

# Aspectos nutricionales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

J. Quintero <sup>a</sup>, J. Rodríguez-Quirós <sup>b</sup>, J. Correas-Lauffer <sup>c</sup>, J. Pérez-Templado <sup>b</sup>

## ASPECTOS NUTRICIONALES EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

**Resumen.** Introducción. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) ha recibido en los últimos años gran atención por parte de las especialidades pediátricas. A pesar de los avances en el conocimiento de su etiopatogenia, fundamentalmente relacionados con la genética y la neuroimagen, su causa última todavía se desconoce. Desarrollo. El TDAH se ha relacionado con multitud de factores, algunos concernientes a la dieta, como algunas alergias a aditivos, la toxicidad a metales pesados y otros tóxicos ambientales, dietas bajas en proteínas con alto contenido en carbohidratos, desequilibrios minerales, déficit de ácidos grasos esenciales y fosfolípidos, déficit de aminoácidos, trastornos de tiroides y déficit del complejo vitamínico B y fitonutrientes. Los cambios en el estilo de vida en general y en la dieta se barajan como hipótesis de numerosos trastornos y problemas de salud, pero, ¿y para el TDAH? Uno de los cambios más destacables se da en las grasas vegetales y los aceites que hoy día dominan el consumo humano, ya que están desprovistos de lípidos de la familia de los ácidos grasos esenciales omega-3, como ácido alfa-linoléico, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico. Esto se ha podido agravar al aumentar las cantidades de omega-6 y alterar la ratio entre ambos. Conclusiones. Está bien documentado que este tipo de nutrientes desempeña un papel importante en el desarrollo, principalmente del sistema nervioso. Este trabajo revisa el papel de los ácidos grasos esenciales en los trastornos neuropsiquiátricos en general y en el TDAH en particular. [REV NEUROL 2009; 49: 307-12]

**Palabras clave.** Ácido docosahexanoico. Ácidos grasos esenciales. AGE. DHA. Etiología. Omega-3. TDAH. Trastorno por déficit de atención. Tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es aún –a pesar de los muchos avances realizados al respecto– una condición médica que plantea diversas dudas, principalmente en su etiología, donde los componentes genéticos y neurobiológicos desempeñan un papel fundamental, junto con los factores ambientales que modulan su aparición y evolución [1,2]. Entre los factores ambientales relacionados destaca la dieta y, en concreto, los cambios en ésta acaecidos durante las últimas décadas. Hay un complejo cuerpo de información que sugiere múltiples y heterogéneas etiologías bioquímicas para el TDAH en relación con la dieta: alimentos y alergias a aditivos [3], toxicidad a metales pesados y otros tóxicos ambientales [4], dietas bajas en proteínas con alto contenido en carbohidratos [5], desequilibrios minerales [6], ácidos grasos esenciales (AGE) y déficit de fosfolípidos [7], deficiencias de aminoácidos [8], trastornos de tiroides [9], y deficiencias en el complejo vitamínico B y fitonutrientes [10].

Las sociedades industrializadas actuales se caracterizan, en lo que se refiere a la dieta y hábitos alimentarios, por un incremento del aporte de energía y un descenso del gasto energético, un aumento de las grasas saturadas, ácidos grasos omega-6 y ácidos grasos *trans*, con un descenso del aporte de ácidos grasos omega-3 [11]. Los ácidos grasos *trans* interfieren en la desaturación y elongación de los omega-3 y omega-6, por ello disminuyen la cantidad de ácido araquidónico (AA), ácido eicosa-

pentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) disponibles para el metabolismo humano [12].

Se ha estimado que la dieta occidental actual es deficiente en ácidos grasos omega-3, con una ratio entre omega-6 y omega-3 de 15 a 1, en lugar de la ratio 1 a 1 que es la de los animales en libertad y, presumiblemente, la de los seres humanos en épocas pretéritas [11]. Este cambio absoluto en la relación entre aportes de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en las sociedades occidentales ha ocurrido prácticamente en los últimos cien años y es un fenómeno totalmente nuevo en la evolución humana. Al igual que filogenéticamente los cambios alimentarios que presentó el *Homo sapiens*, pasando de recolector a cazador, facilitó la mayor disponibilidad de energía y esto parece que fue una de las causas que redundaron en un mejor desarrollo del sistema nervioso central, constituye una incógnita cómo afectan los cambios nutricionales de los hábitos modernos sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso y de las funciones cognitivas. Esta revisión intenta aclarar la repercusión de estos cambios en los trastornos del comportamiento y, especialmente, en el TDAH. El objetivo es revisar los conocimientos publicados hasta la actualidad acerca de los aspectos nutricionales más relevantes en el TDAH.

