no pudieron recolectarse en el punto inicial, de manera que solo se dispone de datos a las 11 semanas.

El contenido de carotenoides de la piel se midió en duplicado en la palma de cada mano por Espectroscopía Raman (Hata TR, Scholz TA, Ermakov IV, McClane RW, Khachik F, Gellermann W, Pershing LK. Non-invasive Raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. *The Journal of investigative dermatology*. 2000; 115(3):441-8. Epub 2000/08/22; Ermakov IV, Ermakova MR, Gellermann W, Lademann Jr. Noninvasive selective detection of lycopene and β -carotene in human skin using Raman spectroscopy. *BIOMEDO*. 2004;9(2):332-8), para proporcionar un índice de la calidad de la dieta que podría servir también potencialmente como un marcador independiente del cumplimiento de las instrucciones médicas del suplemento (puesto que el suplemento contenía carotenoides). Las mediciones se hicieron en la palma de la mano porque la concentración de carotenoides es alta y las diferencias en la pigmentación entre varios tipos de piel son mínimas en este sitio, y el espesor de la capa córnea externa de la epidermis (*stratum corneum*) de la palma de la mano (~400 μ m) es alto comparado con otros sitios de la piel. Las mediciones se tomaron con un escáner NuSkin (Pharmanex Global Research, UT), que usa una energía láser de <10 mW y un tiempo de exposición de 30 segundos por medición con un tamaño de punto elíptico de 2 mm x 3 mm.

Flujo sanguíneo cerebral por espectroscopía infrarroja cercana

Se utilizó espectroscopía de correlación difusa (DCS) para evaluar la hemodinámica cerebral. La DCS, al igual que la RS, usan luz infrarroja cercana, pero además de cuantificar la absorción por los tejidos (μ_{ai}) midiendo la atenuación de la luz a 785 nm, cuantifica asimismo un índice del flujo sanguíneo (CBFi) midiendo las fluctuaciones temporales del patrón de moteado de la luz generado por la dispersión dinámica de los glóbulos rojos (Bogale A, Stoecker BJ, Kennedy T, Hubbs-Tait L, Thomas D, Abebe Y, Hambidge KM. Nutritional status and cognitive performance of mother-child pairs in Sidama, Southern Ethiopia. *Maternal & child nutrition*. 2013;9(2):274-84. Epub 2011/08/03). Numerosos estudios en humanos y animales han demostrado que el CBFi concuerda muy bien con valores CBF medidos con métodos estándar (Sudfeld CR, McCoy DC, Fink G, Muhiti A, Bellinger DC, Masanja H, Smith ER, Danaei G, Ezzati M, Fawzi WW. Malnutrition and Its Determinants Are Associated with Suboptimal Cognitive, Communication, y Motor Development in Tanzanian Children. *The Journal of nutrition*. 2015; 145(12):2705-14. Epub 2015/10/09; Mendez MA, Adair LS. Severity and timing of stunting in the first two years of life affect performance on cognitive tests in late childhood. *The Journal of nutrition*. 1999; 129(8): 1555-62. Epub 1999/07/27). Midiendo simultáneamente tanto el SO_2 como el CBFi en estudios previos en recién nacidos, se demostró que el CBFi está más estrechamente correlacionado con el metabolismo del oxígeno cerebral que la oxigenación de la hemoglobina cerebral (SO_2) (Grantham - McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *The Journal of nutrition*. 2001; 131(2s-2):649S-66S; discussion 66S-68S. Epub 2001/02/13), medida típicamente con RS y que es un indicador superior del desarrollo del cerebro (Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutrition reviews*. 2014;72(4):267-84. Epub 2014/04/02; Husaini MA, Karyadi L, Husaini YK, Sandjaja, Karyadi D, Pollitt E. developmental effects of short-term supplementary feeding in nutritionally-at-risk Indonesian infants. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(5):799-804) y la salud cerebral (Pollitt E, Watkins WE, Husaini MA. Three-month nutritional supplementation in Indonesian infants and toddlers benefits memory function 8 and later. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;66(6): 1357-63. Epub 1997/12/12), comparado con el SO_2 .

