



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTO DEL ÁCIDO GRASO OMEGA-3 (ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO) EN
LA PREVENCIÓN DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E
HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN LOS NIÑOS Y JÓVENES.**

T E S I N A

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

MANUEL JOSÉ FLORES



MÉXICO, D.F.

AÑO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARIA ELENA CAÑIZO SUAREZ

VOCAL: Profesor: ROSA MARIA ARGOTE ESPINOSA

SECRETARIO: Profesor: MARTHA ELENA DEL PRADO MANRIQUEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: LOURDES DOSAL ORTEGA

2do. SUPLENTE: Profesor: JOSE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUIMICA. EDIFICIO D. VIA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA. CIUDAD UNIVERSITARIA.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. ROSA MARIA ARGOTE ESPINOSA

SUSTENTANTE:

MANUEL JOSÉ FLORES

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá:

Porque gracias a tu amor, guía y apoyo que en mi depositaste y con los cuales logré terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir y por lo cual viviré eternamente agradecido. Sé que aún lejos, has estado siempre conmigo. Te quiero mucho.

A mi papá:

Este es un logro que quiero compartir contigo, te quiero y agradezco tu apoyo, comprensión y consejos.

A mis hijas:

Valeria y Mabel, mis dos bellezas quienes con sus sonrisas y alegría me demuestran cada día que vale la pena vivir y cuando me dicen papito, además de la satisfacción que me generan me recuerdan el compromiso que tengo con ellas de avanzar y darles lo mejor.....Gracias mis hijas por la fuerza que me han dado. Las amo.

A mi hermana Judy:

Gracias hermanita, por tu apoyo incondicional, tu amor y comprensión, por estar siempre conmigo. Te quiero mucho.

A mis hermanos David, Fidel, Mirtha, Franci, Marlene y Eva:

Cada uno de alguna forma me apoyo y motivo, me sirvieron de ejemplo, gracias por estar en la buenas y malas conmigo, los quiero.

A mi esposa Erika:

Con admiración, amor y respeto, gracias por tu apoyo, este logro, también es tuyo.

A mi tutora la M. en C. Rosa María Argote:

Por asesorarme a lo largo de la tesina y acompañarme en este camino que hoy culmina en este proyecto, por compartir su conocimiento e inspirar en mí mucha admiración.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PROBLEMÁTICA	4
3. OBJETIVOS	5
4. MARCO REFERENCIAL	6
4.1 LÍPIDOS ALIMENTARIOS	6
4.1.1 Constitución y Nomenclatura de los Ácidos Grasos	6
4.1.2 Metabolismo lipídico	9
4.1.3 Digestión y Absorción de las grasas	10
4.1.4 Oxidación de los ácidos grasos	12
4.1.5 Biosíntesis de ácidos grasos	14
4.1.6 Biosíntesis de los Ácidos Grasos Esenciales	16
4.1.7 Biosíntesis e importancia funcional de los eicosanoides	19
4.2 EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS PUFA omega-3 SOBRE LA SALUD HUMANA	22
4.2.1 Importancia de los PUFA en el desarrollo del cerebro	24
4.3 ACIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)	25
4.3.1 Características	25
4.3.2 Origen nutricional y ubicación celular	27
4.3.3 Síntesis endógena	28
4.3.4 Función en los tejidos	29

4.4 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)	31
4.5 EFECTOS DEL DHA EN EL TDAH	33
4.6 NEURODESARROLLO Y APRENDIZAJE	43
4.7 REQUERIMIENTO NUTRICIONAL E INGESTA RECOMENDADA DE PUFA omega-3	46
5. CONCLUSIONES	48
6. ANEXO	50
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56

Abreviaturas

AA Ácido araquidónico

AG Ácidos grasos.

AGE Ácidos grasos esenciales

AGMI Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)

ATP Adenosin Trifosfato

DHA Ácido docosahexaenoico

DSM MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES (American Psychiatric Association)

DPA Ácido docosapentaenoico

EPA Ácido eicosapentaenoico

FADH₂ Flavín Adenin dinucleótido reducido

FAO Organización de la Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

GLA Ácido gamma linoleico

HETE Ácidos hidroxieicosatetraenoicos

LA Ácido linoleico

LCPUFA Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

α-LNA Ácido α-linolénico

LT Leucotrienos

n-3 ó ω-3 Omega 3

n-6 ó ω-6 Omega 6

NADH Dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido

OMS Organización Mundial de la Salud

PUFA Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)

TDAH Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TX Tromboxano

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define el término de salud como el bienestar físico, psicológico y social de un individuo. En nuestra sociedad actual, la salud se fundamenta más en el bienestar físico. Sin embargo debería existir un factor más importante entre la población para tener una buena salud, esta es la nutrición, el “comer bien” es generador de una buena salud. Actualmente la gran mayoría de los individuos tienen una “mala alimentación” se consume una elevada cantidad de grasas y hidratos de carbono; que pueden provocar una serie de enfermedades degenerativas.

Los lípidos aunque tienen generalmente connotaciones negativas debido a su relación con la obesidad y las enfermedades coronarias, son básicos en nuestra alimentación, no solo porque contribuyen a satisfacer las demandas de energía de nuestro organismo, sino que son además componentes estructurales de todos los tejidos e indispensables para la síntesis de la membrana celular ¹.

Los ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico, precursores de las series de ácidos grasos omega-6 y omega-3, respectivamente y denominados así debido a que no pueden ser sintetizados por el organismo humano y únicamente se obtienen a través de la dieta, no fueron considerados de importancia nutricional hasta los años 60, cuando su deficiencia produjo los primeros signos clínicos aparentes en bebés alimentados con fórmulas basadas en leche desnatada o con sueros libres de grasa ¹.

La selección de los lípidos que componen nuestra dieta es de gran importancia no solo durante el desarrollo neuronal y visual del recién nacido y su posterior crecimiento, sino también para el mantenimiento de la salud del adulto. Dietas experimentales caracterizadas por un menor consumo de grasa total, grasa saturada, colesterol y un ligero aumento en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados como el omega-3 y el omega-6, se asocian a una reducción importante de la mortalidad por problemas cardiovasculares, además de producir otros beneficios en la salud. Pero la calidad de los lípidos de la dieta depende

además de un equilibrio entre los distintos ácidos grasos poliinsaturados ya que se ha descrito que compiten entre sí como precursores en el metabolismo de los eicosanoides, estos regulan funciones biológicas tales como la agregación de trombocitos, reacciones de inflamación, vasoconstricción y vasodilatación, presión arterial, constricción bronquial y su relación con enfermedades tan importantes para la población como la aterosclerosis, la diabetes mellitus o incluso el cáncer ¹.

El gran reto de la grasa no viene tanto de la cantidad de grasa ingerida sino de la calidad de la misma porque de ella depende la influencia que tendrán los ácidos grasos que la componen, sobre los distintos sistemas orgánicos y su funcionamiento respectivo ¹.

El ser humano acepta fisiológicamente bien, cualquier grasa y por supuesto debe incorporar de todas. Lo importante es buscar una proporción, lograr un adecuado equilibrio en sus alimentos. Es importante resaltar que se habla de alimentos y no de suplementos nutricionales, no porque estos sean intrínsecamente no deseables, sino porque el alimento es fuente de muchos otros nutrientes y además entra a formar parte de la dieta ayudando a su diversificación alimentaria y a la mejora organoléptica de la misma. Esto es en gran manera la base del alimento funcional, que sin dejar de ser alimento, permite “manipular” su contenido nutricional buscando mejorías en la salud de los individuos ¹.

Numerosos estudios controlados por placebo han mostrado los efectos en el rendimiento cognitivo de la suplementación a niños sanos con DHA, encontrando una asociación significativa entre niveles altos de DHA en sangre y mejores puntuaciones en test de comprensión y vocabulario ².

El ácido docosahexaenoico (DHA) es el ácido graso omega-3 más abundante en el cerebro de los mamíferos y sus niveles en los lípidos constituyentes de las membranas cerebrales están directamente influenciados tanto por el tipo y cantidad de ácidos grasos de la dieta así como por la etapa de vida del ser humano, incrementándose durante el desarrollo y reduciéndose en el

envejecimiento ^{3, 4.}

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un trastorno de causa poco clara, probablemente con la intervención de factores genéticos y ambientales, en el que existe una alteración a nivel del sistema nervioso central, manifestándose mediante un aumento de la actividad, impulsividad y falta de atención, asociándose con frecuencia a otras alteraciones. El factor genético está demostrado, puesto que el TDAH es 5-7 más frecuente en hermanos y 11-18 veces más frecuente en hermanos gemelos ^{5.} Se han descrito varios genes posiblemente implicados. Se ha encontrado que el TDAH es una de las causas más frecuentes de fracaso escolar y de problemas sociales en la edad infantil ^{6.}

Se ha observado que la ingesta de ácidos grasos esenciales y DHA durante los años preescolares pueden tener un papel beneficioso en la prevención del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el aumento de la capacidad de aprendizaje y del rendimiento académico. Los cambios recientes en la dieta (y en particular en el aporte de omega-3) se han correlacionado con un aumento progresivo en la prevalencia del TDAH. Tanto en los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria como en el plasma de niños y adultos con TDAH se han observado niveles menores de ácidos grasos omega-3 (ácido α -linolénico, ácido docosahexaenoico) y omega-6 (ácido araquidónico) comparados con sujetos sanos ^{7.}

2. PROBLEMÁTICA

¿Cuál es el efecto del ácido docosahexaenoico omega-3 en la prevención del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y jóvenes?

3. OBJETIVO

- Investigar y conocer el efecto del ácido docosahexaenoico omega-3 en la prevención del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y jóvenes.

4. MARCO REFERENCIAL

4.1 LIPIDOS ALIMENTARIOS

Los lípidos son un grupo heterogéneo de compuestos vinculados más por sus propiedades físicas que por las químicas. Tienen la propiedad común de ser relativamente insolubles en agua y solubles en solventes no polares ⁸.

Desde un punto de vista alimentario, los componentes lipídicos cualitativamente y cuantitativamente más importantes y característicos son los triglicéridos o triacilgliceroles. Estos compuestos son ésteres de glicerol con ácidos grasos (AG) que tienen un gran contenido energético y forman parte de todos los aceites y grasas que se conocen. El tipo de ácidos grasos y la posición en la cual se esterifican con el glicerol determinan las características de los triglicéridos ⁸.

Los fosfolípidos y los glucolípidos son lípidos complejos esenciales con funciones estructurales y fisiológicas, puesto que forman parte de las membranas celulares y modulan su actividad. Los fosfolípidos están compuestos por una molécula de glicerol, dos ácidos grasos, un grupo fosfato y un grupo hidrófilo, mientras los glucolípidos contienen azúcares ⁸.

Los ésteres de colesterol también son componentes estructurales de las membranas. Están formados por colesterol y un ácido graso. El colesterol tiene un extraordinario interés biológico, puesto que, además de formar parte de las membranas, es precursor de esteroides hormonales, ácidos biliares y vitamina D ¹.

4.1.1 Constitución y nomenclatura de los ácidos grasos

Los ácidos grasos son constituyentes tanto de los triglicéridos como de los lípidos complejos y pueden esterificar también al colesterol. Por lo general, los ácidos grasos de interés biológico son los ácidos carboxílicos de número par de

átomos de carbono (fundamentalmente entre 4 y 26) ¹. Se pueden clasificar en cuatro grupos de acuerdo con la longitud de su cadena:

- Ácidos grasos de cadena corta (4-6 átomos de carbono)
- Ácidos grasos de cadena media (8-12 átomos de carbono)
- Ácidos grasos de cadena larga (14-18 átomos de carbono)
- Ácidos grasos de cadena muy larga (20 o más átomos de carbono)

Por otra parte, los ácidos grasos pueden ser saturados, tener un doble enlace (monoinsaturados o monoenoicos) o más dobles enlaces (poliinsaturados o polienoicos). El punto de fusión de los ácidos grasos con un número par de carbonos se incrementa con la longitud de la cadena y disminuye de acuerdo con la insaturación. Los lípidos de membrana deben estar líquidos a todas las temperaturas ambientales, por lo que son más insaturados que los lípidos de almacenamiento. El grado de insaturación de las membranas celulares modula las propiedades de las mismas ^{1, 8}.

Los ácidos grasos naturales presentan un tipo de isomería geométrica, los dobles enlaces adoptan casi siempre una conformación de tipo *cis*, lo que origina un ángulo de aproximadamente 120° en dicha posición y, por tanto, un acodamiento de la molécula ¹.

Cuando hay más de doble enlace, los siguientes se disponen de forma conjugada (en decir: doble enlace-enlace simple-doble enlace-enlace simple, etc.), además de que siempre aparece un metileno entre ellos. Al aumentar el número de dobles enlaces, se origina una importante curvatura en la molécula del ácido graso con relevantes repercusiones en la conformación de los triglicéridos y fosfolípidos que contienen a estos ácidos grasos ¹.

Aunque no son mayoritarios, también hay ácidos grasos con dobles enlaces en posición *trans*. Éstos proceden de modo natural de la grasa de la leche y de la carne de los ruminantes formados por la microbiota de estos animales. También se pueden originar por transformación química de los ácidos grasos naturales en determinados procesos tecnológicos ¹.

Los ácidos grasos con dobles enlaces de tipo *trans* son rectos, como los saturados, a diferencia de los que poseen dobles enlaces de tipo *cis* que, presentan acodaduras en su molécula. Por lo tanto sus propiedades biológicas y nutricionales cambian, se ha relacionado que estos ácidos grasos *trans*, tienden a acumularse en diversos tejidos, como el músculo cardiaco, promoviendo alteraciones tisulares y varios estudios demuestran su efecto hipercolesterolemiante ^{9, 10, 11}.

La nomenclatura sistemática de uso más frecuente se basa en la designación de los ácidos grasos de acuerdo con el hidrocarburo que posee el mismo número y disposición de átomos de carbono, sustituyendo la -o final en el nombre del hidrocarburo por la terminación -oico. Por tanto los ácidos grasos saturados terminan en -anoico, y los ácidos grasos insaturados en -enoico. Los átomos de carbono se numeran a partir del carbono del carboxilo (carbono nº 1 o α -carbono), así hasta el carbono de la terminal metilo que se conoce como el átomo de carbono omega (n- carbono o ω -carbono). Además del nombre sistemático, los ácidos grasos naturales más frecuentes suelen tener un nombre común ⁸.

Sin embargo, atendiendo a razones fisiológicas, resulta mucho más útil y simple indicar exclusivamente el número de átomos de carbono, el número de dobles enlaces y la posición del primero de ellos contando a partir del carbono terminal no carboxílico, añadiendo ω o **n**. Como ejemplo, el ácido α -linolénico se denomina como 18:3 ω -3 o 18:3 n-3 o C18:3 ω -3 o C18:3 n-3. Se indica así que hay un doble enlace en el carbono 3 contando a partir del metilo terminal y otros dos dobles enlaces situados a partir de éste de manera no conjugada, quedando siempre un metileno entre ellos, por tanto, el siguiente enlace se encuentra en posición omega-6 y el último en omega-9 ¹.

En la tabla 1 se detalla el nombre común, el nombre químico sistemático y la abreviatura de los ácidos grasos más frecuentes en alimentos de consumo habitual. Los dobles enlaces están en configuración *cis*.