## Hipótesis nutricional en el TDAH

Sin perder la línea claramente neurobiológica del TDAH, en función de las evidencias hasta la fecha disponibles y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, ha surgido una ‘hipótesis nutricional’ para explicar el aparente incremento de diagnóstico de TDAH en los últimos tiempos [13], partiendo de la idea de que una mejora en los procedimientos de detección puede ser, hasta la fecha, la mejor hipótesis que explique las actuales cifras de prevalencia e incidencia del TDAH. Así como el consenso internacional sobre la etiología del TDAH establece un origen multifactorial, entre los factores ya conocidos como la genética o la neurobiología se está acumulado un cuerpo cohesivo de

Aceptado tras revisión externa: 22.04.09.

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Infanta Leonor. <sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital del Hombres. Coslada, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Javier Quintero. Servicio de Psiquiatría. Hospital Infanta Leonor. Gran Vía del Este, 80. E-28031 Madrid. E-mail: fjquintero@salud.madrid.org

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

evidencia que apunta a que el TDAH puede relacionarse con alguna deficiencia nutricional. Un creciente acúmulo de evidencias sugiere que el TDAH puede ser una manifestación no anticipada de los cambios 'modernos' en la dieta.

Los cambios en la dieta en el último siglo han tenido importantes impactos nutricionales [14]. Uno de los más importantes reside en que las grasas vegetales y aceites que hoy día dominan los mercados están desprovistos de lípidos de la familia de los ácidos grasos esenciales omega-3, incluyendo ácido alfa-linolénico (ALA), EPA y DHA.

Este problema ha empeorado por el hecho de que las grasas vegetales y aceites contienen inusuales cantidades de ácido linoleico omega-6, el precursor de la familia de ácidos grasos esenciales omega-6, y su importante metabolito, el AA. Así, las grasas tradicionales y aceites contenían una saludable ratio entre omega-6 y omega-3 de 4 a 1 o menor, con una amplia cantidad de ácidos grasos omega-3, mientras que las nuevas grasas y aceites vegetales son deficientes en omega-3 y contienen una extremadamente elevada cantidad de omega-6, con lo que se alcanza una relación entre ambos de aproximadamente 20 a 1. Es más, muchos de estos productos contienen ácidos grasos *trans*, que se conocen por interferir en el metabolismo de los AGE [14].

Hay teorías que relacionan el TDAH con un defecto congénito causado por deficiencias en el aporte de DHA materno durante el embarazo o la lactancia, así como la ausencia virtual de DHA y AA en las formulas lácteas infantiles. Se sabe que el DHA y el AA son requeridos como bloques de construcción para el cerebro y los ojos de los neonatos [15]. El cerebro empieza su crecimiento muy rápidamente en el tercer trimestre del embarazo y continúa creciendo durante los 24 meses posteriores al parto. El DHA y el AA requerido se suministran directamente de la madre al hijo durante el embarazo y en la leche materna durante el periodo de lactancia. Cuando la dieta de la madre o del hijo son deficientes en DHA o AA, el cerebro y los ojos no pueden desarrollarse adecuadamente.

Algunos estudios han encontrado reducciones del volumen de determinadas regiones del cerebro, incluso que el volumen total del cerebro es un 3-4% más pequeño en individuos con TDAH, al compararlo con controles sanos [16,17]. El más importante de ellos, realizado por Castellanos et al [17], encontró, además de una reducción del volumen total cerebral, una disminución del tamaño de componentes cerebrales y cerebelosos, persistiendo en todas las edades y sexos, tanto en pacientes con TDAH medicados como no medicados. Estos autores sugieren que la genética y/o influencias ambientales tempranas sobre el desarrollo cerebral en el TDAH son permanentes, no progresivas y no relacionadas con los tratamientos comúnmente utilizados.

Los mecanismos químicos cerebrales implicados son complejos y no completamente entendidos, pero altos niveles de ácidos grasos omega-6 aparejados con deficiencias tanto de EPA como de DHA, y/o altos e inestables niveles de insulina, se han hallado como estimulantes de la enzima delta-5 desaturasa. Ésta provocaría el aumento de la producción de eicosanoides inflamatorios a partir de AA, que serían la causa de incrementos en la biosíntesis de corticoides, incluyendo cortisol, y de la reducción de los niveles de serotonina y dopamina cerebrales [18]. Los altos niveles de cortisol, entre otros efectos negativos, causan discapacidad en la memoria a corto plazo y desgaste emocional. La serotonina y la dopamina son importantes neurotransmisores, y bajos niveles de ambos son comunes en pacientes con TDAH. La serotonina baja se ha asociado con depresión

y comportamiento impulsivo, y la dopamina baja, con enfermedad de Parkinson, comportamiento violento y problemas en la concentración y para centrarse en una tarea [18]. Todos ellos son síntomas sugerentes de una posible relación con los síntomas cardinales del TDAH.

