

DHA y nutrición pediátrica

DHA eta elikadura haurtzaroan

P. Sanjurjo Crespo

Catedrático de Pediatría y Director del Departamento de Pediatría de la UPV/EHU. Unidad de Metabolismo, Hospital de Cruces

En la última década muchos estudios comprueban o sugieren que algunos de los llamados alimentos funcionales pueden proyectar su eficacia madurativa y preventiva del niño al adulto. Entre ellos, los ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (LC-PUFA) y específicamente el ácido docosahexaenoico (DHA) juegan un importante papel tanto en el desarrollo del sistema nervioso como en la prevención de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas. Otros nutrientes, como los nucleótidos, oligosacáridos, gangliósidos, colesterol o micronutrientes como el hierro, cinc, fólico; también están involucrados directa o indirectamente en la salud mental del propio niño o el adulto.

La importancia general de los LC-PUFA y del DHA en particular se deriva de que *funcionalmente* hablando son lípidos plásticos, es decir con función de tipo proteína y se localizan en órganos de jerarquía máxima como cerebro, cerebelo y retina así como en la bicapa lipídica de todas las membranas celulares participando así, en todas las funciones de membrana (permeabilidad, elasticidad) y sobre todo modulando la función de los llamados receptores de membrana. Para completar su importancia fisiológica y fisiopatológica, algunos de ellos (algunos de los de 20 átomos de carbono): dos miembros de la familia $\omega 6$ (el dihomo- γ -linolénico y el AA) y un miembro de la $\omega 3$: el eicosapentanoico (EPA) son el sustrato para la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) con funciones *bioactivas* en asuntos tan relevantes como: inmunidad, coagulación y tensión arterial.

La relación fisiopatológica entre nutrición y neurodesarrollo es muy compleja y motivo de constante investigación. Pueden delimitarse tres áreas de interrelación ya claramente definidas:

1. Las derivadas de los extraordinarios requerimientos energéticos cerebrales, que comportan la necesidad de una ingesta calórica y de una oxigenación ade-

cuados durante todo el neurodesarrollo, pero especialmente en épocas de la gestación y lactancia

2. En estos mismos periodos del desarrollo, alta demanda de lípidos estructurales, en particular DHA.
3. La necesidad de una correcta función de enzimas hierro-dependientes que intervienen en la síntesis del propio DHA y de neurotransmisores.

El ácido docosahexaenoico (DHA) está involucrado doblemente en el desarrollo sensorial (fundamentalmente, vista y oído) y en el neuronal. Teniendo en cuenta las complejas y magníficas interrelaciones entre sentidos y cerebro, se ha llegado a decir que el principal órgano de percepción no es ni el ojo ni el oído sino el cerebro, capaz de procesar hasta un *gigabyte* por segundo de la información procedente de los sentidos. De modo que, aunque éstos funcionen correctamente, la tarea de ordenar y procesar la información procedente de los diferentes estímulos externos es titánica para el cerebro y tiene lugar en los primeros meses de vida. Con ello se comprenderá lo intrincado que resulta demostrar la eficacia de los nutrientes en general y el DHA en particular en el desarrollo neurosensorial del niño.

Como hemos comentado, las implicaciones de los LC-PUFA en general y del DHA en particular en la salud mental se derivan principalmente de su importante presencia en las membranas de las células cerebrales, siendo capaces de modular su comportamiento respecto a fluidez y permeabilidad. Sin embargo, existen otros efectos menos conocidos, mediados por sus metabolitos activos (eicosanoides), mediante los cuales influyen en la inducción o supresión de genes que directa o indirectamente influyen en la salud mental. Es conocido también que la deficiencia de DHA cerebral puede comportar la presencia de menores niveles de serotonina en una época clave del neurodesarrollo⁽¹⁾ y este hecho es la base de los nu-

Presentado en la Jornada Conjunta de la SVNP y de la sección de Guipuzkoa de la SVNP celebrada en San Sebastián el 16 de octubre de 2009.

merosos estudios que relacionan el DHA y determinados trastornos psiquiátricos.

Otro mecanismo de gran interés es la capacidad del DHA para interactuar con proteínas⁽²⁾ involucradas en la captación y metabolismo de los fosfolípidos cerebrales lo que enfatiza su posible relación con patologías de enorme interés sanitario como la depresión o el Alzheimer.

La importancia de los LC-PUFA en general y del DHA específicamente en el neurodesarrollo puede comprobarse en los trabajos que muestran cómo el cerebro es capaz de jerarquizar zonas en caso de déficit de estos ácidos grasos. Estudios realizados por nuestro grupo en ratas muestran el hipocampo como el área más resistente al déficit de araquidónico tras una dieta exenta de LC-PUFA⁽³⁾. En estudios más recientes se ha comprobado que el cerebro maneja también el déficit de DHA jerarquizando diferentes zonas: en este caso, la más resistente es el cortex frontal y la más sensible la sustancia negra⁽⁴⁾. Otro mecanismo fisiopatológico menos estudiado es el del exceso de DPA (Docosapentanoico w6)⁽⁵⁾ que surge sistemáticamente como mecanismo compensatorio en la deficiencia en DHA puesto que el DPA carece de las propiedades moleculares de flexibilidad e interacción con las proteínas que presenta el DHA.