Para este estudio, se usó un equipo DCS personalizado, construido en el Martinos Center en MGH. El sistema incluye 4 detectores para el conteo de fotones, un láser de longitud de coherencia larga a 785 nm, y un co-relacionador de software basado en FPGA. Se usaron monitores de fibra óptica personalizados para medir los niños incluidos en el estudio. La energía de la luz en la sonda fue alrededor de 20 mW y se difundió sobre un punto de 5 mm de diámetro. Esto estaba perfectamente por debajo de los límites estándar ANSI para exposición a la luz láser. Se detectó luz a 0,5, 1,5, 2 y 2,5 cm de distancia de separación de la fuente. Debido al bajo nivel de luz a la distancia máxima, únicamente las primeras tres separaciones (0,5, 1,5 y 2,0 cm) se usaron para calcular μ_{ai} (Nahar B, Hossain MI, Hamadani JD, Ahmed T, Huda SN, Grantham-McGregor SM, Persson LA. Effects of a community-based approach of food and psychosocial stimulation on growth and development of severely malnourished children in Bangladesh: a randomized trial. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(6):701-9) y discriminar el flujo sanguíneo extra cerebral (BFI del pericráneo, calculado a 0,5 cm de separación fuente-detector) del cerebral (CBFI a 2 cm de separación fuente-detector) (Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355-74. Epub 2010/03/01). Se asumió un coeficiente de dispersión de 5 cm^{-1} en todos los grupos para calcular el CBFI y el μ_{ai} (34). Las mediciones consistieron en posicionar el monitor óptico en la parte superior de la frente del sujeto y mantenerlo en su sitio con la mano durante 20 segundos durante el registro de los datos. Las mediciones se tomaron en el lado izquierdo y derecho de la frente y, si el niño se movía o la señal de luz detectada era baja, las mediciones se repetían otra vez. No se aplicó presión al monitor, el cual se desinfectaba entre un sujeto y otro.

Análisis de los datos

Los sujetos con valores faltantes o poco plausibles se excluyeron de los análisis. Las edades de incorporación de los participantes se basaron en la información de los padres al comienzo del estudio (*at baseline*) y, cuando se confrontaron contra los certificados de nacimiento al final del estudio, se descubrió que algunas estaban por fuera de intervalo de edad planeado originalmente. Estos datos se mantuvieron en los análisis con el permiso del IRB. Los puntajes Z para peso para la edad (WAZ - *weight-for-age*), talla para la edad

(HAZ - *height-for-age*) y peso para la talla (WHZ - *weight-for-height*) se calcularon con macros basados en los estándares de crecimiento de niños de la WHO (Kuratko CN, Barrett EC, Nelson EB, Salem N, Jr. The relationship of docosahexaenoic acid (DHA) with learning and behavior in healthy children: a review. *Nutrients*. 2013;5(7):2777-810. Epub 2013/07/24). Todos los análisis se estratificaron por grupo de edad (categorías de niños menores y niños de más edad). Las diferencias en las variables de línea de referencia (*baseline variables*) entre los dos grupos de suplemento y el grupo de control se compararon usando chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas, ANOVA unidireccional para variables continuas y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas no normales. Análisis primarios fueron la intención de tratar (ITT - *intention-to-treat*) basados en la aleatorización del grupo de estudio inicial. Adicionalmente, se realizaron modelos ANCOVA con la edad como co-variante para ajustar cualquier asimetría debida a la aleatorización en el nivel de la aldea e igualmente para reducir cualquier variabilidad subyacente atribuible a estas variables. Los análisis se efectuaron usando la versión 9.3 de SAS (SAS Institute, Inc., North Carolina), y la significación estadística para todas las variables se fijó en una P de 0,05.

Resultados

Los datos iniciales y los datos de variación en la antropometría de los niños, así como el contenido de carotenoides de la piel y la hemoglobina a las 11 semanas, se muestran en la Tabla 9. No hubo diferencias significativas entre los grupos para ninguna de las variables iniciales, y los dos grupos de niños estaban subalimentados como se aprecia por los puntajes z medios negativos para todas las variables antropométricas. Los puntajes z de los valores medios tendieron en cierto modo a ser peores en el grupo de intervención. Los cambios en la antropometría durante el estudio de 11 semanas y en la hemoglobina a las 11 semanas se muestran también en la Tabla 9. Aunque los cambios medios fueron ligeramente más benéficos para todas las variables en el grupo de intervención versus el control, no hubo diferencias significativas en los cambios en el tiempo para ninguna de estas variables en ningún grupo de edad. Debe enfatizarse que el estudio fue un estudio piloto y que, sustancialmente, no tenía la capacidad de detectar diferencias significativas entre los grupos.