### **Uso de colorantes y TDAH**

Uno de los factores alimenticios que se ha relacionado con el TDAH ha sido el uso de colorantes y aditivos. Sin embargo, no se han realizado estudios poblacionales examinando la prevalencia de hiperactividad relacionada con la intolerancia hacia aditivos en la comida, con lo que no se han seguido las hipótesis iniciales acerca del efecto deletéreo de los aditivos artificiales en el comportamiento infantil [19]. Los estudios efectuados, a pesar de la mejora en la metodología, han fallado en sustentar esta reivindicación [20] o solamente han mostrado un efecto pequeño [3,21]. Lo cierto es que se trata del factor que más ha trascendido a la población general, por lo que suele estar presente en las consultas de pacientes con TDAH.

### **ALGUNOS ASPECTOS GENERALES DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES**

Los AGEs se dividen en dos grandes categorías: los omega-3 y los omega-6. Ambos son dos tipos de ácidos grasos poliinsaturados *-polyunsaturated fatty acid* (PUFA)-. Los ácidos grasos omega-6 derivan del ácido linoleico (LA), y los omega-3, del ALA. Ambos tienen 18 carbonos. El LA y el ALA se consideran AGE porque las células de mamíferos son incapaces de sintetizar estos ácidos grasos desde sus precursores más simples. El LA puede ser convertido secuencialmente en otros ácidos grasos omega-6, como el ácido gammalinolénico de 18 carbonos (GLA), el AA de 20 carbonos o el ácido dihogammalinolénico (DGLA). De la misma forma, el ALA se puede convertir en ácidos grasos omega-3 de cadena más larga, como el EPA de 20 carbonos y el DHA de 22 carbonos. Sin embargo, la tasa de conversión en humanos es muy baja, estimándose alrededor del 2-10% para el ALA que se convierte en EPA o DHA [22], lo cual sugiere que la principal fuente de PUFA de cadena larga, como el EPA y el DHA, proviene de la dieta. Esta observación es sostenida por los datos de suplementación con aceites de pescado, que pueden elevar marcadamente los niveles celulares de ambos PUFA omega-3 [23].

Los principales ácidos grasos omega-3 de la dieta, como hemos dicho, son el EPA y el DHA. Las algas son las principales productoras de DHA y EPA del ecosistema, y algunos aceites refinados de algas son fuentes ricas de DHA. Los peces consumen estas algas y, por ello, son también ricos en DHA y EPA. Los ácidos grasos omega-3 están presentes en las membranas celulares y se incorporan primariamente en los fosfolípidos, así como en los esfingolípidos y plasmalógenos. Así, pueden influir en las propiedades biofísicas de las membranas, como su fluidez, grosor y deformabilidad, además de afectar a la actividad de las proteínas transmembranas [24]. El DHA es el ácido graso insaturado más frecuente de las membranas, es altamente flexible y particularmente efectivo para acomodar cambios transicionales de la membrana asociados a la activación de proteínas transmembranas [25].

Otro aspecto importante es que las células de mamíferos no pueden convertir los ácidos grasos omega-6 en omega-3 porque carecen de la enzima convertidora, la omega-3 desaturasa.

## ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y TDAH

La deficiencia de AGE en mamíferos da lugar a diversas alteraciones conocidas. Entre ellas, a un crecimiento disminuido y un aumento de la infertilidad, así como a una amplia variedad de síntomas somáticos que incluyen sequedad, piel escamosa, polidipsia y poliuria [26]. Los ácidos grasos omega-6 se conocen por ser esenciales para el crecimiento y la reproducción [26].

En 1981, Colquhoun y Bunday [7] promovieron el interés por la relación del metabolismo de los AGE y la hiperactividad [27], partiendo de la hipótesis de que los niños con hiperactividad podían tener un estado reducido de AGE, ya que mostraban más sed en comparación con niños sin hiperactividad. Este incremento de sed es un síntoma primario de la deficiencia en AGE [26]. Hicieron un seguimiento a una gran población de niños con hiperactividad, predominantemente varones, de West Sussex, en el Reino Unido. Muchos de los niños con hiperactividad estudiados padecían eccemas, asma u otros tipos de alergias, que se han relacionado igualmente con dietas carenciales de AGE [28]. De todas formas, la sed, los eccemas y el asma no son síntomas específicos que puedan relacionarse con la deficiencia de AGE, sino que podrían deberse a otros factores. En 1987 se documentó que 48 niños con hiperactividad mostraban una sed significativamente mayor, mayor frecuencia de micción, más problemas de salud (eccemas, asma y otras alergias, principalmente), además de los consabidos problemas de aprendizaje, que niños sin hiperactividad [29]. En los sujetos con hiperactividad también se encontraron niveles plasmáticos significativamente menores de DGA, AA y DHA.