Por fin, otra cuestión clave en la relación del DHA y salud mental es la importancia que el déficit pueda tener en los llamados periodos críticos del neurodesarrollo y definir de esta manera los momentos más idóneos para su suplementación⁽⁶⁾.

Fuentes y Recomendaciones

Las fuentes naturales de LC-PUFA en general y DHA en particular son: en la naturaleza se encuentran en alimentos muy concretos: las carnes y vísceras en general contienen fundamentalmente Araquidónico (AA). El pescado graso, aceite de pescado y los mariscos contienen fundamentalmente

EPA y DHA. El huevo natural, cerebro, leche materna contienen ambos (AA y DHA).

La biodisponibilidad fetal es mediante transferencia materna prefabricada (no a través de sus precursores) vía placentaria, es decir el feto no tiene que molestarse en sintetizarlos por que la madre lo hace previamente y transfiere los Lcps ya elaborados. El testigo de la función placentaria al nacimiento debe recogerlo la leche calostrala (especialmente rica en Lcps) y posteriormente la leche intermedia y madura (recuerdo que la lactancia artificial convencional carece de LC-PUFA). Una lactancia materna suficientemente prolongada debe engranarse con la alimentación complementaria que contenga huevo, pescado, carnes y vísceras (recuerdo que estos alimentos por diversas razones se ha recomendado retrasar su incorporación hasta alrededor del año de vida).

Tenemos varios *problemas de biodisponibilidad* con esta localización alimentaria además de por su localización tan específica:

- 1. Disminución paulatina del contenido:** huevo de supermercado y pescado de piscifactoría presentan contenidos diez veces inferiores a sus formas naturales. Incluso la propia leche materna presenta un contenido menor que en épocas pretéritas.
- 2. Contaminación:** priones, metales pesados, pesticidas.
- 3. Lactancia materna frecuente** pero de corta duración y disminución paulatina del contenido en LC-PUFA en la misma a lo largo de las últimas décadas.
- 4. Fama de alergenidad** de algunos de ellos que demora su incorporación en la dieta del lactante hasta el año o más (junto a una frecuente lactancia natural corta, provoca la génesis de un importante hiato nutricional para Lcps que es razonable cubrir). Actualmente y con las recientes recomendaciones ESPGHAN este hecho se ha paliado y alimentos que contienen DHA pueden ser introducidos en el 2º semestre de vida.

- 5. Vehiculizados en general en alimentos de origen animal y de elevado contenido proteico** que limita su ingesta en ciertas poblaciones (algunos enfermos metabólicos, vegetarianismo estricto).

Existen unas recomendaciones generales para los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) en general y los LC-PUFA en particular. Así respecto al padre de la familia w6 el ácido linoléico se recomienda entre el 2 y el 4% del total calórico y no sobrepasar el 10%. Esto puede suponer entre 600-1200 mg/Kg/día. En cuanto al padre de la familia w3: ácido α -linoléico se recomiendan dosis de 0,25 a 0,5% del total calórico, alrededor de 50 mg/Kg/d. La relación entre ambos (ratio linoléico/linoléico) debe mantenerse según la ESPGHAN en un rango entre 15/1 y 5/1. Sin embargo los estudios recientes apuntan a que la ratio más adecuada está cercana a los rangos inferiores recomendados (5/1) e incluso menores (4/1) para que a partir de estos precursores se sinteticen las familias respectivas de LC-PUFA sin competir entre ellas.

Las recomendaciones respecto a los propios LC-PUFA son todavía imprecisas. Si atendemos al contenido medio actual de la leche materna (inferior al contenido de hace algunas décadas), el AA debía representar entre el 0,5 y 0,7% del total de ácidos grasos (alrededor de 15 mg/Kg/día) y el DHA entre el 0,3 y 0,5% del total de ácidos grasos (alrededor de 12 mg/Kg/día). Para su suplementación en la lactancia artificial y si tenemos en cuenta que la biodisponibilidad va a ser inferior al conseguido con lactancia natural y también al hecho de que este producto (patrón oro) ha disminuido su contenido (probablemente por factores ambientales nutricionales inadecuados), parece coherente incrementar al menos levemente la suplementación para lograr un efecto biológico similar (ya que estudios recientes parecen demostrar una relación dosis-respuesta).

SÍNDROME DE DÉFICIT DE ATENCIÓN

Es necesario recordar que el déficit nutricional de LC-PUFA w6, según su intensidad y duración, puede generar ciertos síntomas clínicos: retraso del crecimiento, pelo y piel secos, sed, polidipsia y poliuria^(7,8). El déficit de LC-PUFA w3 puede generar (en ratas y monos)^(9,10): trastornos de conducta y disfunción neurológica.