TABLA 1. Nomenclatura de los ácidos grasos alimentarios más frecuentes

		Nombre común	Nombre sistemático	Abrev.
Saturados		Butírico	butanoico	4:0
		Caproico	hexanoico	6:0
		Caprílico	Octanoico	8:0
		Cáprico	decanoico	10:0
		Láurico	dodecanoico	12:0
		Mirístico	tetradecanoico	14:0
		Palmítico	hexadecanoico	16:0
		Esteárico	octadecanoico	18:0
		Araquídico	eicosanoico	20:0
		Behénico	docosanoico	22:0
		Lignocérico	tetracosanoico	24:0
Monosaturados		Palmitoleico	9cis-hexadecenoico	16:1
		Oleico	9cis-octadecaenoico	18:1
		Eláidico	9trans-octadecaenoico	18:1
		Gadoleico	9cis-eicosaenoico	20:1
		Gondoico	11cis-eicosaenoico	20:1
		Erúcico	13cis-docosaenoico	22:1
Poliinsaturados	ω-9		3,6,9-eicosatrienoico	20:3
	ω-6	Linoleico	9cis,12cis-octadecadienoico	18:2
		γ-linolénico	6,9,12-octadecatrienoico	18:3
		Dihomo-γ-linolénico	8,11,14-eicosatrienoico	20:3
		Araquidónico	5,8,11,14-eicosatetraenoico	20:4
		Adrénico	7,10,13,16-docosatetraenoico	22:4
		Osmond	7,10,13,16,19-docosapentaenoico	22:5
	ω-3	α-linolénico	9,12,15-octadecatrienoico	18:3
		Estearidónico	6,9,12,15-octadecatetraenoico	18:4
		EPA	5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	20:5
		DPA	4,7,10,13,16-docosapentaenoico	22:5
		DHA	4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico	22:6

Consulta FAO/OMS de expertos sobre grasas y aceites en la nutrición humana ^{1,9}.

4.1.2 Metabolismo lipídico

El metabolismo de los ácidos grasos se considera el eje de los recursos energéticos en el ser humano. La principal fuente de energía, normalmente es de naturaleza lipídica, puesto que éstos, aportan aproximadamente 9 Kcal /gramo,

frente a las 4 Kcal / gramo con que contribuyen los hidratos de carbono ⁷. Debido a esta condición su regulación es de gran importancia pues alteraciones en los procesos metabólicos de las grasas se asocian con diversas patologías que pueden derivar, entre otras, en enfermedades cardiovasculares, del sistema inmune, nervioso y cáncer ¹³.

4.1.3 Digestión y absorción de las grasas

La digestión de los lípidos comienza en la boca, donde como respuesta a la masticación y a los estímulos nerviosos se segrega la lipasa lingual, que hidroliza algunos enlaces ésteres de los ácidos grasos de cadena corta y media (preferentemente de los que se encuentran unidos a los carbonos 1 y 3 de los triglicéridos). Éstos pasan al estómago donde interviene la lipasa gástrica. La emulsión formada en el estómago pasa por el píloro al duodeno, donde se liberan sales biliares, se favorece una microemulsión y actúa la lipasa pancreática que cataliza la transformación de todos los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoglicéridos. Además, el jugo pancreático contiene las enzimas: fosfolipasa A₂, colesterol esterasa y colipasa, que hidrolizan fosfolípidos y ésteres del colesterol ¹⁴.

Todos los productos de la digestión de los triglicéridos participan en la formación de micelas mixtas, que atraviesan la membrana de los enterocitos de la mucosa intestinal, con la ayuda activa de la propia lipasa pancreática y proteínas específicas de la superficie celular. En el citoplasma del enterocito tiene lugar la reconversión secuencial de los ácidos grasos y 2-monoglicéridos en triglicéridos. Estos triglicéridos, junto con otros lípidos resintetizados (fosfolípidos y ésteres de colesterol), migran en forma de vesículas desde la región apical hacia la basal del enterocito (en su tránsito se incorpora una proteína específica, apolipoproteína B-48), hasta formar los quilomicrones. Mediante un proceso de exocitosis, los quilomicrones se segregan a los capilares linfáticos del plexo mesentérico, de donde pasan a los vasos linfáticos y finalmente al torrente circulatorio. Los

quilomicrones los transportan por el organismo hasta los diferentes tejidos, donde son utilizados como fuente de energía, como componentes estructurales de las membranas, como precursores de metabolitos biológicamente activos o son almacenados como reserva 12, 15, 16.

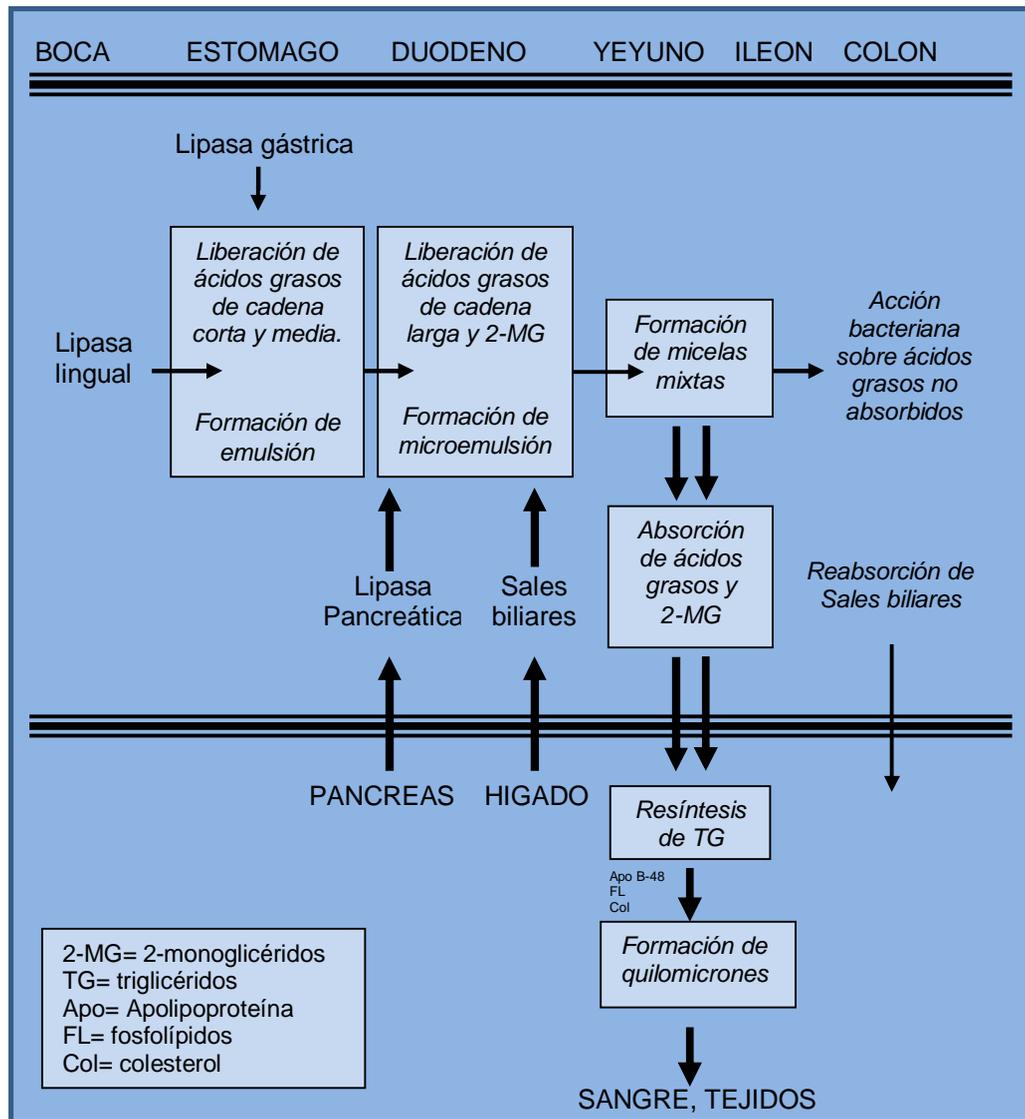


Figura 1. Digestión, absorción y transporte de los lípidos 1.

En el torrente sanguíneo los quilomicrones interactúan con dos enzimas que probablemente actúen de manera coordinada: la lipoproteína lipasa, con

actividad hidrolítica sobre los triglicéridos y la lipasa endotelial, con actividad hidrolítica sobre los fosfolípidos; se produce la lipólisis de los triglicéridos, y los ácidos grasos, que se liberan en las proximidades de las células del endotelio, se incorporan a su metabolismo. Aquellos triglicéridos que no se utilizan inmediatamente después del periodo postprandial se almacenan en forma de gotas de grasa en el interior de las células del tejido adiposo. Durante el periodo interdigestivo, los ácidos grasos del tejido adiposo “se movilizan”, se produce la hidrólisis de los triglicéridos catalizada por una lipasa presente en el citoplasma de los adipocitos y unidos a la albúmina son transportados en sangre hasta que son captados y convenientemente metabolizados por las células del organismo. El hígado, músculo esquelético, corazón y corteza renal son los principales aceptores de estos ácidos grasos, donde producen energía por oxidación. En el hígado los ácidos grasos también pueden participar en la formación de las lipoproteínas de muy baja densidad, regulándose el suministro de ácidos grasos a los tejidos extrahepáticos ^{12, 15, 16}.

4.1.4 Oxidación de los ácidos grasos

Los ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de los triglicéridos se acumulan en el citoplasma celular, mientras las enzimas de la oxidación de dichos ácidos grasos se encuentran en la matriz mitocondrial. El problema se resuelve mediante la “activación” de los ácidos grasos y su transporte activo hasta el interior de la mitocondria. En primer lugar, el ácido graso se transforma en acil-CoA por distintas isoenzimas de la acil-CoA sintetasa. A continuación, se produce una transesterificación del grupo acilo de este sustrato a la carnitina por la carnitina acil transferasa I, de manera que el producto formado, acil-carnitina, difunde unido al transportador acilcarnitina/carnitina por la membrana mitocondrial hacia el interior de la mitocondria; donde tiene lugar la liberación del ácido graso, de nuevo en forma de acil-CoA, por la carnitina acil transferasa II ^{12, 14}.

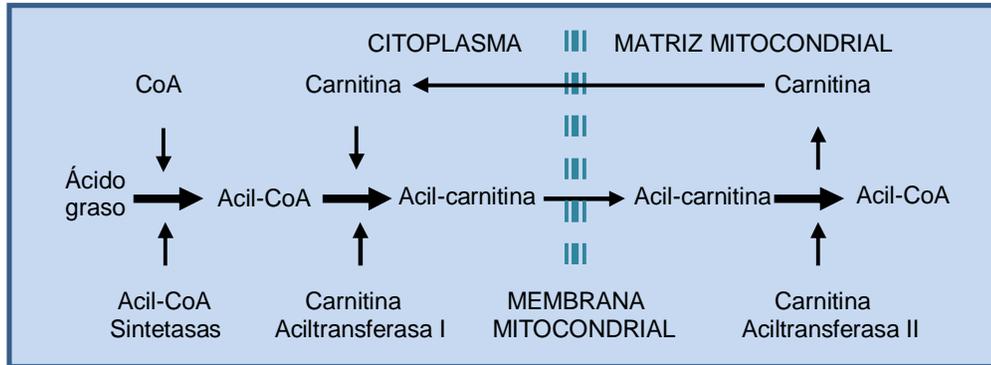


Figura 2. Entrada de un ácido graso en la mitocondria 1

En el interior de la mitocondria, la oxidación de los ácidos grasos se produce en tres fases. La primera fase se denomina β -oxidación, y consiste en la eliminación oxidativa de unidades sucesivas de dos átomos de carbono en forma de acetil-CoA a partir del extremo carboxilo de la cadena de ácido graso. En la segunda fase de la oxidación, los residuos acetilo del acetil-CoA se oxidan a CO_2 por la vía del ciclo del ácido cítrico. Las dos primeras fases de la oxidación de los ácidos grasos reducen los transportadores electrónicos a NADH y FADH_2 , que en la tercera fase donarán sus electrones a la cadena transportadora mitocondrial donde se forma ATP. De este modo, la energía liberada por la oxidación de los ácidos grasos se conserva en moléculas de ATP ¹².

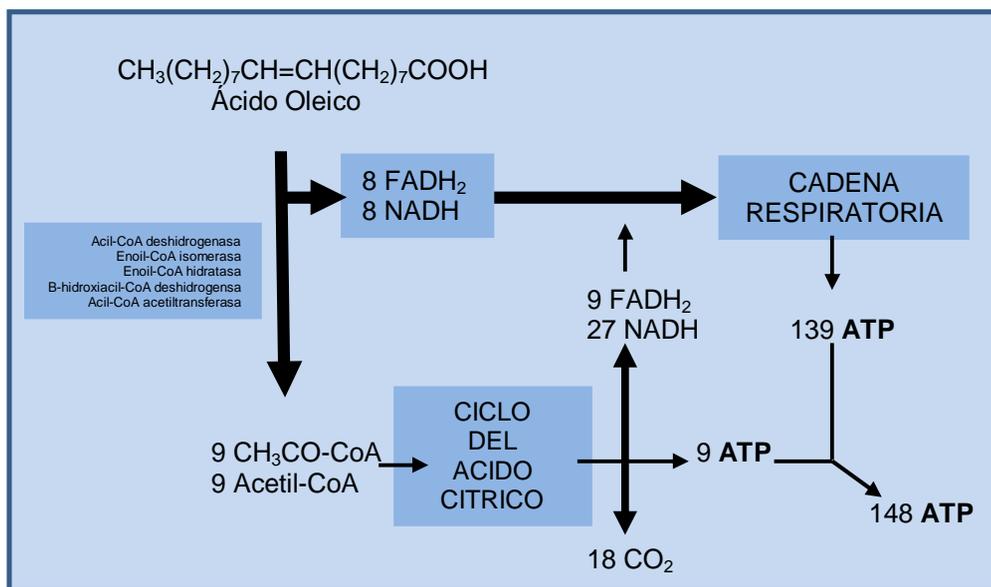


Figura 3. Oxidación del ácido oleico 1

Para la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, la configuración de los dobles enlaces hace necesaria la colaboración de una nueva enzima, la 2,4-dienoil-CoA reductasa, para cuya actividad se consume una molécula de NADPH por cada doble enlace. En cambio los ácidos grasos saturados tan solo necesitan la acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, β -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y acil-CoA acetiltransferasa para ser oxidados en la mitocondria hasta acetil-CoA ¹⁴.

Aunque las mitocondrias son el lugar preferente para la oxidación de los ácidos grasos, existen otros organelos donde también puede llevarse a cabo esta, los peroxisomas, que poseen enzimas capaces de oxidar los ácidos grasos hasta acetil-CoA.

Las moléculas de acetil-CoA procedentes de la oxidación de los ácidos grasos en el hígado también pueden transformarse en los denominados “cuerpos cetónicos”: acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona. Por lo tanto los cuerpos cetónicos pueden usarse como fuente adicional de energía, sin embargo en algunas situaciones fisiopatológicas (hiperglucemia o ayuno prolongado), la concentración de los cuerpos cetónicos en sangre puede aumentar exageradamente (cetosis), causando una disminución del pH (acidosis). La cetoacidosis extrema puede provocar coma e incluso la muerte ¹.

4.1.5 Biosíntesis de los ácidos grasos

Los AG se sintetizan en el citoplasma de las células, de manera que así se mantienen separados los procesos biosintéticos de los degradativos. La acetil-CoA carboxilasa (enzima limitante) transforma el acetil-CoA en malonil-CoA que es el sustrato de la ácido graso sintasa este complejo multienzimático detiene su producción cuando el ácido graso formado es de 16 átomos de carbono. El ácido palmítico sintetizado podrá participar en diversas rutas metabólicas de elongación y desaturación ^{12, 16}.

La elongación del ácido palmítico tiene lugar en el retículo endoplásmico y

en las mitocondrias. Las enzimas que participan, ácido graso elongasas, difieren en términos de especificidad por el sustrato. En el retículo endoplásmico, el proceso consiste en adición de dos átomos de carbono de una molécula de malonil-CoA al extremo carboxilo final del ácido graso “activado” como palmitoil-CoA. Pueden aumentar de tamaño tanto AG saturados como insaturados, pero las elongasas prefieren como sustrato a los AG insaturados. En las mitocondrias, para la elongación se utiliza el acetil- CoA como donador de átomos de carbono; es cuantitativamente menos importante que la elongación del retículo endoplásmico y suele funcionar solo cuando el potencial reductor de la mitocondria es alto ^{12, 16}.

La desaturación se cataliza por las acil-CoA desaturasas en el retículo endoplásmico liso, y consiste en una reacción en la que el ácido graso correspondiente como acil-CoA y el NADPH se oxidan por una molécula de oxígeno; además participan el citocromo b5 y la citocromo b5 reductasa. El ácido palmítico y el ácido esteárico son los precursores de los AG monoinsaturados mayoritarios en nuestras células: el ácido palmitoleico y el ácido oleico. La desaturasa que cataliza este proceso se conoce como Δ^9 -desaturasa ^{8, 12, 14}.