En estudios iniciales comparando los niveles plasmáticos de fosfolípidos en 53 niños con TDAH frente a 43 controles de niños sin TDAH, se encontraron niveles significativamente menores de AA, EPA, DHA y, en total, de ácidos grasos omega-3 [29]. En general, aproximadamente el 40% de los sujetos con TDAH habían tenido una frecuencia mayor de síntomas indicativos de deficiencia de AGE, como sed aumentada, micción frecuente, consumo alto de líquidos y pelo seco, en comparación con los controles sin TDAH, que solamente presentaron estos síntomas en un 9%. Otras evidencias bioquímicas basadas en estudios sanguíneos han sugerido que una deficiencia relativa de ciertos AGE puede contribuir a algunos problemas de conducta y de aprendizaje, que son centrales en el TDAH [29-31].

Es más, dejando atrás los diagnósticos al uso, se han comparado conductas, aprendizaje y problemas de salud en niños de 6 a 12 años que se dividieron en aquellos con alto o con bajo nivel en plasma de fosfolípidos totales omega-3 u omega-6 [32]. Los padres encontraron mayor frecuencia de síntomas físicos indicativos de deficiencia de AGE en los niños con niveles bajos de omega-3 u omega-6, con respecto a los de niveles altos. También un mayor número de problemas de comportamiento valorados con la escala de Conners (*Conners' Parent Rating Scale* [33]), rabieta o cambios de humor bruscos y problemas de sueño, se recogieron en los sujetos con valores totales de AGE omega-3 bajos, además de mayores problemas de aprendizaje observados tanto por los padres como por los profesores, y trastornos de salud (especialmente los sujetos con bajos niveles de omega-6 presentaron mayor incidencia de problemas de sequedad de piel y pelo, así como mayor frecuencia de resfriados y mayor uso de antibióticos [32]).

El TDAH ha mostrado una particular comorbilidad con la dislexia del desarrollo, un síndrome que incluye dificultades específicas en la lectura. Esta asociación aparece como más fuerte en la forma predominantemente inatenta con respecto al subtipo hipere-

ractivo-impulsivo del TDAH [34]. Por eso, es de especial interés que las anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos se hayan implicado también en la dislexia, con sugerencias de que una dieta suplementada en AGE pueda ser beneficiosa en dichos trastornos [35,36]. Dada la heterogeneidad de ambos trastornos –la dislexia y el TDAH–, surge la cuestión de si alguna deficiencia de AGE puede caracterizar particularmente a un subgrupo de individuos que muestran cuadros clínicos de ambos trastornos.

La relación entre los tipos de ácidos grasos (omega-3 y omega-6) y los síntomas conductuales aún no se ha estudiado en niños con TDAH. Sin embargo, Burgess et al [37], en un análisis de los datos de todos los sujetos de su estudio de cohortes, encontraron una relación inversa entre el total de las proporciones de los ácidos grasos omega-3 plasmáticos y las puntuaciones valoradas en la escala de Conners [33] del comportamiento y las puntuaciones académicas valoradas por sus profesores [32], sin que ocurriese lo mismo para los ácidos grasos omega-6. De todas formas, las bajas proporciones plasmáticas de ambos tipos de ácidos grasos se asociaron a una alta frecuencia de síntomas indicativos de deficiencia de AGE. Así, las intervenciones con suplementos de ácidos grasos omega-6 en el tratamiento de estos problemas de conducta no producirían resultados fructíferos, ya que la adición de omega-6 no mejora el estado de los ácidos grasos omega-3 [38,39]. Se planteó también en dicho estudio la hipótesis de que los PUFA de cadena larga pudiesen desempeñar un papel en el proceso de maduración cerebral retardado, que sería uno de los factores implicados en la etiología del TDAH. Partiendo de la observación de que la lactancia materna en la infancia temprana se ha asociado a un desarrollo cognitivo más avanzado durante la infancia posterior [40], el DHA podría ser un factor responsable de este desarrollo cognitivo, siendo tal vez la exposición al DHA preformado un factor que facilite la maduración cerebral y también que estimule las enzimas que biosintetizan los PUFA de cadena larga [36].

## PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH

Los primeros estudios que examinaron los efectos de los suplementos con AGE para el TDAH se centraron exclusivamente en los omega-6. Así, los ensayos clínicos doble ciego con grupo control y placebo que utilizaron mezclas de GLA y LA [38,39] informaron de no encontrar mejorías significativas en los síntomas. A pesar de estos resultados negativos, se prosiguió el estudio fortalecido por los datos esperanzadores de los resultados en depresión y esquizofrenia con ácidos grasos omega-3.

El interés en la interacción entre la dieta y los trastornos atencionales está actualmente en aumento, dado que se ha publicado un descenso de los síntomas de hiperactividad en niños con TDAH que recibían aceite de lino (un aceite rico en ALA) en un estudio sin grupo control y con placebo [41]. Además, se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos doble ciego con grupo control y placebo para examinar cómo la suplementación con PUFA omega-3 afecta a la atención y la hiperactividad.