La Tabla 10 resume los datos cognitivos para los dos grupos de edad. Los resultados muestran que, para el grupo de menor edad, la aleatorización al grupo suplementado se asoció con efectos positivos sobre la memoria de trabajo de los niños. En la tarea *Spin the Pots*, los niños menores en el grupo de intervención encontraron más calcomanías (media = 3,44) y tendieron a tener más probabilidad de encontrar todas las calcomanías que los niños en el grupo de control. La prueba del cambio de tarea no se reporta para niños menores debido a los menores números que concluyeron la prueba. Para los niños de 6 años de edad, la aleatorización al grupo de intervención no estuvo asociada significativamente con la memoria de trabajo de los niños o las habilidades de cambio de tarea; no obstante, los puntajes brutos fueron altos en las dos condiciones para la prueba *Spin the Pots*.

Para comprobar la utilidad de las mediciones CBFi en la evaluación de las capacidades cognitivas cerebrales en niños en riesgo de desnutrición, se realizó análisis de datos combinando los niños de la intervención y los niños del control. Los valores medios CBFi a 2 cm en los grupos de menor o mayor edad fueron $0,18 \pm 0,01$ y $0,20 \pm 0,01$, respectivamente. Los valores medios para la absorción ($\mu\text{a @785 nm}$) en los grupos de menor o mayor edad fueron $10,4 \pm 0,05$ y $11,0 \pm 0,06$, respectivamente. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre los animales clasificados correctamente y el CBFi en la región frontal derecha en niños de seis años de edad ($R=0,44$, $P=0,038$). Esta correlación se ilustra en **Figura 1** junto con la descripción de mediciones en la aldea. Algunas medidas antropométricas se correlacionaron con el CBFi en los grupos de 2 o 6 años de edad. En particular, en los niños de seis años de edad, el CBFi en la región frontal derecha se correlacionó negativamente con la oxigenación arterial ($-0,45$, $P=0,034$) y el perímetro cefálico ($R=-0,51$, $P=0,016$). El CBFi de niños de dos años de edad se correlacionó negativamente con HAZ (CBFi derecho $R=-0,43$, $P=0,001$; CBFi izquierdo $R=-0,49$, $P=0,004$). La absorción en los tejidos no se correlacionó con ninguna medida antropométrica.

En síntesis, el retraso en el crecimiento y la MAM continúan ampliamente generalizadas en todo el mundo, y los productos alimenticios actuales diseñados para prevenir y tratar estas afecciones no revierten el daño cognitivo asociado con la desnutrición en niños.

Tabla 9

	Intervención			Control			
	Inicial	11 semanas	Δ	Inicial	11 semanas	Δ	Valor P *
2 Años							
n	20	18	18	18	17	17	
Edad, años	2,4 ± 0,4			2,2 ± 0,04			0,1166
WAZ	-1,43 ± 0,94	-1,30 ± 0,99	0,01 ± 0,35	-1,20 ± 0,87	-1,27 ± 0,86	-0,07 ± 0,30	0,3860
HAZ	-2,08 ± 1,37	-2,03 ± 1,04	0,04 ± 0,70	-1,80 ± 0,87	-1,89 ± 0,81	-0,07 ± 0,30	0,7952
WHZ	-0,36 ± 0,81	-1,30 ± 0,99	-0,02 ± 0,61	-0,29 ± 0,69	-0,29 ± 0,77	-0,03 ± 0,55	0,6305
Perímetro braquial, cm	14,93 ± 1,12	15,05 ± 1,11	0,13 ± 0,67	14,81 ± 1,14	15,09 ± 1,07	0,20 ± 0,48	0,7167
Perímetro cefálico, cm	47,04 ± 1,73	47,59 ± 1,53	0,35 ± 1,25	47,52 ± 1,94	47,46 ± 1,83	-0,03 ± 0,79	0,2645
Hemoglobina, g/dl		12,29 ± 0,92			11,96 ± 0,72		0,251
Contenido de carotenoides de la piel, recuentos Raman x 10 ³	24,6 ± 7,2 (n=15)	30,7 ± 8,9 (n=15)	6,1 ± 8,4 (n=15)	34,8 ± 6,7 (n=15)	38,1 ± 10,6 (n=14)	3,4 ± 12,4 (n=14)	0,498
6 Años							
n	20	19	19	20	20	20	
Edad, años	5,9 ± 0,3			6,1 ± 0,6			0,095
WAZ	-1,78 ± 0,92	-1,77 ± 0,94	0,05 ± 0,24	-1,28 ± 1,35	-1,23 ± 1,05	0,05 ± 0,31	0,7390
HAZ	-1,74 ± 0,99	-1,72 ± 0,95	0,05 ± 0,13	-1,13 ± 0,99	-1,11 ± 1,31	0,02 ± 0,10	0,4380
Puntaje z BMI	-0,96 ± 0,84 (n=19)	-0,94 ± 0,80	0,02 ± 0,46	-0,79 ± 0,76	-0,74 ± 0,65	0,05 ± 0,46	0,6027
Perímetro braquial, cm	15,44 ± 1,30	15,30 ± 1,11	-0,15 ± 0,57	15,78 ± 0,84	16,02 ± 0,92	0,24 ± 0,57	0,0767
Perímetro cefálico, cm	50,0 ± 1,38 (n=17)	49,58 ± 1,42 (n=20)	-0,35 ± 0,74 (n=17)	50,13 ± 1,47 (n=19)	49,86 ± 1,56 (n=19)	-0,20 ± 0,77 (n=19)	0,6351
Hemoglobina, g/dl		12,45 ± 0,87			12,49 ± 0,63		0,882
Contenido de carotenoides de la piel, recuentos Raman x 10 ³	32,6 ± 12,1	35,8 ± 9,1	3,2 ± 10,2	37,4 ± 8,0	39,8 ± 8,4	2,4 ± 9,1	0,784