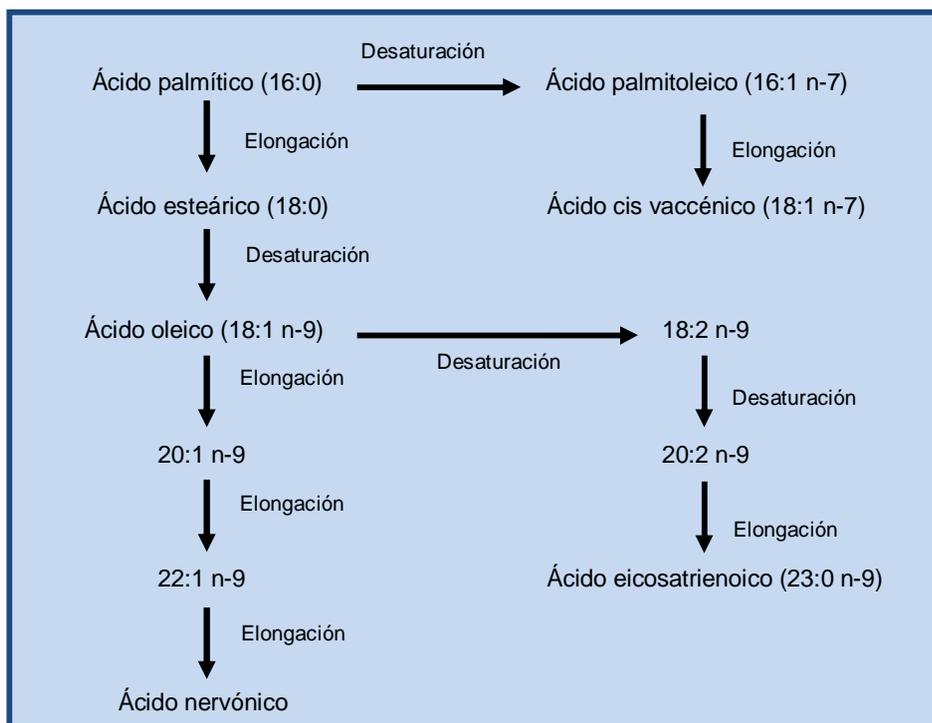


Figura 4. Biosíntesis de ácidos grasos mediante elongasas y desaturasas ¹

4.1.6 Biosíntesis de ácidos grasos esenciales

Las células de los mamíferos no tienen las desaturasas capaces de introducir un doble enlace en los átomos de carbono 12 (Δ^{12} -desaturasa) y 15 (Δ^{15} -desaturasa) de los ácidos grasos; por lo tanto, no pueden sintetizar el ácido linoleico ni el ácido α -linolénico, respectivamente. Estos ácidos grasos se consideran “esenciales” porque tienen que ser incorporados a nuestro metabolismo mediante la ingesta de alimentos que los contienen ^{12, 14, 17, 18}. La carencia de ácidos grasos esenciales en la alimentación de los mamíferos conduce a trastornos en el crecimiento, cambios en la piel, alteraciones inmunológicas, neurológicas, serios cambios conductuales y cardiopatías ¹⁹.

Los ácidos grasos esenciales se utilizan para la síntesis de otros ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena, de esta forma, el ácido linoleico (biológicamente inactivo) es el precursor de los ácidos grasos de la serie omega-6; se transforma en ácido γ -linolénico mediante la enzima Δ^6 -desaturasa, éste último se elonga para formar el ácido dihomo- γ -linolénico, que puede sufrir otra desaturación y convertirse en el ácido araquidónico gracias a la Δ^5 -desaturasa ^{15, 20, 21}. El ácido α -linolénico es el precursor de los ácidos grasos de la serie omega-3, a partir de él se forman, entre otros, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico. En mujeres embarazadas se transforma un 9% de α -LNA en DHA ²², siendo este porcentaje superior al de los hombres, puesto que las mujeres utilizan preferentemente hidratos de carbono como fuente de energía ²³, por lo que éstas, podrían tener una mayor disponibilidad de α -LNA para formar EPA y DHA ²².

Las enzimas desaturasas tienen preferencia por los ácidos grasos de la serie omega-3 frente a los de la serie omega-6, y en último lugar por los de la serie n-9. Las reacciones limitantes en la biosíntesis de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; son aquellas en las que intervienen las Δ^5 y Δ^6 desaturasas ¹⁵. La actividad Δ^6 -desaturasa es inhibida por altos niveles de sus productos o precursores y, por lo tanto, está influenciada por la ingesta en la dieta de dichos ácidos grasos y por gran número de hormonas ^{24, 25}. Una alta ingesta de

hidratos de carbono, también disminuye la actividad de la Δ^6 -desaturasa, mientras que las proteínas la activan. El glucagón, la adrenalina y la tiroxina actúan como depresoras de la actividad Δ^6 -desaturasa ²⁴. Asimismo, una deficiencia de minerales como zinc, selenio y magnesio reducen la actividad de la Δ^5 y Δ^6 desaturasa, mientras la insulina puede actuar como activador ²⁴.

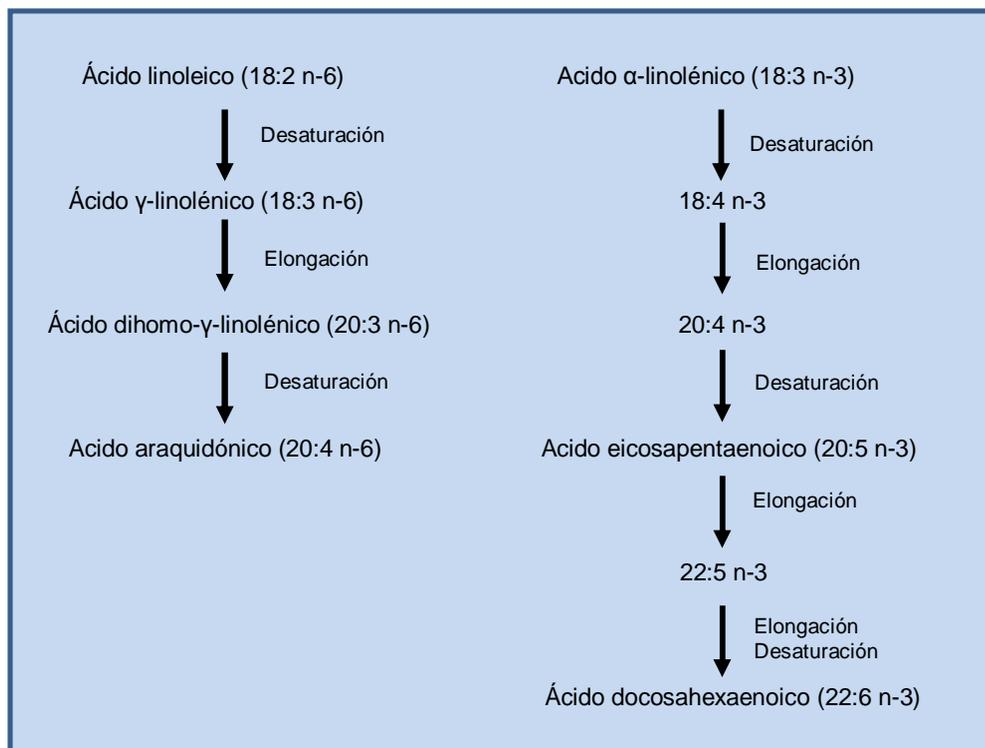
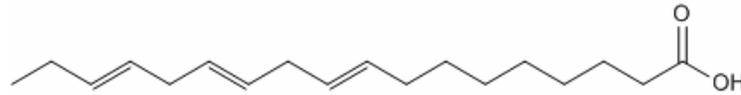


Figura 5. Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 (Elongación y desaturación) ₁

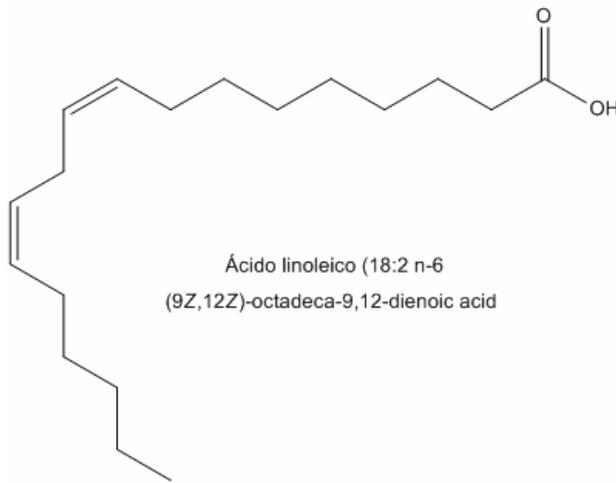
El DHA y el EPA son considerados ácidos grasos esenciales en etapas tempranas del desarrollo de los mamíferos (periodo prenatal y postnatal temprano), puesto que, en estas etapas la síntesis de estos ácidos grasos a partir de sus precursores no es suficiente para cubrir los elevados requerimientos de este periodo de desarrollo ²⁶. Los mamíferos recién nacidos necesitan ingerir DHA, bien de la madre o añadido a la fórmula láctea ^{27, 28, 29}.

ACIDOS GRASOS ESENCIALES

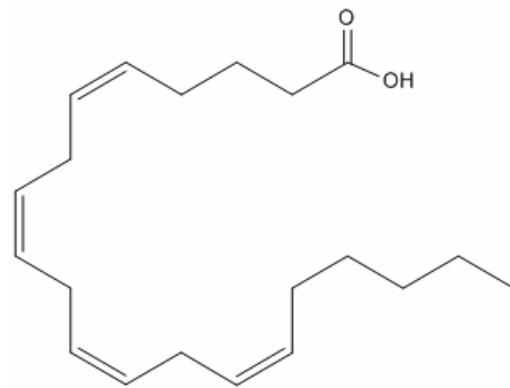


Ácido α -linolénico (18:3 n-3)

-octadeca-9,12,15-trienoic acid

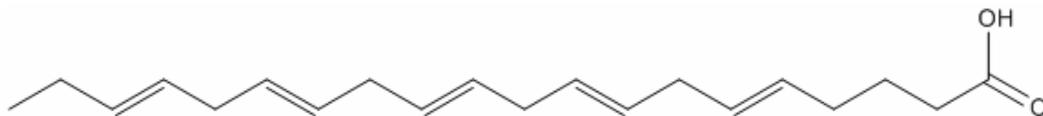


Ácido linoleico (18:2 n-6)
(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic acid



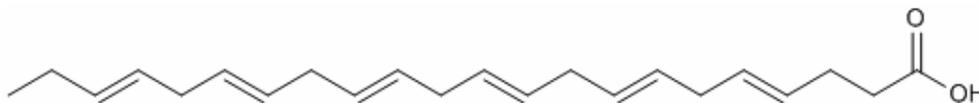
Ácido araquidónico (20:4 n-6)
(5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenoic acid

Ácidos grasos derivados de cadenas muy largas



Ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3)

(5E,8E,11E,14E,17E)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoic acid



Ácido docosahexaenoico (22:6 n-3)

-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid

Figura 6. Estructura química de los PUFA más importantes

4.1.7 Biosíntesis e importancia funcional de los eicosanoides

Los eicosanoides son ácidos carboxílicos de 20 átomos de carbono. Hay cuatro tipos: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e hidroxiácidos, los dos primeros presentan una estructura cíclica y los dos últimos lineal ¹.

Los eicosanoides se derivan de los ácidos grasos de veinte carbonos, que se encuentran esterificados en la posición 2 de los fosfolípidos. La estructura de los fosfolípidos se deriva del ácido fosfatídico (fosfoglicéridos), o bien de una ceramida esterificada con un grupo fosfato (esfingolípidos).

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 y omega-6 se almacenan preferentemente en los fosfoglicéridos. La síntesis de estos fosfolípidos comparte los mismos precursores que la síntesis de triglicéridos. Estos procesos de síntesis tienen lugar en la superficie del retículo endoplásmico liso ¹⁴.

Cuando nuestras células reciben estímulos específicos, se activan enzimas que hidrolizan los fosfolípidos de las membranas. Una de estas enzimas es la fosfolipasa A2 (existen diferentes isoenzimas) que específicamente rompe el enlace éster en posición dos del fosfoglicérido y libera, sobre todo, ácido araquidónico. El AA es el ácido graso más importante como precursor de eicosanoides, éste se transforma en el retículo endoplásmico liso y en la membrana nuclear mediante reacciones de oxidación ^{1, 30}. En estas reacciones participan las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) que originan prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas (prostanoides de la serie 2) y las lipooxigenasas que originan leucotrienos, lipoxinas y HETE (prostanoides de la serie 4). Los eicosanoides también pueden derivar del ácido graso dihomo- γ -linolénico (prostanoides de la serie 1) y del ácido eicosapentaenoico (prostanoides de la serie 3) ^{1, 30}. La mayoría de los prostanoides de las series 2 y 4 tienen una existencia efímera, de minutos e incluso de segundos. Pero sus efectos son poderosos, con actividades biológicas muy variadas e incluso contrapuestas. Las prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas se relacionan con funciones secretoras, digestivas, reproductivas y circulatorias, entre otras, mientras que los

leucotrienos y lipoxinas intervienen en respuestas alérgicas, inflamatorias e inmunes, y en la quimiotaxis ¹⁴.

Su regulación depende de los precursores y competidores que se incorporan en nuestro metabolismo mediante la dieta. Un ingesta excesiva del ácido α -linolénico, inhibe la conversión del ácido linoleico en ácido γ -linolénico (por inhibición competitiva de la Δ^6 -desaturasa), de manera que disminuye la cantidad de prostanooides de la serie 2 ^{24, 25}. Los ácidos grasos EPA y DHA también desplazan al AA de los compartimentos intracelulares, reduciendo su metabolismo y disponibilidad para las ciclooxigenasas y lipooxigenasas. De hecho el DHA representa el 50% de los ácidos grasos en los fosfolípidos de la retina y el 40% en la membrana sinaptosomal; y es también abundante en las células de espermatozoides y neuronales. Además el metabolismo de los ácidos grasos de la familia omega-3 puede afectar los mecanismos de transducción intracelular y la expresión de genes asociados al metabolismo de los ácidos grasos de la familia omega-6, puesto que el DHA, al competir con el AA por las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, puede descompensar la cantidad de prostanooides a favor de los de las series 3 y 5, menos activos que los de las series 2 y 4. Por estos motivos es muy importante el balance entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 ³¹. Por su parte, los prostanooides de la serie 1 aumentan la concentración intracelular de AMP-cíclico, el cual inhibe la fosfolipasa A2, limitando la liberación del ácido araquidónico ¹⁴.

Las prostaglandinas tienen un anillo de ciclopentano. Se detectan en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos y con una producción que aumenta en respuesta a diversos estímulos, provocan un amplio espectro de efectos biológicos, como ejercer efectos moduladores en diversas enfermedades, incluyendo la supresión de la inflamación crónica, vasodilatación y disminución de la presión arterial, inhibición de la agregación plaquetaria y trombosis, e inhibición de la proliferación de las células de la musculatura lisa asociada al desarrollo de la placa aterosclerótica ^{1, 21}.

Los TX tienen un anillo de seis átomos que contiene una función éter. Son producidos por las plaquetas y actúan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reducción del flujo sanguíneo hacia el coágulo. El TXA₂ actúa como vasoconstrictor y como proagregante plaquetario ¹².

Los LT son lineales con tres doble enlaces conjugados, y se encuentran en leucocitos, mastocitos, cerebro, pulmón, corazón y bazo. LTC₄, LTD₄ y LT₄ son los implicados en la reacción lenta de anafilaxia: inducen la contracción del músculo liso a nivel bronquial, traqueal e intestinal y aumentan la permeabilidad capilar (edema). HETE y LTB₄ median reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y regulan quimiotaxis de neutrófilos, eosinófilos y degranulación de polimorfonucleares ¹.