El primero de ellos [42] es un estudio donde se valoraba el efecto de 345 mg/día de DHA durante cuatro meses en 63 niños con TDAH. Aunque los niveles sanguíneos de DHA se incrementaron en el grupo de tratamiento activo, no se observaron diferencias significativas en los síntomas cuando se comparaban frente a placebo, utilizando la *Child Behavior Checklist* [43] y la escala de Conners [33].

Tampoco en el segundo estudio [44] se observó ningún beneficio significativo entre el tratamiento con una mezcla de EPA y DHA, frente a placebo. El DHA, en vez de administrarse en cápsulas, se dio como suplemento en la comida; por ello, la dosis diaria solamente puede ser estimada, estando alrededor de 100 mg de EPA y 500 mg de DHA. Los síntomas presentes que comprenden el diagnóstico del TDAH según el DSM-IV [45] no mostraron cambios entre el grupo placebo y el de omega-3. Es importante hacer notar que los autores no evaluaron la gravedad de los síntomas, sino simplemente la presencia de éstos, por lo que este tipo de medida podría no tener la suficiente sensibilidad para detectar mejoras de menor grado del trastorno.

Los siguientes tres estudios se diferencian de los dos anteriores en que no utilizan niños con un diagnóstico formal de TDAH. En vez de eso, se basan en síntomas relacionados con el TDAH determinados por diferentes escalas de evaluación. Así, los grupos de sujetos son más heterogéneos que los encontrados en los dos primeros estudios, y contienen participantes que pueden no cumplir con los criterios del DSM-IV para TDAH.

El tercer estudio [46] probó los efectos de suplementos que contenían una mezcla de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en niños con problemas de aprendizaje (principalmente dislexia) que también exhibían conductas sugerentes de TDAH y se valoraron con la escala de Conners para profesores. Destaca que los participantes de este estudio tenían unas puntuaciones medias menores a las necesarias para el diagnóstico de TDAH, por lo que muchos de ellos no cumplían criterios de TDAH. En el estudio, los sujetos se trataron con placebo o una mezcla de 186 mg de EPA, 480 mg de DHA, 96 mg de GLA, 864 mg de LA, y 42 mg de AA diarios durante 12 semanas. Los autores encontraron mejorías estadísticamente significativas en el rango de los síntomas de TDAH valorados por la escala de Conners, incluyendo síntomas de inatención, y con aproximación a la significación estadística en problemas cognitivos y de ansiedad. Comprobando la diferencia entre placebo y tratamiento activo, se observó que el efecto beneficioso del suplemento era modesto. El pequeño número de participantes del estudio debilita la significación estadística.

Un estudio comparable al anterior [47] examinó los suplementos con AGE en niños con síntomas relacionados con el TDAH, como inatención, hiperactividad y otros comportamientos disruptivos. Los sujetos recibieron placebo o una mezcla de 480 mg de DHA, 80 mg de EPA, 40 mg de AA y 96 mg de GLA diarios durante cuatro meses. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento activo para ninguna de las escalas evaluadas cuando se compararon entre los sujetos que completaron el estudio. Sin embargo, usando un análisis por intención de tratar, sí se hallaba un beneficio significativo para el grupo de los AGE en la atención valorada por los profesores y la conducta valorada por los padres usando la *Disruptive Behaviour Scale* [48]. Los autores también informaron que, al final del ensayo clínico, una proporción significativa de los niños habían salido del rango de comportamiento oposicionista desafiante en el grupo de principio activo. Aunque estas mejorías son interesantes, la magnitud de los efectos descritos es relativamente pequeña en el ensayo, igual que en el estudio anterior [46].

El siguiente ensayo [49] usó una muestra sustancialmente mayor para investigar los efectos de los suplementos con mezclas de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en 117 niños con trastorno del desarrollo de la coordinación [50]. Este trastorno se caracteriza por deficiencias en el funcionamiento motor y muestra un notable solapamiento con los síntomas del TDAH

en términos de dificultad para habilidades organizacionales y de atención. Como en el tercer estudio [46], los valores de la escala de Conners al inicio del estudio para la mayoría de la muestra no cumplían los criterios para el TDAH. Se utilizó como suplemento 558 mg de EPA, 174 mg de DHA y 60 mg de GLA diarios durante 12 semanas. Esta suplementación no mostró beneficios estadísticamente significativos con respecto al placebo en la función motora, pero sí en mejorías de la lectura, del deletreo y de todas excepto una de las subescalas de Conners (oposición, problemas cognitivos, hiperactividad, ansiedad, perfeccionismo, problemas sociales, impulsividad e inatención). De todas formas, dado que la mayoría de los participantes en el ensayo (un 69%) no tenían un TDAH clínico diagnosticado previo, no queda clara la relevancia clínica de estos datos, si la tuviesen.