Tabla 10

	Intervención	Control	Valor P*
1-3 Años			
n	16	16	
Edad inicial, años	2,49 ± 0,40	2,23 ± 0,38	
WAZ	-1,26 ± 1,03	-1,25 ± 0,84 (n = 15)	0,1526
HAZ	-2,01 ± 1,11	-1,85 ± 0,85 (n = 15)	0,6707
WHZ	-0,19 ± 0,92	-0,31 ± 0,75 (n = 15)	0,1272
<u>Cognición</u>			

# calcomanías encontradas	3,44 ± 0,63	2,88 ± 0,62	0,0435***
% encontró todas las calcomanías	50,0%	12,5%	0,076**
5-7 Años			
n	20	20	
Edad inicial, años	5,87 ± 0,28	6,11 ± 0,55	
WAZ	-1,78 ± 0,92	-1,28 ± 0,99	0,7390
HAZ	-1,74 ± 0,99	-1,13 ± 1,35	0,4380
Puntaje z BMI (n=19)	-0,96 ± 0,84	-0,79 ± 0,76	0,6027
<u>Cognición</u>			
# calcomanías encontradas	6,60 ± 0,99	7,05 ± 0,83	0,0755***
% encontró todas las calcomanías	25,0 %	30%	0,5384**
% clasificó correctamente los animales	8,90 ± 2,99	9,40 ± 2,89	0,7809***

Ejemplo 4

Formulaciones

Este ejemplo describe una formulación adicional. Las Tablas 11-14 proporcionan componentes de productos a granel y porciones individuales. Las formulaciones se administran y se evalúan con respecto a su funcionalidad, como se describe en el Ejemplo 3 ya indicado.

Tabla 11

		Niños de 2 años de edad		Niños de 6 años de edad	
		Bolsa Única (28 Galleticas)	Galletica Única	Bolsa Única (24 Galleticas)	Galletica Única
Bolsita mezcla (g)	Polvo de cacao	170,24	6,08	175,2	7,30
	Moringa	11,76	0,42	12	0,50
	Té verde molido	23,24	0,83	24	1,00
	Proteína de soya	210	7,50	216	900
	Proteína de suero	120,4	4,30	124,8	5,20
	Canela	2,24	0,08	2,4	0,10
	Sal yodada	3,5	0,13	3,6	0,15
	Miel	224	8,00	228	9,50
	Aceite de pescado omega 3	39,76	1,42	41,04	1,71

Vitaminas, Puras (g)	Mantequilla de maní	386,4	13,80	396	16,50
	Aceite vegetal	163,24	5,83	168	7,00
	Azúcar	98	3,50	100,8	4,20
	Vitaminas masticables Flintstone, molidas	31,92	1,14	27,36	1,14
	Betacaroteno	0,005046252	0,000180223		
	Vitamina C	2,62304112	0,09368004	2,25325	0,09389
	Vitamina D	0,00013104	0,00000468	0,00010	0,000004
	Vitamina E	0,309703324	0,011060833	0,25452	0,011
	Vitamina K	4.245E-05	1,51607E-06	0,00095	0,00004
	Niacina	0,242222798	0,008650814	0,08039	0,003
	Vitamina B6	0,003301091	0,000117896	0,00320	0,0001
	Colina	1,06927296	0,03818832	0,53108	0,022
	Cromo	0,00000042	0,000000015	0,00000	0,00000002
	Yodo	0,000924	0,000033	0,00079	0,000033
	Magnesio	0,4929414	0,01760505		
	Manganeso	0,042850293	0,001530368	0,03670	0,00153
	Molibdeno	0,00063112	0,00002254	0,00054	0,0000225
	Selenio	0,00107674	3,8455E-05		
	Zinc	0,083076504	0,002967018	0,08015	0,003339