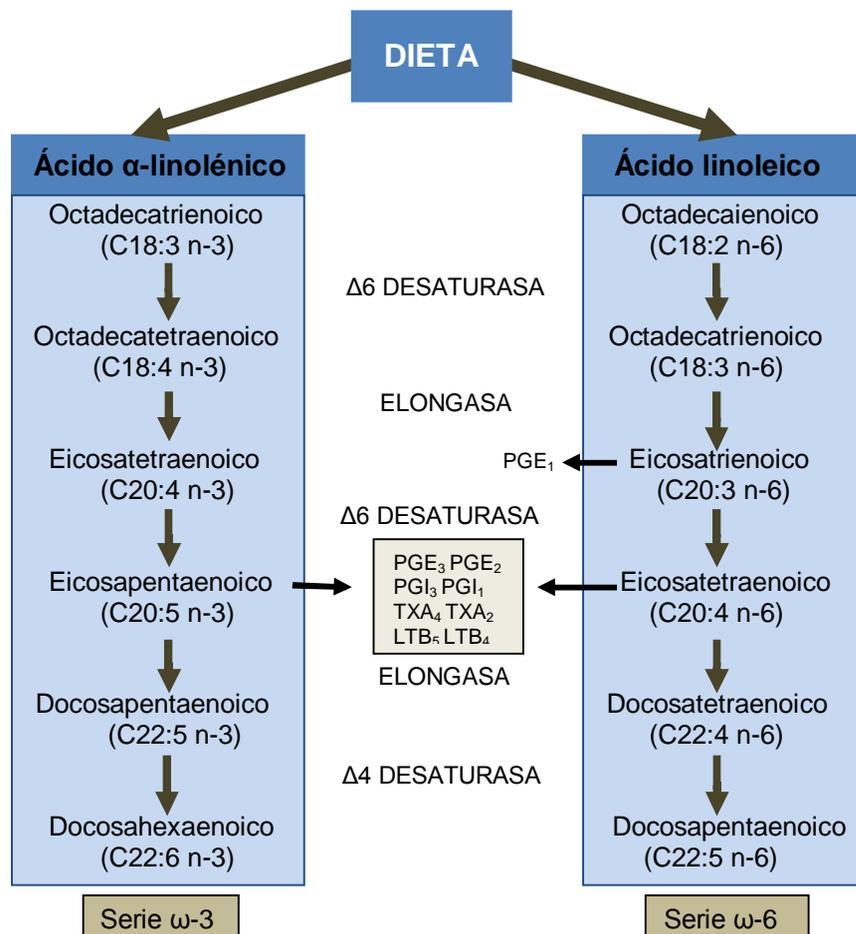


Figura 7. Serie de PUFA y formación de eicosanoides ¹

4.2 EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS PUFA omega-3 SOBRE LA SALUD HUMANA.

En las últimas décadas, se ha demostrado que los factores genéticos determinan la susceptibilidad de un individuo a enfermar, y que los factores ambientales determinan que un sujeto de los genéticamente predispuestos lo haga. En este sentido, la nutrición es un factor determinante muy importante. Los estudios en los cambios evolutivos de la dieta indican que los cambios más importantes que han tenido lugar en nuestra dieta han ocurrido especialmente en el tipo y cantidad de ácidos grasos esenciales y de antioxidantes en los alimentos ³². Los cambios ocurridos en los últimos 100 años son potentes promotores de diferentes disfunciones y de algunas de las enfermedades crónicas más relevantes en la actualidad, como la aterosclerosis, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las enfermedades autoinmunes, la obesidad y determinados cánceres ^{33, 34, 35, 36}.

Parece evidente que en la actualidad, en los países industrializados, existe un cambio absoluto y relativo en el uso de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en los alimentos, que junto al cambio en los hábitos dietarios hace que la relación de ácidos grasos n-6/n-3 sea de 15-20:1, cuando debería ser inferior a 10:1 ^{9, 32, 37}.

Respecto a los ácidos grasos omega-3, se empezaron a considerar de gran interés en la década de los 70, siendo Bang *et al* ³⁸ en 1980 los que establecieron una nueva dimensión de la relación entre la grasa de la dieta y la mortalidad por enfermedad coronaria, al descubrir que la mortalidad por infarto de miocardio en los esquimales de Groenlandia, ajustada por edad, era significativamente menor que la de los daneses, a pesar del alto contenido en grasa y colesterol, y bajo en hidratos de carbono de su dieta.

Se han hecho estudios que han permitido relacionar los efectos benéficos de los PUFA en padecimientos y enfermedades del sistema cardiovascular, sistema nervioso, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, sistema inmune, efectos anticancerígenos y sus efectos durante la gestación y la lactancia ¹.

Los estudios efectuados tanto *in vitro* como *in vivo* en animales y seres humanos han demostrado que las enzimas del metabolismo de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 compiten, de modo que una ingesta elevada de omega-6 compromete la síntesis de EPA y DHA a partir de su precursor el α -LNA ^{1, 39}.

Como mencione anteriormente, hay que tener en cuenta que la ingesta de grasas ha tenido una modificación muy importante en los hábitos alimentarios del ser humano. Durante miles de años, en el nicho ecológico en el que se gestó nuestra evolución, la ingesta de grasas era baja y se basaba, en gran medida, en la ingerida a través del pescado, de algunos vegetales y de la caza (grasa rica en ácidos grasos omega-3) ⁴⁰. En las últimas décadas se han impuesto las grasas derivadas de lácteos y animales de granja con alimentación a base de pastos. Sin embargo, nuestra información genética se ha mantenido sin grandes variaciones. El patrón genético humano actual está adaptado a la dieta del hombre cazador/recolector de hace 40.000 años. El cambio ha sido drástico para aceptarlo metabólicamente, observándose un aumento de la morbilidad por enfermedades cardiovasculares, la diabetes, enfermedades autoinmunes y otras relacionadas con la inflamación ^{40, 41}.

En las dietas occidentales se ha modificado el balance de ácidos grasos omega-6/omega-3 con respecto al que hemos estado tomando durante cientos de miles de años. La dieta griega tiene una relación omega-6/omega-3 de 1.5:1 y la japonesa de 4:1. En cambio, la dieta actual de los Estados Unidos tiene una relación de 16:1; el Reino Unido y Europa del Norte de 15:1. Los cretenses (dieta mediterránea), que están más cerca de la dieta original, obtienen ácido α -linolénico comiendo plantas silvestres, caracoles, nueces, frutas (higos) y huevos; ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, principalmente del pescado, y también de huevos, animales de caza y caracoles, y ácido oleico del aceite de oliva ^{41, 42}.

En otros alimentos esta relación varía mucho según el pasto. La carne de vacas alimentadas con pastos tiene una razón omega-6/omega-3 de aproximadamente 2.5:1, sin embargo, si son alimentadas con granos puede llegar

a 20:1. Los huevos corrientes que se venden en Estados Unidos tienen una relación aproximada de 20:1. La grasa del cerdo criado en establo (razas *yorkshire* y *landrace*) tiene una relación de grasas saturadas /monoinsaturadas /poliinsaturadas de 4/4/2, por el contrario, el cerdo ibérico (criado en condiciones semisalvajes alimentado con bellotas) tiene una relación de grasas de 2/5/3 ^{41, 73}.

4.2.1 Importancia de los PUFA en el desarrollo del cerebro.

Los lípidos constituyen entre un 50-60% del peso seco del cerebro de un adulto, y aproximadamente un 35% están en forma de LCPUFA principalmente como AA y DHA ⁴³. La vida intrauterina constituye un periodo vulnerable en el desarrollo del cerebro, puesto que el feto depende totalmente del suministro materno de nutrientes específicos para su crecimiento ⁴⁴. El AA y el DHA se obtienen por biosíntesis a partir de sus respectivos ácidos grasos esenciales obtenidos de la dieta (α -LNA y LA), o bien, directamente de la dieta ³⁰. La cantidad de PUFA se incrementa en el cerebro conforme avanza la gestación, aumentando de forma exponencial durante el desarrollo prenatal y tan solo de forma lineal durante el postnatal ¹. La mayor parte de éstos, son derivados de cadena larga de las series omega-3 y omega-6, siendo la cantidad de ácidos grasos omega-3 dos veces inferior que la de omega-6. El cerebro fetal obtiene aproximadamente 21g de DHA por semana durante el último trimestre de la gestación ¹.

En el cerebro, la incorporación de AA y DHA en las membranas se produce mayoritariamente a partir de la reutilización de PUFA preformados, siendo ésta diez veces mayor que la síntesis a partir de sus precursores ^{1, 45}. Además, en estudios con ratas se ha demostrado que únicamente el 15% del AA y del DHA son oxidados en las primeras 24 horas, luego de ser incorporados en el cerebro, mientras que sus precursores sufren un 60% de oxidación. Por otra parte, el α -LNA, que puede traspasar la barrera hematoencefálica, es usado para la síntesis de colesterol del cerebro más que para la síntesis del DHA ^{1, 45}. La importancia del α -LNA y LA no sólo radica en su función precursora de LCPUFA

en las membranas neuronales, quizás sea igual de importante por ser precursores cetogénicos necesarios para la síntesis de lípidos del cerebro *in situ* ⁴⁶.

La importancia relativa del mecanismo de captación de LCPUFA del plasma y el de síntesis *in situ* a partir de sus precursores, es un problema fundamental que necesita ser resuelto para establecer los requerimientos de LCPUFA de las series omega-3 y omega-6 del sistema nervioso central en desarrollo ⁴⁶.

Varios estudios han mostrado que el cerebro maduro y en desarrollo puede desaturar y elongar ácidos grasos esenciales en animales en experimentación ⁴⁵. Las células endoteliales del sistema vascular del cerebro también pueden desaturar y elongar LA y α -LNA hasta AA y EPA, pero no completan la síntesis hasta DHA. Por otro lado los astrocitos pueden sintetizar AA y DHA, que tras ser liberados, pueden incorporarse a las neuronas del cerebro y del cerebelo ⁴⁷. Además, no hay una relación lineal entre la cantidad de DHA del cerebro y la de los fosfolípidos de los eritrocitos ³⁰.

La deficiencia de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la dieta conlleva anomalías físicas y funcionales en el cerebro. Además, ambas series de ácidos grasos tienen que estar balanceadas, de manera que altos niveles del DHA con bajos niveles de ácidos grasos omega-6 también producen un retardo en el crecimiento cerebral ⁴⁸. A pesar de la abundancia del DHA en las membranas sinaptosomales, el AA es preferentemente liberado de los fosfolípidos de membrana por la fosfolipasa A₂. Esto ocurre porque el AA es más importante como ácido graso libre, con un papel destacado en la transducción de señales de las células neuroendocrinas, estando implicado en la liberación de la hormona del crecimiento y la prolactina ⁴⁹. Cuando sólo hay deficiencia de ácidos grasos omega-3 no afecta al crecimiento del cerebro, no obstante, éste sufre cambios característicos en la composición en ácidos grasos, disminuyendo la cantidad del DHA y aumentando la del ácido docosapentaenoico ³⁰.

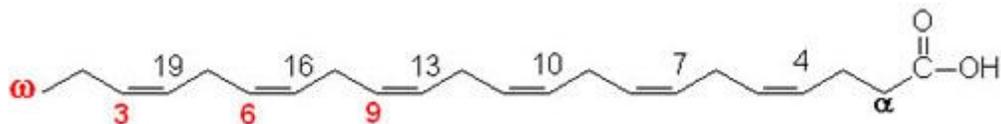
También hay evidencias de que existe relación entre el contenido en ácidos grasos esenciales de la dieta y el sistema neurotransmisor del cerebro de la rata.

Cuando hay una deficiencia crónica en la dieta de α -LNA se producen anomalías severas en la función cerebral. En el sistema mesocortical parece existir una disminución en la liberación de dopamina, y una reducción de los receptores de dopamina D2. Por el contrario en el sistema mesolímbico se incrementa la liberación basal de dopamina y los receptores D2 ^{50, 51}.

4.3 ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)

4.3.1 Características

El ácido docosahexaenoico (DHA, C₂₂:6 n-3) es un ácido graso insaturado que pertenece a la familia de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.



El DHA (ácido cis-4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexaenoico) es el ácido graso más poliinsaturado (con mayor número de dobles enlaces) que es posible encontrar en cantidades apreciables en los tejidos de los mamíferos ⁵²; posee una estructura molecular muy particular debido al alto número de dobles enlaces que presenta. Su estructura espacial semeja un helicoide, similar al de las proteínas o al del DNA (pero de una hebra solamente) y su punto de fusión es muy bajo, inferior a - 20 °C, por lo cual es un líquido bajo toda condición biológica. No se encuentra libre en la naturaleza, ya que forma parte de los triglicéridos y de los fosfolípidos, moléculas que constituyen las estructuras de depósito y las membranas de las células, respectivamente ³⁸.

4.3.2 Origen Nutricional Y Ubicación Celular

El DHA no está presente en las fuentes nutricionales de ácidos grasos de origen terrestre, aunque sí lo está su precursor más importante, el α -LNA, quien se encuentra en relativa cantidad en los aceites vegetales extraídos de ciertas semillas, como es el caso de la soja, la canola o la linaza ⁵³. La fuente más importante de DHA son los organismos vegetales y animales de origen marino. Los componentes del fitoplancton, especialmente aquellos fotosintéticos, lo sintetizan con mucha eficiencia. Los peces y los animales marinos en general (mamíferos, moluscos, bivalvos, etc.) lo incorporan a sus estructuras celulares como parte de la cadena alimentaria, aunque no se descarta que éstos tengan la capacidad de biosintetizarlo a partir de precursores más simples. Desde el punto de vista de la alimentación humana, los peces, especialmente aquéllos de constitución más grasa (jurel, atún, anchoa, sardina, salmón, etc.) constituyen la principal fuente nutricional de DHA ⁵⁴ (ver anexo).

El DHA proveniente de la dieta o de la síntesis endógena se encuentra prácticamente en todos los tejidos, lo cual es indicativo de su importancia. Sin embargo, es particularmente abundante en tejido cerebral, en los conos y bastoncillos de la retina y en las gónadas, especialmente en los espermatozoides,

tejidos en los que puede constituir el 40 a 60 % de los ácidos grasos poliinsaturados ⁵⁵. También se le puede identificar en el plasma sanguíneo y en la membrana de los eritrocitos, que se consideran como buenos marcadores del estado nutricional general del DHA ⁵⁶.

4.3.3 Síntesis Endógena

El hombre y los mamíferos en general, con la excepción de los felinos, tienen la capacidad de sintetizar DHA a partir del precursor α -LNA ⁵⁷. Esto ocurre gracias a un sistema constituido por enzimas elongasas y desaturasas, que aumentan el tamaño de la cadena de carbonos y que introducen nuevos dobles enlaces, respectivamente, a los ácidos grasos precursores. Estos procesos ocurren principalmente en el retículo endoplásmico de las células del hígado ⁵⁸. De esta forma, el α -LNA tras sucesivas desaturaciones y elongaciones se transforma en EPA y posteriormente en DHA. Sin embargo, se ha observado que el sistema de síntesis no es un proceso directo ya que el EPA se transforma primero en un ácido graso de 24 carbonos y 6 dobles enlaces (C24:6, n-3). Este ácido graso es transferido desde el retículo endoplásmico a los peroxisomas donde sufre un proceso denominado retroconversión. De esta forma el C24:6 es β -oxidado parcialmente a DHA, el que queda disponible para su utilización metabólica, por ejemplo, para incorporarse a los fosfolípidos que forman las membranas celulares. El DHA puede sufrir una nueva β -oxidación y convertirse en EPA, en un proceso muy bien regulado que posiblemente constituya la fuente endógena de EPA ⁵⁹.

Como se mencionó anteriormente los precursores de las familias omega-3 y omega-6 (α -LNA, LA) compiten por las mismas enzimas en el proceso de transformación en sus respectivos derivados. Aunque este sistema enzimático tiene mayor afinidad por los ácidos grasos omega-3, la síntesis de EPA y DHA a partir de ácido α -linolénico es extremadamente lenta y de bajo rendimiento, viéndose disminuida además por un alto aporte de ácido linoleico ^{1, 39, 43}.