En uno de los estudios más recientes [51] que valoraba el efecto de los PUFA omega-3 sobre la hiperactividad (pero no la inatención), se incluyó a un grupo de niños con autismo, dado que la hiperactividad es algo frecuentemente observado en este tipo de pacientes, aunque no está claro si hay un solapamiento etiológico entre ambas patologías. Se administró un suplemento con las siguientes dosis diarias: 800 mg de EPA y 700 mg de DHA o aceite de coco como placebo durante seis semanas. La valoración psicopatológica se realizó con la escala ABC (*Aberrant Behaviour Checklist* [52]). No se encontró que los PUFA omega-3 mostrasen algún beneficio estadísticamente significativo en ninguna de las variables de la escala ABC. Los autores remarcaban el hecho de que la hiperactividad mostraba la mayor diferencia relativa con respecto al grupo de placebo, aunque mucha de la diferencia entre los grupos se debía a un empeoramiento de la hiperactividad en el grupo placebo durante el ensayo clínico.

El último ensayo clínico que vamos a comentar es un estudio piloto reciente con un pequeño número de pacientes ( $n = 9$ ) que parte de la hipótesis de la relación entre EPA y AA como clave de las alteraciones sintomáticas del TDAH [53]. El estudio pretende conseguir, con dosis muy altas de suplementos de EPA y DHA (16,2 g/día), niveles de la ratio entre AA y EPA similares a los de la población japonesa (donde la incidencia de TDAH aparentemente es menor), con el fin de evaluar los cambios en la escala de cuatro síntomas del TDAH (ADHD SC-4) de los pacientes. Se comprobó que las dosis altas suplementadas podían darse a los niños con una buena adhesión y con efectos secundarios prácticamente nulos, consiguiéndose una mejoría significativa sintomática en la octava semana. De hecho, apareció una correlación positiva significativa entre la ratio de AA y EPA y la gravedad de la enfermedad. Ello sugiere que los niños con TDAH y altos rangos en la relación entre AA y EPA pueden ser susceptibles de responder al tratamiento con EPA y DHA suplementario si alcanzan una ratio entre AA y EPA menor de 3. Aunque estos resultados son preliminares, este estudio piloto propone una futura aleatorización, utilización de grupo control con placebo y método doble ciego en futuros ensayos clínicos que usen participantes con ratios altos entre AA y EPA, para determinar si la suplementación con DHA y EPA puede tener utilidad como tratamiento coadyuvante en niños con TDAH.

## CONCLUSIONES

La variedad de trastornos y medidas de resultados usados en los ensayos relativos al TDAH hacen difícil la comparación entre ellos [54]. Los tres estudios que utilizaron medidas comparables para la atención y la hiperactividad [46-48] permiten llegar

a estimaciones preliminares del efecto de los ácidos grasos omega-3 como suplementos en el tratamiento del TDAH valorado por padres y profesores. Estas estimaciones son exploratorias porque el agrupamiento por separado de padres y profesores en las categorías de inatención e hiperactividad se basa en los datos disponibles y no en alguna hipótesis *a priori*. Además, no hay datos suficientes comparables para intentar calcular una estimación del efecto global. Con estos datos limitados parece que los profesores pueden tender a informar de un mayor efecto beneficioso que los padres, y que habría un mayor efecto sobre la inatención que sobre la hiperactividad [55].

En resumen, los suplementos de PUFA que llevan omega-3 no constituyen un beneficio claro con respecto a placebo en los niños con diagnóstico de TDAH, aunque pueden haber tenido un efecto modesto sobre la atención y los síntomas de hiperactividad en los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación. Los datos son, de todas formas, inconclusos en este momento porque todavía no se ha publicado el ensayo de una formulación similar a los expuestos [49] en pacientes con TDAH clínicamente definido. Este tipo de estudio es necesario para resolver la pregunta de si es o no beneficiosa la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el TDAH. Así mismo, los ensayos deberían tener una duración mayor para poder contestar a todas las preguntas, dado que la variable neurodesarrollo está implicada en la etiopatogenia del TDAH. Con respecto a los tipos de ácidos grasos, la gran cantidad de formulaciones utilizadas en los ensayos anteriores hace que no podamos llegar a una conclusión sobre qué tipo, y en qué cantidad, sería el más efectivo. La utilización de altas dosis de EPA y DHA y la hipótesis sobre la relación entre AA y EPA abre un camino estimulante para una investigación más intensa al respecto.

Creemos que merece la pena recordar las recomendaciones actuales con respecto al consumo de ácidos grasos omega-3 [55].