Tabla 12

		Niños de 2 años de edad		Niños de 6 años de edad	
		Bolsa Única (28 Galleticas)	Galletica Única	Bolsa Única (24 Galleticas)	Galletica Única
Vitaminas, Presentación adquirida por compra (g)	Vitaminas masticables Flintstone, molidas	31,920000	1,140000	27,360000	1,140000
	Betacaroteno	6,055503	0,216268		
	Vitamina C	2,520000	0,090000	2,160000	0,090000
	Vitamina D	0,048533	0,001733	0,038005	0,001584
	Vitamina E	0,263508	0,009411	0,225864	0,009411
	Vitamina K	0,000866	0,000031	0,019436	0,000810
	Niacina	0,242223	0,008651	0,080390	0,003350
	Vitamina B6	0,003301	0,000118	0,003198	0,000133
	Colina	2,673182	0,095471	1,327693	0,055321
	Cromo	0,000017	0,0000006	0,000014	0,0000006
	Yodo	0,001221	0,000044	0,001046	0,000044
	Magnesio	3,286276	0,117367		
	Manganeso	0,389225	0,013901	0,333621	0,013901
	Molibdeno	0,025245	0,000902	0,021638	0,000902
	Selenio	0,107674	0,003845		
	Zinc	0,106508	0,003803869	0,102754	0,004281

Tabla 13

Niños de 2,9-4,15 años de edad		
	Bolsa Única (24 Barras)	Galletica Única
Bolsita Mezcla (g)	Polvo de cacao	84,00
	Polvo de moringa	6,00
	Polvo de té negro molido	12,00
	Polvo de proteína de soya	120,00
	Polvo de semilla de linaza	12,00
	Canela	1,20
	Sal	2,40
Ingredientes Húmedos (g)		
	Miel	66,00
	Manteca de soya	204,00
	Uvas pasas	120,00
	Agua (ml)	180,00
Suspensión (g)	Polvo de proteína de suero	60,00
	Aceite omega 3	41,04
Aderezos (g)	Hojuelas de chocolate	48,00
	Chispitas	según necesidades
Vitaminas, puras (g)	Betacaroteno	0,013
	Vitamina C	0,08768
	Vitamina D	0,00009
	Vitamina E	0,02725
	Vitamina K	0,00022
	Tiamina	0,00197
	Riboflavina	0,00098
	Niacina	0,02997
	Vitamina B6	0,00216
	Vitamina B12 (umg)*	0,004
	Ácido pantoténico	0,01146
	Biotina	0,00006
	Colina	1,20406
	Cromo	0,00008
	Cobre	0,00234
	Yodo	0,000024
	Hierro	0,0161
	Manganeso	0,00331
	Molibdeno	0,0002
	Selenio	0,00051
	Zinc	0,00039

Tabla 14

Vitaminas, Presentación adquirida por compra (g)	Niños de 2,9-4,15 años de edad	
	Bolsa Única (24 Galleticas)	Galletica Única
	Betacaroteno	1,272744
	Vitamina C	0,0888
	Vitamina D	0,033333333
	Vitamina E	0,0264
	Vitamina K	0,032827701
	Tiamina	0,001974216
		0,000979188
	Riboflavina	4.07995E-05
	Niacina	0,029967156
	Vitamina B6	0,002156544
	Vitamina B12	0,0004206
	Ácido pantoténico	0,012459157
	Biotina	0,00006
	Colina	3,01014
	Cromo	0,00312
		0,016956522
	Cobre	0,000706522
	Yodo	0,000570674
	Hierro	0,386384912
	Manganeso	0,079404298
	Molibdeno	0,00468
	Selenio	0,01218924
	Zinc	0,009341491

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el capítulo descriptivo, que antecede, se incorporan aquí por referencia. Diferentes modificaciones y variaciones del método y el sistema descritos de la invención serán evidentes a los expertos en la materia, sin apartarse del ámbito y el espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en conexión con modalidades específicas preferidas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales modalidades específicas. Por supuesto, se pretende que distintas modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención, las cuales son obvias para los expertos en la materia en los campos relevantes, estén dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.