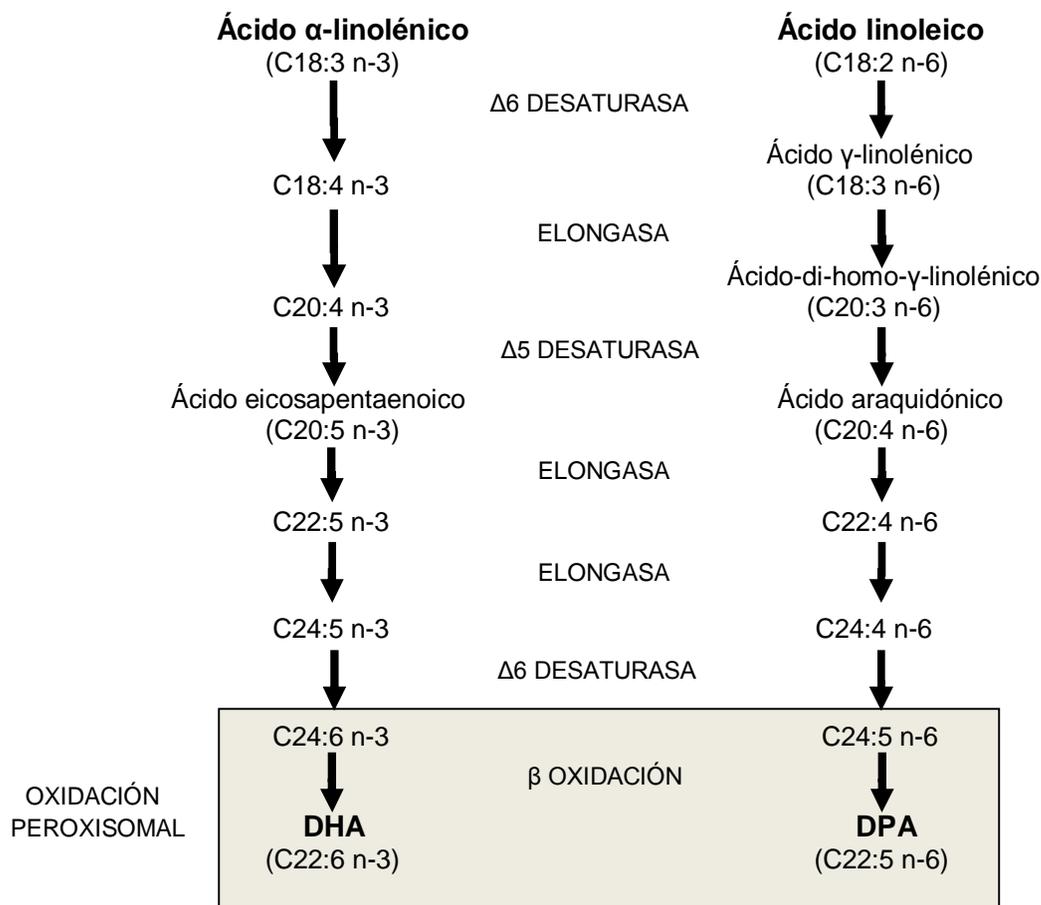


FIGURA 8. Etapas metabólicas de la biosíntesis de ácidos grasos omega-6 y omega-3 a partir de sus precursores ¹.

4.3.4 Función En Los Tejidos

Se han identificado muchas funciones bioquímicas del DHA, entre las que destacan sus efectos a nivel de la regulación génica, en el control del sistema inmunológico, como un posible segundo mensajero ^{60, 61, 62}; todas ellas aún son poco conocidas desde el punto de vista molecular. Sin embargo, su efecto en la función de las membranas celulares, a través de la regulación de la fluidez, es el mejor que se ha estudiado. La presencia de DHA en las membranas las fluidifica, esto es, facilita el movimiento de otras moléculas a través de su superficie o en su interior hidrofóbico ²⁸. Este efecto es particularmente importante en la formación y

función del sistema nervioso y visual de los mamíferos. En el cerebro, el DHA participa en la neurogénesis, en la migración de las neuronas desde zonas ventriculares a la periferia, en la mielinización y en la sinaptogénesis ³. En el órgano visual, facilita el movimiento de la rodopsina en los fotorreceptores, permitiendo la transformación del estímulo visual en una señal eléctrica ⁴.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 tanto en individuos sanos como en aquellos con enfermedades crónicas sobre la regulación de los niveles lipídicos, y determinadas funciones cardiovasculares e inmunológicas ¹. Dentro de los ácidos omega-3, el DHA es un componente importante de los fosfolípidos de las membranas celulares, especialmente en el cerebro y en la retina, siendo indispensable para su correcto funcionamiento y desarrollo ⁶³.

Al estudiar posibles beneficios del DHA sobre distintas enfermedades, se encontraron evidencias científicas aceptables para su uso, en distintos porcentajes, como suplemento nutricional en: hipertrigliceridemia, prevención de enfermedad cardiovascular (primaria y secundaria), hipertensión, artritis reumatoide, protección de la toxicidad de la ciclosporina en pacientes con trasplante de órgano, prevención de apoplejías, prevención del cáncer, arritmias cardíacas, angina pectoris, prevención de fallo de injerto después de cirugía de derivación coronaria (bypass), prevención de reestenosis después de una angioplastia coronaria, aterosclerosis, cáncer de colon, desarrollo del ojo/cerebro de lactantes, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, neuropatía IgA, síndrome nefrótico, lupus eritematoso, psoriasis, eczema, asma, preeclampsia, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, dismenorrea, fibrosis quística, diabetes, hipercolesterolemia, prevención de rechazo de trasplante (riñón y corazón) y pérdida de apetito y peso en pacientes con cáncer ⁶⁴.

4.4 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad no es un trastorno nuevo ya que desde 1902 se detectan niños con problemas de atención, impulsividad e hiperactividad. El síndrome es un paradigma de un verdadero trastorno biopsicológico, que ha generado interés tanto clínico como de investigación en diferentes disciplinas ⁶⁵.

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (versiones DSM-III, DSM-III-R y DSM IV), se ha considerado que la patología básica que subyace es un trastorno de la atención, siendo sus síntomas esenciales un grado inapropiado de inatención y/o hiperactividad impulsividad que causa problemas y es incoherente con el nivel de desarrollo y que está presente antes de los siete años de edad ¹⁰. El DSM-III (1980) distinguía el déficit de la atención con hiperactividad y sin la misma. En el DSM-IV (1994) se han reconocido dos subtipos, los predominantemente con alteración de la atención y el predominantemente hiperactivo e impulsivo ⁶⁶.

El TDAH es uno de los problemas de salud mental más importantes en la infancia con implicaciones para la salud pública ⁶.

La hiperactividad es un trastorno común de la infancia, de base genética, en el que se hallan implicados diversos factores neurológicos y psicológicos que provocan en el niño alteraciones atencionales, impulsividad y sobreactividad motora. La tasa de prevalencia del TDAH es un tema controvertido. Aunque en el DSM-IV se establezca un intervalo entre el 3 y el 5 % que probablemente sea el valor más aceptado por la comunidad científica, la realidad es que la variabilidad es muy elevada. Según los distintos autores se obtiene un intervalo entre el 2-30 % en la población general. En México se estima un 5% de niños y adolescentes tiene TDAH, esto sugiere un 1.600.000 de niños y adolescentes y 2.500.000 de la población general aproximadamente (INEGI 2005, Conclusiones del Consenso de

expertos sobre el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con y sin hiperactividad. Boletín Médico del Hospital Infantil de México) ^{67, 68.}

El origen del TDAH es todavía desconocido, pero se sabe que no se produce por problemas ambientales, problemas familiares o sociales ni por alergias alimentarias. El TDAH es un trastorno altamente genético (75% de la causa es genética) y se origina por un problema de algunos neurotransmisores cerebrales como la dopamina y la noradrenalina. Estos neurotransmisores no funcionan correctamente en la parte frontal del cerebro que es la encargada de la función ejecutiva. Los niños con TDAH tienen dificultades en la atención mantenida y no terminan las cosas, distrayéndose frecuentemente. También tienen problemas en concentrarse en una cosa mientras hay otras posibles distracciones. Además, son muy impulsivos y actúan antes de pensar las consecuencias de sus actos; ésto se debe al fallo en los neurotransmisores del área frontal que gobierna el sistema ejecutivo. Además del riesgo genético, existen otros riesgos como el uso de tabaco o alcohol por la madre durante el embarazo, gran adversidad psicosocial (pobreza, abandono, abuso...) y los problemas perinatales como bajo peso del niño al nacer o hipoxia en el parto ^{69.}

En familias donde uno de los niños tiene TDAH el riesgo para los hermanos sube del 5 % de la población general hasta un 30 al 40 %. También se eleva el riesgo si uno de los padres tiene TDAH (multiplica el riesgo por 8) ^{70.}

La predominancia de los varones sobre las mujeres de acuerdo al DSM-IV TR (2000) es de 4/1 en muestras comunitarias y de 9/1 en ambientes clínicos. Las edades de máxima prevalencia se encuentran entre los 6-9 años de edad pero otros estudios consideran que esto puede extenderse hasta los 12 años. Según la predominancia de los síntomas se han descrito tres variedades clínicas que son: hiperactiva-impulsiva, inatenta y mixta o combinada. Así mismo en función de la expresión de las manifestaciones, el TDAH puede ser: leve, moderado o severo. Con lo que respecta a la comorbilidad asociada a esta entidad psicopatológica, se encuentra la depresión que oscila entre el 15-30% y que además genera una alta

morbilidad-mortalidad. La ansiedad se estima en un 20-25% de los casos y el trastorno bipolar en un 19% ⁷¹.

El trastorno antisocial representa una entidad comórbida grave y se puede manifestar hasta en el 30-50% de los menores, mientras que los trastornos de aprendizaje y los tics están en el orden del 3-5 %, sin embargo el trastorno desafiante-oposicionista es la entidad más frecuente con un 50-60% ⁷¹.

Aproximadamente el 50% de los adolescentes con TDAH tienen dificultades sociales, académicas y emocionales, además de que manifiestan un pobre rendimiento escolar. Entre el 30% y el 50% de los adolescentes con TDAH han repetido algún grado escolar por lo menos en una ocasión, del 25 al 36% no ha completado la enseñanza secundaria y la conducta delictiva así como la conducta antisocial aparece entre el 25 y el 40% de los casos. Los estudios actuales sugieren que los síntomas clave para el diagnóstico durante la infancia, se van haciendo menos ostensibles conforme el menor se desarrolla. Para algunos autores, durante la adolescencia y la vida adulta las dificultades más evidentes se dan en las denominadas funciones ejecutivas y en la regulación del afecto ⁷¹.

4.5 EFECTOS DEL DHA EN EL TDAH

Respecto a las enfermedades del sistema nervioso central, se ha observado que también existe un aumento de la morbilidad en relación a la alta ingesta de grasas saturadas, grasas insaturadas omega-6 y una baja ingesta de omega-3. Este aumento de las enfermedades mentales en los países desarrollados se ha relacionado exclusivamente con el factor de vulnerabilidad que genera las grandes ciudades sobre el ambiente rural, sin tener en cuenta que la alimentación también es un factor diferenciador importante, de hecho, la incidencia y gravedad de la esquizofrenia es mayor en países desarrollados, frente a otros menos desarrollados como India y Nigeria, en los que la ingesta de pescados es mucho mayor ⁷².

En Europa en los últimos 30 años la ingesta de aceite de pescado y grasas

animales ha disminuido al tiempo que se ha incrementado el consumo de aceites de palma, soja, girasol y canola, lo que ha hecho variar considerablemente la relación de ácidos grasos n-6/n-3 de la dieta. La limitación del almacenamiento de los ácidos grasos omega-3 en tejido adiposo sugiere que es necesario mantener una oferta alimentaria apropiada para evitar deficiencias. Una gran proporción del ácido α -linolénico dietético se oxida y debido a lo limitado de la interconversión de los ácidos grasos omega-3 en los seres humanos, la administración de suplementos de α -LNA no da lugar a la acumulación apreciable de ácidos grasos omega-3 de cadena larga en el plasma. La ingesta de DHA se traduce en un aumento dosis dependiente en las concentraciones de DHA en plasma y modestos incrementos en las concentraciones de EPA. El aumento del DHA en plasma reduce las concentraciones de AA. En los tejidos el contenido de DHA también aumenta en respuesta a la suplementación con este ácido graso ^{41, 73, 99}.

Los estudios experimentales en animales han demostrado que las dietas que carecen de PUFA omega-3 dan lugar a importantes perturbaciones en la función neural, que en la mayoría de los casos pueden ser restauradas por la inclusión de PUFA omega-3 en la dieta. En los últimos 10 años ha aparecido un nuevo interés en el tratamiento de trastornos neuropsicológicos (depresión y esquizofrenia) con PUFA omega-3.

Tabla 2. Efectos de los ácidos grasos omega-3 en los mecanismos neuronales ⁷:

- Desarrollo cerebral y visual
- Constituyente de los fosfolípidos de la membrana neuronal
- Efectos en los sistemas neurotransmisores
- Regulación de la hormona liberadora de corticotropina
- Inhibición de protein-quinasas
- Modulación de la variabilidad de la tasa cardíaca por un mecanismo vagal
- Mejora de la circulación cerebral y el aporte de oxígeno
- Prevención de apoptosis neuronal
- Influencia en el intercambio energético y el crecimiento de axones y dendritas
- Regulación de la expresión génica
- Efectos antiinflamatorios

Hay una función crítica de los ácidos grasos esenciales y sus productos metabólicos sobre el mantenimiento de la integridad estructural y funcional del sistema nervioso central y la retina. La mayor parte del crecimiento del cerebro se completa con 5-6 años de edad. Al nacer el cerebro pesa un 70 % del peso del adulto, el 15 % del crecimiento del cerebro ocurre durante la lactancia y se completa en la etapa preescolar. El DHA es el principal ácido graso estructural en el sistema nervioso central y retina y su disponibilidad es fundamental para el desarrollo del cerebro. La ingesta de AGE y DHA durante los años preescolares pueden tener un papel beneficioso en la prevención del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el aumento de la capacidad de aprendizaje y del rendimiento académico. Los cambios recientes en la dieta (y en particular de omega-3) se han correlacionado con un aumento progresivo en la prevalencia del TDAH ⁷.

Tanto en los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria como en el plasma de niños y adultos con síndrome de TDAH se han observado niveles menores de ácidos grasos omega-3 (α -LNA, DHA) y omega-6 (AA) que en sujetos sanos. Los niveles de PUFA de los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria son un buen marcador del status de PUFA del organismo. Existe una buena correlación con los niveles del cerebro y además reflejan la ingesta de ácidos grasos del último mes, a diferencia de los niveles plasmáticos que son consecuencia de las 24 últimas horas de ingesta ^{1,7}.

El estudio de Mitchell ⁷⁴ comparó los niveles de ácidos grasos esenciales en suero de 44 sujetos hiperactivos y 45 controles. Los niveles de docosahexaenoico, dihomo- γ -linolénico y araquidónico fueron significativamente inferiores en niños hiperactivos que en los controles.

Los estudios con niños en edad escolar y adultos jóvenes han demostrado que en el TDAH está presente una deficiencia nutricional. Stevens ⁷⁵ informó de que un grupo de 56 personas con TDAH tenían concentraciones significativamente inferiores tanto de DHA como de AA en los lípidos de los hematíes en comparación con un grupo control de 43 individuos. Los autores observaron que

los niños con TDAH con los peores síntomas presentaron los valores plasmáticos más bajos de DHA y AA como posible resultado de una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos.

En el TDAH se ha observado un incremento en la actividad encefalográfica frontal de baja frecuencia (theta) y una reducción en la actividad posterior de alta frecuencia (alfa y beta). Sumich *et al* ⁷⁶ utilizan la regresión lineal secuencial para investigar la asociación entre la edad, el electroencefalograma (EEG) en estado de reposo y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 en los eritrocitos de 46 adolescentes con síntomas de TDAH. En este estudio se muestran una asociación diferencial para DHA y EPA con la actividad encefalográfica rápida y lenta. La actividad alfa se asocia positivamente a los niveles de DHA y al rendimiento de fluidez verbal (memoria semántica), pero se asocia inversamente con la inatención. La actividad theta se asocia positivamente con los niveles de EPA e inversamente con el rendimiento de la memoria remota (memoria episódica). Los niveles de ácido araquidónico se asocian positivamente con hiperactividad.