Existe un consenso general, sustentado sobre el conocimiento actual, de que durante el embarazo el consumo de altas dosis de aceite de pescado se asocia a un aumento de la duración del embarazo y puede reducir las tasas de depresión posparto. Las mujeres embarazadas deberían tomar dosis de 100-300 mg/día de DHA. En niños, los aportes de dosis altas de EPA con respecto a DHA pueden llevar a un descenso de la tasa de crecimiento. Unas ratios entre DHA y AA del orden de 1,4 a 1 o de 2 a 1 son beneficiosas para el desarrollo visual y cognitivo en bebés con bajo peso al nacer y, probablemente, también en recién nacidos de peso normal. Con respecto a las enfermedades mentales, la suplementación con EPA más DHA parece tener mejor eficacia que darla por separado. Los ácidos grasos omega-3 posiblemente mejoran los síntomas psicóticos, depresivos y agresivos de los pacientes graves [56].

Las evidencias sobre la utilidad de los psicofármacos en el tratamiento del TDAH son claras y hoy su papel es difícilmente discutible [57-59]. Una de las cuestiones sobre las opciones de los PUFA en este campo sería cuál podría ser su utilidad como complemento a lo ya establecido o el papel que pueden desempeñar sobre los síntomas nucleares del TDAH en pacientes que no presentan la gravedad suficiente para ser catalogados con el trastorno según los criterios actuales establecidos al uso [60].

Como se puede observar, los conocimientos y evidencias en relación con los aspectos nutricionales en el TDAH son por ahora preliminares y poco concluyentes; son necesarios estudios rigurosos, más extensos y concisos para poder determinar cuál es el papel exacto de la alimentación en la etiología, desarrollo y posible tratamiento de dicho trastorno. A pesar de todo, las hipótesis nutricionales, así como los datos obtenidos en los estudios realizados, abren la puerta a nuevas expectativas en la comprensión y tratamiento del TDAH, que esperamos que en el futuro puedan confirmarse o refutarse.

#### BIBLIOGRAFÍA

- National Institute of Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder, NIH. Publication No. 96-3572, printed 1994. Updated July 1, 1999.
- National Institute of Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) questions and answers. Office of Communications and Public Liaison, NIMH, Bethesda, MD, March 2000. Updated April 19, 2000.
- Boris M, Mandel FS. Food and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994; 72: 462-8.
- Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA. Attention deficit hyperactivity disorder, infantile autism and elevated blood-lead: a possible relationship. *Mo Med* 1996; 93: 136-8.
- Prinz RJ, Roberts WA, Hantman E. Dietary correlates of hyperactivity behavior in children. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48: 760-9.
- Arnold LE, Votolato NA, Kleykamp D, Baker GB, Bornstein RA. Does hair zinc predict amphetamine improvement of ADD/hyperactivity? *Int J Neurosci* 1990; 50: 103-7.
- Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* 1981; 7: 673-9.
- Bornstein RA, Baker GB, Carroll A, King G, Wong JT, Douglass AB. Plasma amino acids in attention deficit disorder. *Psychiatry Res* 1990; 33: 301-6.
- Hauser P, Zametkin AJ, Martínez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328: 997-1001.
- Dykman KD, Dykman RA. Effect of nutritional supplements on attentional-deficit hyperactivity disorder. *Integr Physiol Behav Sci* 1988; 33: 49-60.
- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312: 283-9.
- Simopoulos AP. Trans fatty acids. In Spiller GA, ed. *Handbook of lipids in human nutrition*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 91-9.
- Ottoboni F, Ottoboni A. Can attention deficit-hyperactivity disorder result from nutritional deficiency? *J Am Phys Surg* 2003; 8: 58-60.
- Ottoboni A, Ottoboni F. *The modern nutritional diseases*. Sparks, NV: Vicente Books; 2002.
- Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 5): S1262-9.
- Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention deficit-hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 434-9.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
- Stoll AL. *The omega-3 connection*. New York: Fireside Books, Simon & Schuster; 2001.
- Feingold BF. Hyperkinesia and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975; 75: 797-803.
- Levy F, Dumbrell S, Hobbes G, Ryan M, Wilton N, Woodhill JM. Hyperkinesia and diet: a double blind crossover trial with tartrazine challenge. *Med J Aust* 1978; 1: 61-8.
- Weiss B, Williams JH, Margen S, Abrams B, Caan B, Citron LJ, et al. Behavioural responses to artificial food colors. *Science* 1980; 207: 1487-9.
- Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adults males. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 277-88.
- Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 243-51.
- Rajamoorthi K, Petrache HI, McIntosh TJ, Brown MF. Packing and viscoelasticity of polyunsaturated omega-3 and omega-6 lipid bilayers as seen by (2)H NMR and X-ray diffraction. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 1576-88.