Los primeros estudios^(11,12) mostraban unos valores menores de LC-PUFA w6 y w3 en plasma y membrana eritrocitaria en niños que presentaban este heterogéneo síndrome con respecto a la población control. En los niños que presentaban el síndrome de déficit de atención (SDA) existía un subgrupo de pacientes con ciertos síntomas de déficit de LC-PUFA (pelo seco, sed, poliuria) y otros que no lo presentaban. En este subgrupo no se encontraron diferencias respecto a LC-PUFA con la población control. Cabría, pues, considerar la fisiopatología invertida que fuera el déficit nutricional de LC-PUFA el que, como parte de su sintomatología, originara una especie de SDA (teóricamente más dependiente del déficit de LC-PUFA w3).

En todo caso, el déficit de LC-PUFA en el SDA se ha razonado en base a tres posibilidades⁽¹³⁾: 1) déficit de ingesta; 2) déficit de síntesis endógena; y 3) exceso de catabolización. Un dato epidemiológico de interés es que los niños lactados al pecho desarrollan con menor frecuencia SDA³³. Podría, pues, considerarse que un déficit moderado y mantenido de ciertos LC-PUFA, como el DHA, darían lugar a una tendencia al padecimiento del síndrome.

Los resultados de los estudios de intervención con precursores de LC-PUFA w6 para corregir el síndrome han sido decepcionantes^(14,15).

Estudios más recientes comunican de nuevo alteraciones en el perfil de ácidos grasos de la membrana eritrocitaria con des-

censo significativo de los ácidos: nervónico, linoleico, araquidónico y docosahexaenoico respecto a la población control⁽¹⁶⁾. Un estudio de intervención con 3,6 g/d de DHA y 0,84 g/d de EPA en escolares entre 9 y 12 años durante 3 meses redujo la agresividad sólo en el grupo de niñas⁽¹⁷⁾.

Un reciente estudio piloto⁽¹⁸⁾ en tan sólo nueve pacientes muestra que altas dosis de EPA y DHA (16,2 g/d), que son capaces de disminuir la *ratio* AA/EPA a menos de 3 resultan eficaces a las 8 semanas de tratamiento (mejoría de la conducta y de la hiperactividad) en este SDA.

Son, pues, necesarios nuevos estudios para determinar esta relación. En todo caso es una prueba más de la importancia de un correcto *estatus* de LC-PUFA en la infancia para la salud mental en general en el propio niño y en el adulto.

BIBLIOGRAFÍA

- Hibbein JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acids deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:107-18.
- Marszalek JR, Lodish HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins and neural function. *Annual Review of Cell and Development Biology* 2005;21:633-657.
- García Calatayud S, Ruiz JI, García Fuentes M, Dierssen M, Flórez J and Sanjurjo P. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Status in Maternal Milk and Offspring Brain and Peripheral Tissues after Essential Fatty Acid Deficiency. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:278-284.
- Levant B, Ozias MK, Jones KA, Carlson SE. Differential effects of modulation of docosahexaenoic acid content during development in specific region of rat brain. *Lipids* 2006;41:407-14
- S García-Calatayud, C Redondo, E Martín, JI Ruiz, M García-Fuentes Sanjurjo P. Brain DHA status and learning in young rats deficiency and supplementation during lactation. *Pediatric Research*, 2005;57:719-23. II: 2,875
- Hadders-Algra M, Bouwstra H, Van Goor SA, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopment outcome. *J Perinat Med*. 2007;35: S28-S34.
- Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acid essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930;86:587-621.
- Hansen AE, Haggard ME, Boelsche AN, Adam DJD, Wiese HF. Essential fatty acids in infant nutrition.III. Clinical manifestations of linoleic acid deficiency. *J Nutr* 1958;66:565-76.
- Enslin M, Milton H, Malmoe A. Effect of low intake of n-3 fatty acids during the development of brain phospholipid, fatty acid composition and exploratory behaviour in rats. *Lipids* 1991;26:203-8.
- Reisbick S, Neuringer M, Hasnain R, Connor WE. Home cage behaviour of rhesus monkeys with long-term deficiency of omega-3 fatty acids. *Physiol Behav* 1994;55:231-9.
- Mitchel EA, Aman MG, Turbota SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acids levels in hyperactive children. *Clin Pediatr* 1987;26:406-11.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995;62:761-8.
- Burgués JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (suppl): 327S-30S.
- Aman MG, Mitchell EA, Turbota SH. The effect of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987;15:75-90.
- Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Contrahaz SB, Tobin K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to d-amphetamine. *Biol Psychiatry* 1989;25:222-8.
- Chen JR, Hsu SF, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004;15: 467-72.
- Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Terasawa K, Watanabe S, Hamazaki T. The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Nutr Biochem* 2005;16:163-71.
- 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 behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition Journal* 2007;6: 16.