En una de las primeras revisiones sobre DHA y TDAH, Burgess *et al* ⁷⁷ sugirió que algunos síntomas físicos en el TDAH son similares a los síntomas observados en la deficiencia de ácidos grasos esenciales con más bajas proporciones en plasma de AA y DHA. Los sujetos con menor proporción del total de AG omega-3 tenían muchos más problemas de comportamiento, de rabietas, de aprendizaje, de salud y problemas de sueño que aquellos con una alta proporción de AG omega-3.

Como componentes estructurales de las membranas neuronales, los PUFA, en particular AA y DHA, tienen una considerable influencia en la transducción de señales. Estudios en ratas han demostrado que un déficit crónico en ácidos grasos omega-3 induce anormalidades en los sistemas neurotransmisores dopaminérgico y serotoninérgico, ambos estrechamente implicados en la modulación de la atención, la motivación y la emoción ⁷⁴.

Una interesante revisión ⁷⁸ resume la evidencia actual sobre la asociación del uso de omega-3 (EPA y DHA) en trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, depresión y mejora en la sintomatología del TDAH. Nada se puede concluir sobre la utilidad clínica de los ácidos grasos omega-3; pero su uso como un tratamiento complementario para cualquier otro trastorno psiquiátrico o enfermedad, ha mostrado resultados positivos; es necesario más investigación antes de poder comenzar a determinar la posible utilidad de (alimentos o suplementos que contienen) ácidos grasos omega-3.

Richardson ⁷⁹ establece en su revisión que los ácidos grasos omega-3 son esenciales para el desarrollo cerebral y su óptimo funcionamiento.

El aumento de la evidencia sugiere que una relativa falta de omega-3 puede contribuir a muchos trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo. Los suplementos dietéticos con aceites de pescado (que proporcionan EPA y DHA) parecen aliviar los síntomas relacionados con el TDAH y dada su relativa seguridad y beneficios para la salud en general, los ácidos grasos omega-3 ofrecen un prometedor enfoque complementario a los tratamientos estándar del TDAH.

Tabla 3. Consecuencias potenciales para la funcionalidad cerebral de desequilibrios en los ácidos grasos o un déficit relativo de omega-3 ⁷⁴.

- Circulación y aporte de oxígeno deficitarios.
- Reducción en la incorporación de DHA a los fotorreceptores (visión).
- Reducción en la incorporación de DHA en la sinapsis (transmisión de estímulos y función cognitiva).
- Respuesta inmunitaria anormal con mayor propensión a la inflamación (cambios en las concentraciones de neurotransmisores).
- Déficits en el desarrollo y trastornos psiquiátricos (incluyendo depresión, demencia, esquizofrenia y TDAH).

En 2007 una revisión sistemática ⁸⁰ demostró los beneficios del DHA y el EPA en el TDAH, ya que se ha visto que generan metabolitos neuroprotectores.

Ese mismo año, otra revisión ⁸¹ destaca que un número cada vez mayor de estudios epidemiológicos han sugerido que la enfermedad mental y en particular, los trastornos del humor, se asocia con una reducción de la ingesta alimentaria y/o celular de PUFA omega-3, lo que ha llevado a los investigadores a probar la eficacia de los PUFA omega-3 en una gran variedad de diferentes trastornos psiquiátricos. Esta revisión crítica trata de determinar si los PUFA omega-3 son eficaces en trastornos psiquiátricos; los PUFA omega-3 fueron bien tolerados por niños y adultos, registrándose tan sólo algunos efectos gastrointestinales leves. En el caso del déficit atencional con hiperactividad y trastornos relacionados, la mayoría de los ensayos mostraron pequeños beneficios sobre el placebo, especialmente sobre los síntomas de ansiedad. A pesar de que actualmente no es posible recomendar PUFA omega-3 como un mono-o coadyuvante de la terapia en las enfermedades mentales, la evidencia disponible es lo suficientemente fuerte como para justificar la continuación de estudios, especialmente en lo que respecta a atención, la ansiedad y los trastornos del humor.

La realización de estudios encaminados a determinar cómo los complementos alimenticios pueden ayudar en el manejo del TDAH ha mostrado resultados mixtos.

Voigt ⁸², utilizando un grupo asignado al azar de 63 niños de edades entre 6 y 12 años con TDAH que recibían tratamiento con medicación estimulante, informó de que la administración de suplementos de DHA o un placebo durante cuatro meses no mostraron ningún beneficio.

Richardson y Puri ⁸³, utilizando un grupo de 41 niños con dificultades específicas de aprendizaje (dislexia principalmente), asociado a TDAH asignados aleatoriamente a la administración de suplementos o placebo durante 12 semanas, informaron de una importante reducción sintomática en el grupo tratado.

Un estudio piloto ⁸⁴ evaluó los efectos de altas dosis de EPA y DHA sobre el comportamiento en los niños con TDAH. Nueve niños fueron inicialmente suplementados con 16,2 g de EPA/DHA por día; al final de las ocho semanas de

estudio, la suplementación resultó en aumentos significativos de EPA y DHA, así como una reducción significativa en la relación AA:EPA. El estudio psiquiátrico informó de mejoras significativas en el comportamiento (falta de atención, hiperactividad, trastorno de conducta y comportamiento de confrontación/desafiante) y estableció una correlación significativa entre la reducción de la relación AA:EPA y el índice global de gravedad de la enfermedad.

Un estudio previo de Young *et al* ⁸⁵ tuvo como objetivo determinar el efecto de la suplementación con altas dosis (60 gr) de distintos aceites (aceite de oliva, aceite de linaza y aceite de pescado) sobre los fosfolípidos sanguíneos y ácidos grasos, y proporción AA/EPA en individuos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, comúnmente asociado con una disminución de los niveles sanguíneos de ácidos grasos omega-3. Treinta adultos con TDAH fueron asignados al azar a 12 semanas de suplementación con aceite de oliva (< 0.6 g de ácidos grasos Omega-3), aceite de linaza (36 g de ácido α -linolénico, 18:3 n-3) o aceite de pescado (39 g de ácido α -linolénico, EPA y DHA, 22:6 n-3). La administración de suplementos de aceite de linaza supuso un incremento de α -LNA y un ligero descenso en la proporción de AA/EPA, mientras que la administración de suplementos de aceite de pescado evidenció aumentos en EPA, DHA y en el total de ácidos grasos omega-3 y una disminución en la relación AA/EPA. Estos datos sugieren que, a fin de aumentar los niveles de DHA en adultos con TDAH y disminuir la relación AA/EPA, las altas dosis de aceite de pescado pueden ser preferibles a altas dosis de aceite de linaza.

En cuanto a los ensayos de intervención, el estudio de Sinn ⁸⁶ demostró cómo en niños con TDAH con problemas relacionados con falta de atención, hiperactividad e impulsividad respondían al tratamiento con PUFA omega-3 y que las mejoras continuaban si la suplementación se extendía a 30 semanas.

La mayoría de estudios sobre TDAH se han centrado en niños o adultos mayores, en un estudio publicado en el 2008 ⁸⁷ comparan 11 adolescentes con TDAH (diagnosticados por DSM-IV) con 12 controles pareados con el fin de estudiar las diferencias en la ingesta alimentaria, en particular de AGE, y

determinar si esto podría explicar las anomalías típicas en la composición de ácidos grasos de los eritrocitos observados en estudios previos en niños más pequeños. Un segundo objetivo era determinar si había relación entre las concentraciones circulantes de ácidos grasos esenciales específicos y los comportamientos del TDAH, medidos por el *Conners' Parent Rating Scale* (CPRS-L). Los resultados mostraron que los adolescentes con TDAH consumen más energía y grasa que los controles con antropometría similar. Los adolescentes con TDAH consumen cantidades equivalentes de ácidos grasos omega-3 y omega-6 a los controles, sin embargo se observaron niveles significativamente más bajos de ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) del total de ácidos grasos omega-3, un aumento de ácidos grasos omega-6 y una menor proporción de ácidos grasos n-3: n-6 que en los sujetos control. Además, los bajos niveles de omega-3 se correlacionaron con las puntuaciones más altas en las escalas Conners de comportamiento (La escala de Conners es uno de los instrumentos más usados para las investigaciones del TDAH; el cuestionario está integrado por 10 ítems de fácil redacción que describen las conductas relevantes del trastorno hiperactivo). Estos datos sugieren que los adolescentes con TDAH continúan mostrando niveles anormales en los perfiles de ácidos grasos esenciales igual que los que se observan en los niños más pequeños y claramente diferentes de los controles normales de edad similar. Asimismo, las diferencias en los ácidos grasos de los eritrocitos no se explican por diferencias en la ingesta, lo que sugiere que hay diferencias metabólicas en el manejo de ácidos grasos entre los adolescentes con TDAH y los adolescentes controles normales. El valor de los complementos de omega-3 para mejorar los perfiles de ácidos grasos y, posiblemente, los comportamientos asociados con el TDAH deben ser investigados.

Otro estudio ha demostrado la utilidad de 120 mg de DHA en el manejo del TDAH incluso en comparación con el uso de fármacos ⁸⁸. Este estudio encontró que las combinaciones sinérgicas de los suplementos dietéticos dirigido a las causas más probable etiología del TDAH (alergias a los alimentos y aditivos, la

toxicidad de metales pesados y otras toxinas del medio ambiente, las dietas bajas en proteínas/hidratos de carbono, los desequilibrios de minerales, ácidos grasos esenciales y las deficiencias de fosfolípidos, de aminoácidos y de vitamina B, y trastornos de la tiroides, según lo determinado por estudios anteriores, fueron equivalentes al tratamiento con Ritalin; medida por la mejora de la atención y autocontrol usando la *Intermediate Visual and Auditory/Continuous Performance Test (IVA/CPT)*. Esta es una prueba computarizada que incluye 6 escalas principales y permite evaluar el diagnóstico y la respuesta terapéutica en pacientes con TDAH. Los puntajes principales obtenidos en la prueba se corresponden con el desempeño visual y auditivo. Estos resultados apoyan la eficacia del uso de una combinación de vitaminas, minerales, aminoácidos, probióticos, ácidos grasos esenciales y fosfolípidos para mejorar la atención y el autocontrol en los niños con TDAH.

Tabla 4. Formulaciones y preparaciones usadas para el tratamiento del TDAH ^{80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88.}

Ref.	Enfermedad	Edad (años)	Ácidos Grasos ω -3	Tipo de Preparación	Duración del tratamiento	Mejoría
82	TDAH	9	345mg DHA puro (algas) por día	Suplementos y alimentos	4 meses	Atención
80, 81	TDAH	9	512mg DHA/100mg EPA por día	Suplementos y alimentos	2 meses	Atención
80, 81	TDAH	10	480 mg DHA/ 80 mg EPA por día	Suplementos y alimentos	4 meses	Atención Hiperactividad
83	TDAH - Dislexia	10	480 mg DHA/ 186 mg EPA por día	Suplementos y alimentos	12 semanas	Atención Hiperactividad
84	TDAH	8-16	16.2 g DHA/EPA (5.4 g DHA/10.8 g EPA por día)	Suplemento	8 semanas	Atención Hiperactividad
85	TDAH	18-65	60 g de Aceite de oliva, aceite de linaza y aceite de pescado	Alimentos	12 semanas	Aumento en los niveles sanguíneos de DHA
86	TDAH	7-12	400 mg DHA/ 100 mg EPA por día	Suplemento	15-30 semanas	Atención Hiperactividad Impulsividad
88	TDAH	7-12	120mg DHA/180 mg EPA por día c/vitaminas y minerales	Suplemento	4 semanas	Atención Autocontrol

En el 2009, Bélanger *et al* ⁸⁹ evalúan la utilidad de los ácidos grasos omega-3 en niños con TDAH, en un estudio doble ciego de 16 semanas de duración en una muestra de 26 niños que se dividen en 2 grupos: grupo A: recibe durante todo el estudio un suplemento de ácidos grasos omega-3; grupo B: recibe las primeras 8 semanas, un suplemento de aceite de girasol (como placebo) y en una segunda fase, recibe el suplemento de omega-3 durante otras 8 semanas, hasta completar el estudio. Tras la suplementación se observa en el grupo A un incremento en los niveles de EPA y DHA, en el grupo B de ácido α -linolénico, γ -linolénico y homo- γ -linolénico. Se observó una mejoría estadísticamente significativa según la versión para padres del cuestionario de Conners en la visita intermedia respecto a la visita basal, mejoría que continuó hasta el final del estudio. La mejoría fue mayor para los pacientes del grupo A en la primera fase del estudio y para pacientes del grupo B en la segunda. Un subgrupo de 8 pacientes (4 de cada grupo) experimentó una mejoría clínica estadísticamente significativa después de la suplementación con omega-3, particularmente para la inatención y en el cuestionario de Conners. No se registró ningún efecto adverso tras la toma de la suplementación de omega-3.

La química cerebral es compleja y no totalmente entendida, pero los altos niveles de ácidos grasos omega-6, junto con deficiencias de DHA, estimulan la enzima Δ^5 -desaturasa, lo que se traduce en una reducción de la serotonina y los niveles de dopamina en el cerebro ⁹⁰.

Los ácidos grasos poliinsaturados tienen una gran importancia para el desarrollo y funcionamiento del cerebro y el sistema nervioso, especialmente durante la etapa infantil. Un aporte adecuado de ácidos grasos omega-3, principalmente EPA y DHA, es indispensable para un desarrollo normal del cerebro durante el crecimiento embrionario, así como para la función visual y cognitiva en el neonato ¹.

De la misma manera, un aporte suficiente de estos ácidos grasos es esencial para los niños en edad escolar. Debería considerarse también que el aporte de estos ácidos grasos en una dieta habitual es muy limitado ¹.

Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 y algún omega-6 como el GLA están directamente implicados en la síntesis, liberación y recaptación de neurotransmisores y, en consecuencia, pueden inducir alteraciones en el comportamiento. Debido a la gran implicación de los ácidos grasos omega-3 en procesos del cerebro y del sistema nervioso, parece probable que tanto un relativo déficit en omega-3 como un desequilibrio entre omega-3 y omega-6, conduzcan a alteraciones en las funciones neurológicas, que pueden manifestarse en el niño como desórdenes del comportamiento ⁷⁴.

Aunque mayoritariamente los médicos perciben los medicamentos estimulantes como efectivos para tratar los síntomas de TDAH en niños o adolescentes, muchos preferirían un tratamiento no estimulante pues están preocupados por los importantes efectos adversos de los fármacos ⁹¹.

4.6 NEURODESARROLLO Y APRENDIZAJE

El DHA es el ácido graso omega-3 más abundante en el cerebro de los mamíferos y sus niveles en los lípidos constituyentes de las membranas cerebrales están directamente influenciados tanto por el tipo y cantidad de ácidos grasos de la dieta así como por la etapa vital, incrementándose durante el desarrollo y reduciéndose en el envejecimiento ⁶³.

Una característica del cerebro de los mamíferos, incluidos los herbívoros, es la presencia de DHA en un 35% de los ácidos grasos constituyentes de las membranas sinápticas formando parte de los fosfoglicéridos de etanolamina, el plasmalógeno de etanolamina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, a pesar de una baja concentración de DHA en plasma y lípidos hepáticos. El hecho de que los niveles plasmáticos de DHA sean bajos en la mayoría de animales terrestres, incluidos los humanos, sugiere que el cerebro tiene mecanismos específicos para concentrar DHA. Varios estudios confirman que en animales, el DHA ingerido con la dieta se incorpora fácilmente a los lípidos implicados en el desarrollo cerebral tanto antes como después del nacimiento.

Las membranas sinaptosomales del sistema nervioso central contienen grandes concentraciones de ácido docosahexaenoico, se ha demostrado en estudios en animales que una dieta deficitaria en omega-3 se asocia a una disminución en los niveles cerebrales de DHA, un descenso en dopamina y serotonina, una reducción en el tamaño celular neuronal y alteraciones en la función visual, la memoria visual y el proceso de aprendizaje ⁹².

En animales en desarrollo con una restricción crónica de ácidos grasos omega-3 en la dieta se observa una reducción de los niveles cerebrales de DHA, un incremento de los niveles de ácidos grasos omega-6 y déficits en el proceso de aprendizaje ⁹².