25. Gawrisch K, Eldho NV, Holte LL. The structure of DHA in phospholipids membranes. *Lipids* 2003; 38: 445-52.
26. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-55.
27. Loro-López M, Quintero J, García-Campos N, Jiménez-Gómez B, Pando F, Varela-Casal P, et al. Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 49: 257-64.
28. Galand L. Increased requirements for essential fatty acids in atopic individuals: a review with clinical descriptions. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 213-28.
29. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr* 1987; 26: 406-11.
30. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761-8.
31. Stevens LJ, Zentall SS, Burgess JR. Omega-3 and omega-6 fatty acids status in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *FASEB J* 1996; 10: 42-8.
32. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kucsek T, Burgess JR. Omega-3 fatty acids in boys with behaviour, learning and health problems. *Physiol Behav* 1996; 59: 915-20.
33. Conners CK. *Conners' Rating Scales manual*. Toronto: Multihealth Systems; 1990.
34. Dykman RA, Ackerman PT. Attention-deficit disorder and specific reading-disability: separate but often overlapping disorders. *J Learn Disabil* 1991; 24: 96-103.
35. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between ADHD, dyslexia, dyspraxia and autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 1-9.
36. Richardson AJ, Easton T, McDavid AM, Hal J, Montgomery P, Clisby C, et al. Essential fatty acids in dyslexia: theory, experimental evidence and clinical trials. In Peet M, Glen I, Horrobin DF, eds. *Phospholipids spectrum disorder in psychiatry*. Carnforth: Marius Press; 1999. p. 225-41.
37. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): S327-30.
38. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987; 15: 75-90.
39. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato N, Gibson RA, Horrocks L. Potential link between dietary intake of fatty acids and behaviour: pilot exploration of serum lipids in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4: 171-82.
40. Rodgers B. Feedings in infancy and later ability and attainment: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 421-6.
41. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74: 17-21.
42. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139: 189-96.
43. Achenbach TM, Edelbrock C. *Manual for the child behaviour checklist and revise child behaviour profile*. Burlington, VT: Queen City Printers; 1983.
44. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 467-73.
45. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
46. Richardson AJ, Puri BK. A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 2002; 26: 233-9.
47. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviours. *Lipids* 2003; 38: 1007-21.
48. Mendelsohn M, Erdwins C. The Disruptive Behaviour Scale: an objective assessment of unmanageable social behaviour in adolescents. *J Clin Psychol* 1978; 34: 426-8.
49. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115: 1360-6.
50. Dewey D, Wilson BN. Developmental coordination disorder: what is it? *Phys Occup Ther Pediatr* 2001; 20: 5-27.
51. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 551-3.
52. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The Aberrant Behaviour Checklist: a behaviour checklist for the assessment of treatment effects. *Am J Defic* 1985; 89: 485-91.
53. Sorigi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J* 2007; 6: 16.
54. Akabas SR, Deckelbaum RJ. Summary of a workshop on n-3 fatty acids: current status of recommendations and future directions. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl): S1536-8.
55. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007; 6: 21.
56. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1954-67.
57. De la Osa-Langreo A, Mulas F, Téllez de Meneses M, Gandía R, Mattos L. Psicofarmacología de los trastornos comórbidos asociados al trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 2): S31-5.
58. Artigas-Pallarés J. Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S117-23.
59. Cardo E, Servera M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 2008; 46: 365-72.
60. Quintero-Gutiérrez del Álamo FJ, Herrera-Pino JA, Correas-Lauffer J, San Sebastián-Cabasés J, García-Campos N, Loro-López M. Características clínicas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. In Quintero-Gutiérrez del Álamo FJ, Correas-Lauffer J, Quintero-Lumbreras FJ, eds. *TDAH a lo largo de la vida*. 3 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2009. p. 133-47.

#### NUTRITIONAL ASPECTS OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER

**Summary.** Introduction. *Attention-deficit/hyperactive disorder (ADHD) has received in the past years a lot of attention from the paediatrician's specialties. Even though the studies of its etiopathology have advanced, mainly the ones related with genetics and neuroimaging, the final cause today is still unclear.* Development. *It has been related to many factors such as diet, like some allergies to additives, toxicity to heavy metals and other toxic substances from the environment, due to low protein diets with a high carbohydrate content, unbalanced minerals, essential fatty acids and phospholipid deficit, amino acid deficits, thyroid disorders, and vitamin B complex disorders and phytochemicals. The way our lifestyle has changed in general and the diet in particular nowadays is being considered as a hypothesis for many disorders and health problems, but what about ADHD? One of the changes that we want to emphasize is related to vegetable fat and oils that dominate human consumption and the reduction income of fatty acids from the omega-3 family, including alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid and docosapentaenoic acid. The fact is even worse when the amount of omega-6 increases and the ratio between both changes.* Conclusions. *It is a fact that these kinds of nutrients play an important role in the nervous system development. In this paper the essential fatty acids in neuropsychiatric disorders in general, ADHD in particular, is reviewed.* [REV NEUROL 2009; 49: 307-12]

**Key words.** ADHD. Attention-deficit disorder. DHA. Docosapentaenoic acid. Etiology. Fatty acids. Omega-3. Treatment.