Para explicar el papel que juega el DHA en el cerebro se han propuesto varias hipótesis que pueden dividirse en dos: las propiedades del DHA unido a la bicapa lipídica de la membrana y aquéllas relacionadas con el DHA sin esterificar. El DHA confiere a la membrana un alto grado de flexibilidad y de interacción directa con las proteínas de la membrana, propiedades que se traducen en una mayor velocidad de transducción de señales, neurotransmisión y formación de microdominios en la membrana de lípidos *raft*. El DHA sin esterificar, por su parte, estaría implicado en la regulación de la expresión génica, la actividad de los canales iónicos, además de transformarse en metabolitos neuroprotectores en el cerebro ⁶³.

El DHA es importante también en neurogénesis, influenciando además la síntesis y regeneración de fosfolípidos. Unos niveles adecuados de DHA se han asociado con patrones de sueño más organizados a una edad temprana, con una mejoría de la atención y la concentración a los 2 años y un mayor desarrollo motor y del comportamiento a los 7 años, comparados con niños que presentan niveles bajos de DHA ⁹³.

La suplementación de la madre durante el embarazo y la lactancia con ácidos grasos omega-3 mejora el desarrollo cognitivo en lactantes y niños ⁹³. Cohen *et al* ⁹⁴ estiman que un incremento de la ingesta materna de 100 mg de

DHA al día durante el embarazo se traduce en un incremento del coeficiente intelectual del niño de 0.13 puntos.

Zhang *et al* ² han demostrado la asociación existente entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y un mejor rendimiento psicosocial y cognitivo de niños entre 6 y 16 años.

En un estudio multicéntrico, aleatorio, con doble ciego controlado por placebo, Ryan *et al* ⁹⁵ han estudiado los efectos en el rendimiento cognitivo de la suplementación a niños sanos de 4 años con 400 mg de DHA, encontrando una asociación significativa entre niveles altos de DHA en sangre y mejores puntuaciones en test de comprensión y vocabulario. Los autores concluyen que aunque son necesarios más estudios en esta línea, la suplementación de niños sanos con DHA para mejorar su rendimiento en el aprendizaje es prometedora.

Mc Namara *et al* ⁹⁶ acaban de publicar un estudio en el que demuestran que la suplementación de niños sanos con DHA durante 8 semanas incrementa de forma dosis-dependiente los niveles de DHA de la membrana eritrocitaria y éstos a su vez son directamente proporcionales a la actividad funcional cortical e inversamente proporcionales al tiempo de respuesta en el test de atención (CPT: *Continous performance task*). En este estudio participan 33 niños sanos entre 8 y 10 años de edad que son distribuidos aleatoriamente en 3 grupos: placebo (n= 10), 400 mg/día DHA (n= 10), 1.200 mg/día DHA (n= 13) para recibir la suplementación asignada durante 8 semanas. DHA es el principal ácido graso omega-3 en la materia gris del cerebro de los mamíferos, representando entre un 15 y un 20 % del total de ácidos grasos del córtex frontal en adultos humanos y en primates. En el córtex frontal humano el DHA se acumula rápidamente entre el nacimiento y los 20 años de edad, período que se corresponde con una rápida maduración neuronal, sinaptogénesis y expansión de la materia gris. La aportación principal de este estudio es demostrar que 8 semanas de suplementación diaria tanto con la dosis baja (400 mg DHA) como alta (1.200 mg DHA) incrementan de forma significativa la actividad funcional del córtex prefrontal dorsolateral durante la realización de una tarea que implica atención comparado con placebo.

4.7 REQUERIMIENTO NUTRICIONAL E INGESTA RECOMENDADA DE PUFA omega-3

El Comité de Food and Nutrition Board- National Research Council de Estados Unidos define ingesta recomendable como: “Niveles de ingestas de nutrientes esenciales que sobre las bases de conocimientos científicos, se juzgan adecuados para mantener los requisitos nutricionales de prácticamente todas las personas sanas”.

Las estimaciones realizadas sobre la ingesta de ácidos grasos omega-3 se basan principalmente en los datos sobre consumo de alimentos y análisis químicos de las dietas. El consumo aproximado de α -LNA en los países europeos oscila entre 0,6 y 2,5 g/día ^{97, 98, 99}. El consumo estimado de EPA y DHA es del orden de 0,1 a 0,5 g/día en Europa, de 0,1 a 0,2 en Estados Unidos y de 2g/día en Japón ¹⁰⁰.

En lo que respecta a la grasa, recomiendan un aporte que oscila entre el 30 y el 35% de la energía total, dependiendo de la calidad de la misma. Los ácidos grasos saturados no deberán superar en ningún caso el 10% del valor calórico total de la dieta habitual, siendo aconsejable situar estos niveles en aportes no superiores al 7-8%. El ácido graso que debe ser mayoritario en la alimentación habitual debe ser el AGMI oleico con una participación de 15 a 20% del valor calórico total. Los ácidos grasos poliinsaturados deben limitarse a una cantidad que no sobrepase el 5% de la energía total. De esta cantidad el 4% deben ser de la serie omega-6 y el 1% restante omega-3. A pesar de la dificultad de establecer cantidades de PUFA omega-3, recomienda el consumo de 2g como α -LNA y 200 mg como DHA al día ^{1, 18}. La FAO y la OMS en su informe del año 2003 sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan ingestas muy similares, siendo la recomendación para los PUFA omega-3 de 1 a 2% de la energía total. La relación recomendada por la FAO y la OMS (2003) entre la serie omega-6 y omega-3 es de 4:1, en sintonía con la propuesta por diversos autores que oscila entre 5:1 y 10:1 ^{31, 32, 101}.

La sociedad internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos sugiere la cantidad de 0,65g/día de DHA y 1g/día de α -LNA. Por otra parte, la Sociedad Americana del Corazón recomienda el consumo de un 1 g diario de EPA + DHA procedentes de aceite de pescado o suplementos para pacientes con enfermedad coronaria ¹⁰².

Uauy y Castillo (2003) ¹⁰³ revisaron las recomendaciones sobre los requerimientos lipídicos a partir de los estudios publicados por la FAO y la OMS en 1997 sobre grasas y aceites en nutrición humana, la Sociedad Canadiense de Pediatría y Salud en 1993 y la Academia Americana de Pediatría en 1992 concluyendo que durante los 6 primeros meses de vida, la grasa de la dieta debe contribuir al 40-60% del total de los requerimientos energéticos, que debe de reducirse hasta un 30-35% a los 3 años de edad. La dieta en las primeras etapas de desarrollo debe aportar, al menos, 3-4.5% de la energía total de LA y 0.5% de α -LNA. Para mujeres en edad fértil se recomienda obtener al menos el 20% de su necesidad energética en forma de grasas ⁹.

Las personas activas que se encuentran en equilibrio energético pueden recabar de los lípidos alimentarios hasta el 35% de su aporte energético total, si su aporte de ácidos grasos esenciales es suficiente y si el nivel de ácidos grasos saturados no supera el 10% de la energía que consumen. El consumo de PUFA omega-6 nunca debe ser superior al 10% del total de la energía, ni el consumo de PUFA omega-3 superior al 15% de la energía total. También se aconseja una restricción de consumo de colesterol de 300 mg/día ^{9, 103}.

En el año 2009 la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha publicado su opinión sobre los valores de ingesta aceptable para EPA y DHA ¹⁰⁴.

- En adultos y en niños de 2 a 18 años: 250 mg/día EPA + DHA
- En niños de 7 a 24 meses: 100 mg/día EPA + DHA
- Embarazo y lactancia: 250 mg/día EPA + DHA más 100 a 200 mg/día de DHA

5. CONCLUSIONES

Los suplementos de PUFA que llevan DHA omega-3 no tienen un beneficio claro con respecto a placebo en los niños con diagnóstico de TDAH, aunque se ha observado un efecto benéfico sobre la atención y los síntomas de hiperactividad en los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación. 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 revisados hace que no podamos llegar a una conclusión sobre qué tipo y en qué cantidad, sería el más efectivo.

Creo que merece la pena recordar las recomendaciones actuales con respecto al consumo de ácidos grasos omega-3. 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 100-200 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 relaciones 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.

Las evidencias sobre la utilidad de los psicofármacos en el tratamiento del TDAH son claras y hoy su papel es difícilmente discutible. 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.

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 y suplementación, 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.

ANEXO

ALIMENTOS Y SUPLEMENTOS QUE CONTIENEN ACIDOS ω -3

El ácido α -linolénico existe en muy poca cantidad en los distintos alimentos, y tan sólo sus contenidos son apreciables en los aceites de soja o soya y colza o canola. El aceite de lino o linaza es el que presenta una gran riqueza en el mismo, con un 55-60 gr/100 gr de aceite.

El DHA solo se incorpora a través de los pescados de agua fría, esto es debido a que el grado de insaturación y la longitud aumenta conforme lo hace la salinidad y la frialdad del agua, lo que permite la vida de los animales que lo contienen pues no se modifican sus grasas corporales a la temperatura del medio acuático en que viven.

A pesar de la dificultad de establecer las cantidades de ácidos grasos ω -3, se recomienda 2 g como ácido α -linolénico y 200 mg de ácido docosahexaenoico.

Con el fin de conocer cuáles son las proporciones de ácidos grasos y tomando como referencia de la energía total de una dieta de 2300 kcal., el ácido α -linolénico representaría aproximadamente un 0.8 % y el DHA un 0.08 %, pudiendo llegar a un 1 % de la energía total.

CEREALES, DERIVADOS Y HUEVOS

Se observa que la cantidad de grasa total es baja, salvo algún derivado que se ha elaborado con grasa como es el caso del croissant o la pizza. Los cereales presenta niveles en general, por debajo de 0.2 gr/100gr de ácidos grasos ω -3, siendo el único representante de los mismos el ácido α -linolénico.

Tabla 5Grasa total y contenido de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (gr / 100 gr) ₁

ALIMENTO	GRASA TOTAL	AGPI ω -3
Harina de trigo		
Harina blanca	1.2	0.03
Harina de grano entero	2.2	0.06
Arroz blanco	2.8	0.04
Arroz integral	3.6	0.03
Pasta	1.5	0.02
Pan blanco	1.9	0.04
Pan integral	2.9	0.08
Croissant	26	0.41
Cereales del desayuno		
All-bran	3.5	0.14
Corn-flakes	0.7	0.06
Pizza (queso y tomate)	10.3	0.22
Huevos		
Gallina	11.2	0.08

FRUTAS Y FRUTOS SECOS**Tabla 6**Grasa total y contenido de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (gr / 100 gr) ₁

ALIMENTO	GRASA TOTAL	AGPI ω -3
Frutas		
Aguacate	19.3	0.07
Aceitunas	11.0	0.06
Frutos Secos		
Almendras	55.8	0.27
Nueces de Brasil	68.2	0
Coco	36	0
Avellana	63.5	0.12
Cacahuete	46.0	0.35
Semillas de amapola	47.1	0.45
Semillas de calabaza	45.6	0.13
Semillas de sésamo	58.0	0.15
Semillas de girasol	47.5	0.09
Nuez	68.5	7.47

LECHES Y DERIVADOS

Tabla 7

Grasa total y contenido de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (gr / 100 gr) ¹

ALIMENTO	GRASA TOTAL	AGPI ω -3
Leches		
Leche de vaca		
Leche entera	3.6	0.02
Leche semidescremada	1.7	0.01
Leche descremada	0.3	0
Leche de cabra	3.7	0.03
Leche de oveja	5.8	0.06
Leche humana	4.1	0.08
Batidos de leche	1.8	0.01
Crema	40	0.29
Quesos		
Fresco	14.9	0
Manchego	35.8	0
Cheddar	32.7	0.28
Yogures		
Natural	3.0	0.02
Light	1.0	0
Mousse de Chocolate	6.5	0.03

GRASAS Y ACEITES

Tabla 8

Grasa total y contenido de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (gr / 100 gr) ¹

ALIMENTO	GRASA TOTAL	AGPI ω -3
Grasas		
Vacuno	99	0.44
Manteca de cerdo	99.4	0.29
Mantequilla	82.2	0.68
Mantequilla de cacahuate	51.8	0
Aceites		
Borraja	99.9	0.33
Cacahuate	99.9	0
Cártamo	99.9	0.10
Colza o canola	99.9	9.60
Girasol	99.9	0.10
Maíz	99.9	0.90
Nuez	99.9	11.5
Oliva	99.9	0.70
Pepita Uva	99.9	0.29
Sésamo	99.9	0.30
Soja o soya	99.9	7.30

PESCADOS, CRUSTACEOS Y MOLUSCOS

Los Omega-3 se encuentran de forma natural y abundante en los pescados azules (atún, trucha, sardinas, chicharro, anchoas y salmón) pero también en los alimentos enriquecidos en Omega-3.

Tabla 9

Ácidos grasos ω -3 total y contenido de DHA (gr / 100gr) ¹

ALIMENTO	TOTAL ω -3	DHA
Pescado		
Bacalao	0.26	0.16
Arenque	1.83	0.69
Sardina	2.27	0.82
Salmón	1.85	0.86
Atún	1.22	0.27
Anchoa	1.47	0.90
Róbalo	0.78	0.59
Carpa	0.70	0.11
Caviar	3.74	1.35
Crustáceos y moluscos		
Cangrejo	1.10	0.45
Ostras	0.37	0.16
Langostinos	0.11	0.04
Calamar	0.45	0.29
Pulpo	0.20	0.10
Aceites de pescado		
Hígado de bacalao	19.75	10.97
Salmón	35.30	18.23

ALIMENTOS DIVERSOS

Tabla 10

Ácidos grasos ω -3 total y contenido de DHA (gr / 100gr) ¹

ALIMENTO	TOTAL ω -3	DHA
Leche humana	0.08	0.02
Mantequilla	0.68	0
Huevo	0.20	0.07
Carne de res	0.27	0
Carne de cerdo		
Magro	0.09	0.01
Graso	1.16	0.11
Chuleta	0.30	0.03
Carne de pollo		
Muslo	0.09	0.01
Pechuga	0.04	0.01
Hígado (cerdo)	0.15	0.08
Jamón	0.06	0.01

Los expertos nutricionistas aconsejan un consumo de pescado azul fresco de 2 veces por semana (ración de 150 g). De esta forma, nos aseguraríamos el cubrir la cantidad necesaria de EPA y DHA (con capacidad de reducir o prevenir, entre otras, las enfermedades cardiovasculares), sin necesidad de recurrir a los alimentos enriquecidos. De ninguna forma, decimos que estos últimos sean alimentos malos o no saludables, solamente que estos nunca deben sustituir al pescado azul, ya que este alimento marino además de proporcionar mayor cantidad de EPA y DHA que los modificados presentan otras ventajas nutricionales que los demás alimentos carecen.

Alimentos vegetales: Contiene principalmente ácido α -linolénico. Este tipo de ácido debe convertirse en EPA o DHA por el organismo para poder aprovecharse. En esta transformación el organismo solo convierte un 10 % de α -LNA en EPA o DHA.

Por este motivo el aceite de pescado se considera una fuente más directa y mejor para la ingestión de estos principios. La mayoría de alimentos vegetales que contienen estos principios son aceites vegetales. El que contiene una proporción más elevada es el aceite de linaza (533 mg por cada 100 g) seguido del de canola (111mg) o el de nuez (104 mg), otros aceites vegetales que lo contienen son el aceite de soja, el aceite de germen de trigo y el aceite de avellana. Otras fuentes vegetales importantes son según mayor cantidad: La verdolaga (toda la planta), la lechuga (hojas), la soja (semilla), las espinacas (planta), las fresas (frutos), el pepino (fruto), las coles de Bruselas (hojas), las coles (hojas), las piñas (fruto), las almendras (semillas) y las nueces.

Ciertas microalgas producen gran cantidad de DHA de forma natural. En concreto la especie *Cryptocodinium cohnii* es una de las principales productoras del ácido omega-3 DHA y a partir de ella se ha conseguido obtener un aceite rico en DHA de gran calidad que incluso se emplea para suplementar leches maternizadas.

Suplementos de omega 3: Constituyen una forma de ingerir ácidos grasos omega-3 para aquellas personas que no lo toman de fuentes vegetales o que no comen suficiente pescado. Se toman en forma de cápsulas que contienen aceites de pescado o de los complementos en forma de cápsulas, aceite o polvo del aceite de linaza.

En México podemos encontrar los siguientes:

TL Children's Omega-3 Pwd 30 Sticks: Fórmula que mezcla DHA y EPA, que proveen de 127 mg de Omega-3 por porción. El contenido de un sobre (2,5 g) se vierte sobre alguna bebida o espolvorea en algún alimento, mezcle y consuma inmediatamente.

Triple Strength Fish Oil 120 Caps: Fórmula elaborada con Aceite de Pescado, el cual contiene Ácidos Grasos Omega 3. (EPA-647 mg y DHA-253 mg). Se ingiere una cápsula diaria.

Organic Milled Brown Flaxseed Oil 425 Grs: Son semillas de linaza, las cuales se combina con alimentos, 2 cucharadas diarias, de preferencia en el desayuno. Aporta Ácido alfa-linolénico (OMEGA-3) 4 g y Ácido cis-linoléico (OMEGA-6) 1 g.

Nn Children's DHA Stby 180 Caps: Fórmula elaborada con Aceite de Hígado de Bacalao (Ácidos Grasos Omega 3), el cual está diseñado especialmente para niños. Se recomienda una cápsula diaria, esta contiene DHA (ácido docosahexaenóico) 125 mg y EPA (ácido eicosapentaenóico) 82 mg.

Nn Children's DHA Stby 4 oz: Fórmula elaborada con Aceite de Hígado de Bacalao (Ácidos Grasos Omega 3), el cual está diseñado especialmente para niños. Consumir 1/2 cucharadita (2.5ml) a 1 cucharadita (5ml) al día. DHA (ácido docosahexaenoico) 313 mg y EPA (ácido eicosapentaenoico) 205 mg.

Omega-3 DHA gummies 112g: Gomitas para niños elaboradas con aceite de pescado (atún), contiene 1000 mg de DHA y 200 de EPA.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mataix , J, 2004. En: Libro blanco de los omega-3. Ed. Médica Panamericana. Madrid. España.
2. Zhang J, Hebert JR, Muldoon MF. Dietary fat intake is associated with psychosocial and cognitive functioning of school-aged children in the United States. *J Nutr* 2005. 135 (8): 1967-1973.
3. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA et al. Infant cerebral cortex phospholipid fatty acid composition and diet. *Lancet* 1992; 340: 810-813.
4. Connor WE, Neuringer M, Reisbick S. Essential fatty acids: the importance of n-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev* 1992; 50: 21-29.
5. Jacquelyn J. Gillis, Jeffrey W. Gilger, Bruce F. Pennington and John C. DeFries., 1992 Attention deficit disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 20(3): 303-315
6. Manos MJ, Tom-Revzon C, Bukstein OG, Crismon ML. Changes and challenges: managing ADHD in a fast-paced world. *J Manag Care Pharm*. 2007 Nov; 13 (9 Suppl B):S2-S13.
7. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behavior of children. *Eur J Pediatr* 2010; Volume 169, Number 2, 149-164.
8. Murray, RK; Mayes, PA; Granner, DK; Rodwell, VW, 2001. *Bioquímica de Harper*. Ed. El Manual Moderno. Santa Fé de Bogota.
9. FAO/WHO, 1997. Report of Expert Consultation. The Role of Dietary Fats and Oils in Human Nutrition. FAO. Rome.
10. Mensink, R.P. and Katan, M.B. 1990. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *New England Journal of Medicine*. 323: 439-445.
11. Judd, J.T., Clevidence, B.A., Muesing, R.A., Wittes, J., Sunkin, M.E. and Podczasy, J.J. 1994. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy adult men and women. *American Journal of Clinical*

Nutrition. 59: 861-868.

12. Lehninger AL; Nelson DL; Cox MM, 1993. Principios de Bioquímica. Segunda Edición. Ed. Omega.

13. Ruxton, C.H.S.; S.C. Reed; M.J.A. Simpson and Millington, 2004. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. J. Hum. Nutr. Dietet: 17, 449-459.

14. García Muriana, F. J., 2004. Metabolismo de los ácidos grasos. En: Libro blanco de los omega-3. Ed. Médica Panamericana. Madrid. España.

15. Linscheer WG, Vergroesen J, 1994. Lipids. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger: 47-88.

16. Devlin, TM, 2004. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Ed. Reverté SA. Barcelona.

17. Burr GO and Burr MM, 1929. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. J. Biol. Chem. 82: 345-367.

18. Uauy, R., Birch, E. and Birch, D. 1992. Visual and brain function measurements in study of n-3 fatty acid requirements of infants. Journal of Pediatrics. 120: 168-180.

19. Innis, S.M., 1991. Essential fatty acids in growth and development. Prog. Lipid Res. 30, 39-103.

20. Brenner RR, 1987. Biosynthesis and interconversión of essential fatty acids. En: Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, Vol I, Chemical and Biochemical Aspects, Part A, ed. A.L. Willis, CRC Press, Florida pp 99-107.

21. Tolonen, Matti, 1995. Vitaminas y Minerales en la salud y la nutrición. Ed. Acribia, S.A. Zaragoza.

22. Burdge G.C., Wootton S.A., 2002. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentanoic and docosahexanoic acids in young women. Br J Nutr 88, 411-420.

23. Jones A.E., Murphy J.L., Stolinski M. and Wootton S.A., 1998. The effect of age and gender on the metabolic disposal of 1-¹³C palmitic acid. Eur J Clin Nutr 52, 22-28.

24. Brenner RR, 1977. Regulatory function of delta 6 desaturase. Key enzyme of polyunsaturated fatty acid synthesis. *Avd. Exp. Med. Biol.* 83: 85-101.
25. Kinsella JE; Lokesh B; Stone RA, 1990. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: posible mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 1-28.
26. Smith EN, 2002. Essential fatty acid deficiency in malnourished children: erythrocyte and breastmilk fatty acid compositions in different populations. Groningen: University Library Groningen. Host.
27. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA, 1996 Is dietary docosahexaenoic acid essential for term infants?. *Lipids.* 31:115-119.
28. Hamosh M, Salem N Jr, 1998. Long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biol Neonate.* 74: 106-20.
29. Cunnane SC; Francescutti V; Brenna JT, 1999b. Docosahexaenoate requirement and infant development. *Nutrition.* 15:801-802.
30. Wainwright PE, 2002. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society.* 61: 61-69.
31. Simopoulos, AP, 2002a. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56 (8): 365-379.
32. Mata, P; Alonso, R; Mata, N, 2002. Los omega-3 y omega-9 en la enfermedad cardiovascular. *Libro Blanco de los omega-3: 5*, 50-63. Ed. Médica Panamericana. Madrid. España.
33. Bartsch, H; Nair, J; Owen, RW, 1999. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20 (12): 2209-2218.
34. Hu, FB; Bronner, L; Willett, WC; y col., 2002. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 287 (14): 1815-1821.
35. Kris-Etherton, P; Harris, WS; Appel, LJ, 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *CIRCULATION*, 106 (21): 2747-2757.

36. Ruxton, C.H.S.; S.C. Reed; M.J.A. Simpson and Millington, 2004. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J. Hum. Nutr. Dietet*: 17, 449-459.
37. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr, 1999. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Am Nutr Metab*, 43:127-130.
38. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. 1980. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.*;33:2657-2661.
39. Madsen L, Rustan AC, Vaagenes H et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid affect mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in relation to substrate preference. *Lipids* 1999; 34: 951-963.
40. Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL et al. Evidence of the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 1999; 34: S39-S47.
41. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr.* 2001;131(11 Suppl):3065S–73S.
42. Simopoulos A. Overview of evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the diet. *World Rev Nutr Diet* 1998; 83: 1-11.
43. Crawford MA, 1993. The role of essential fatty acids in neuronal development: implications for perinatal nutrition. *Am. J. Clin Nutr.* 57(5 Suppl.): 703S- 709S.
44. Dutta-Roy, AK, 1997. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Prenatal and Neonatal Medicine* 2:101-107.
45. Gil A; Gil M, 2002. Funciones de los ácidos grasos poliinsaturados y oleico durante la gestación, lactación y la infancia. En: Libro blanco de los omega-3. Ed. Puleva Food. Granada.
46. Cunnane SC; Menard CR; Likhodii SS; Brenna JT; Crawford MA, 1999a. Carbon recycling into the novo lipogenesis is a major pathway in neonatal metabolism of linoleate and alpha- linolenate. *Prost. Leukot Essent. Fatty Acids.* 60 (5-6): 387-392.
47. Uauy R; Mena P; Rojas C, 2000. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proceedings of the Nutrition Society.* 59: 3-15.

48. Ward GR; Huang Y-S; Bobik E; Xing H-C, Mutsaers L, Auestad N, Montalto M and Wainwright PE, 1998. Long-chain polyunsaturated fatty acid levels in formulae influence deposition of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in brain and red blood cells of artificially reared neonatal rats. *J. of Nutrition.* 128: 2473-2487.
49. Kurlak L. O. y Stephenson T. J., 1999. Plausible explanations for effects of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on neonates. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 88: F148-F154.
50. Chalon S; Vancassel S; Zimmer L; Guilloteau D; Durand G, 2001. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids. Sep;* 36(9): 937-944.
51. Zimmer L; Delion-Vancassel S; Durand G; Guilloteau D, Bodard S; Besnard JC; Chalon S, 2000. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Lipid Res.* 41(1): 32-40.
52. Cunnane S. Modeling human infant requirements for long-chain polyunsaturated fatty acids. *Brit J Nutr* 1999; 82: 163-164.
53. Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S. Ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la salud y nutrición humana y animal: un modelo para el desarrollo de alimentos funcionales. *Aceites y Grasas* 2000; X: 526-533.
54. Valenzuela A, Sanhueza J, Garrido A. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3: cuándo y por qué es necesaria la suplementación con estos ácidos grasos. *Aceites y Grasas* 1999; IX: 294-299.
55. Connor WE, Lin DS, Neuringer M. Is the docosahexaenoic acid (DHA, 22:6, n-6) content of erythrocytes a marker for the DHA content of brain phospholipids? *FASEB J* 1993; 7: A152.
56. Innis SM, Nelson CM, Rioux MF, King DJ. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 347-352.
57. Edmond J, Higa TA, Korsak RA et al. The source of fatty acids in developing brain. *J Neurochem* 1996; 66 (suppl 1): S94B.

58. Brenner RR, Peluffo RO. Regulation of unsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1969; 176: 471-479.
59. Sprecher H, Luthria DL, Mohamed BS, Baykousheva SP. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995; 36: 2471-2477.
60. Mata de Urquiza A, Liu S, Sjöberg M et al. Docosahexaenoic acid, a ligand of the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000; 290: 2140-2144.
61. Tomobe Y, Morizawa K, Tsuchida M et al. Dietary docosahexaenoic acid suppresses inflammation and immunoresponses in contact hypersensitivity reaction in mice. *Lipids* 2000; 35: 61-69.
62. Sellmayer A, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants -Physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids* 1999; 34: 199-205.
63. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* 2007 Apr;137 (4):855-9.
64. EPC Evidence Reports: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm> (en inglés). Consultado el 25 de Enero de 2011.
65. Karande S. Attention deficit hyperactivity disorder-a review for family physicians. *Indian J Med Sci.* 2005 Dec; 59(12):546-55.
66. Parry TS. Assessment of developmental learning and behavioural problems in children and young people. *Med J Aust.* 2005 Jul 4;183(1):43-8.
67. INEGI. Estados Unidos Mexicanos, Censo de Población y Vivienda 2005. Resultados Definitivos.
68. Ruiz-García M, Garza-Morales S, Sánchez-Guerrero O, Loredó-Abdalá A. Conclusiones del consenso de expertos sobre el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003; 60: 349-55.
69. Halasz G, Vance AL. Attention deficit hyperactivity disorder in children: moving forward with divergent perspectives. *Med J Aust.* 2002 Nov 18; 177 (10):554-7.
70. Szymanski ML, Zolotor A. Attention-deficit/hyperactivity disorder: management. *Am Fam Physician.* 2001 Oct 15;64(8):1355-62.

71. Joffre-Velázquez VM, García-Maldonado G, Joffre-Mora L. Attention Deficit Hyperactivity Disorder From Infancy to Adulthood. *Archivos en Medicina Familiar* 2007. 9(4): 176-181
72. Christensen O.M, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiat Scand* 1988; 78(5):587–591.
73. Villegas Martínez I., López Román J., Martínez González A.B., Villegas García J.A.. *Nutrición en Esquizofrenia. Cátedra de Fisiología. Universidad Católica de Murcia. Guadalupe. Murcia. España 2009.*
74. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987 Aug; 26(8):406-11.
75. Stevens LJ. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995;62(4):761-68.
76. Sumich A, Matsudaira T, Gow RV, Ibrahimovic A, Ghebremeskel K, Crawford M, Taylor E. Resting state electroencephalographic correlates with red cell long-chain fatty acids, memory performance and age in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 2009 Dec; 57 (7-8): 708-14.
77. 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 Jan;71(1 Suppl):327S-30S.
78. Agency for Healthcare Research and Quality/ U.S. Department of Health and Human Services. *Effects of Omega-3 Fatty Acids on Mental Health. Evidence Report/Technology Assessment Number 116. AHRQ Publication No. 05- E022-2, July 2005.*
79. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2006 Apr;18(2):155-72.
80. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*. 2007 Sep;12(3):207-27.

81. 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 Sep 18;6:21.
82. Voigt RG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139 (2):189-196.
83. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on adhd-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(2):233-239.
84. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J.* 2007. 1: 6-16.
85. Young GS, Conquer JA, Thomas R. Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev.* 2005 Sep-Oct;45(5):549-558.
86. Sinn N, Bryan J. Effect of Supplementation with Polyunsaturated Fatty Acids and Micronutrients on Learning and Behavior Problems Associated with Child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 2007. 28:82–91.
87. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J.* 2008 Feb 14; 7: 8.
88. Harding KL, Judah RD. Outcome-Based Comparison of Ritalin® versus Food-Supplement Treated Children with AD/ HD. *Altern Med Rev* 2003. 8 (3):319-330.
89. Belanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre MP, Lippé S, L'hereux F, Ghadirian P, Vanasse CM, Levy E. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health* 2009 Feb; 14(2): 89-98.

90. Mostofsky DI. Models and methods for studying behavior in polyunsaturated fatty acid research. *Lipids* 2001 sep; 36, 913–917.
91. Stockl KM. Physician Perceptions of the Use of Medications for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Managed Care Pharm.* 2003; 9 (5):416-423.
92. Makrides M, Smithers LG, Gibson RA. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2010; 65: 123-136.
93. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007. 76(4): 189-203.
94. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med.* 2005. 29(4): 366-374.
95. Ryan AS, Nelson EB. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, pre-school children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2008. 47(4): 355-362.
96. McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, Delbello MP, Strakowski SM, Adler CM. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr.* 2010. 91(4):1060-1067
97. Hepburn FN, Exler J, Weihrauch JL, 1986. Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. *J Am Diet Assoc* 1986, 86:788-93.
98. Hulshof KF, Van Erp-Baart MA, Anttolainen M y cols., 1999. Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the Transfair Study. *Eur J Clin Nutr,* 53:143-157.
99. Sanders, TA, 2000. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr,* 71:176S-180S.

100. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S y cols., 2000. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*, 71: 179S-188S.
101. Budowski, P., Leighfield, M.J. and Crawford, M.A., 1987. Nutritional encephalomalacia in the chick: an exposure of the vulnerable period for cerebellar development and the possible need for both w6 and w3 fatty acids. *British Journal of Nutrition*. 58: 511 – 520.
102. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, 2003. AHA Nutrition Committee. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23:151-152.
103. Uauy, R; Castillo, C, 2003. Lipid Requirements of Infants: Implications for Nutrient Composition of Fortified Complementary Foods. *J Nutr* 133: 2962-2972.
104. Scientific Opinion of the Panel of Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the European Commission related to dietary reference values for fat. *The EFSA J* (2009) xxx, 1-97.