

## Nutrición infantil y salud mental en el niño y en el adulto

P. Sanjurjo Crespo  
Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

### Resumen

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 cadena larga (LC-PUFA) desempeñan un importante papel tanto en el desarrollo del sistema nervioso como en la prevención de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas. Otros nutrientes, como los nucleótidos, los oligosacáridos, los gangliósidos, el colesterol o los micronutrientes (hierro, cinc, ácido fólico), también están involucrados directa o indirectamente en la salud mental del propio niño o el adulto, y se describen más someramente en este artículo de revisión.

### Palabras clave

Prevención, salud mental, agudeza visual, desarrollo cognitivo, demencia, déficit de atención, trastorno bipolar, esquizofrenia, LC-PUFA, hierro, fólico, oligosacáridos, gangliósidos, colesterol

### Abstract

*Title:* Child nutrition and mental health in children and adults

Over the last decade many studies have proven or suggested that some of the so-called functional foods can project their development and preventative efficacy from the child to the adult. Among those foods, long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) play an important role both in the development of the nervous system as well as in the prevention of different neuropsychiatric diseases. Other nutrients like nucleotides, oligosaccharides, gangliosides, cholesterol or micronutrients like iron, zinc and folic acid are also directly or indirectly involved in the mental health of the child or the adult, and are described more superficially in this review article.

### Keywords

Prevention, mental health, visual acuity, cognitive development, dementia, attention deficit, bipolar disorder, schizophrenia, LC-PUFA, iron, folic acid, oligosaccharides, gangliosides, cholesterol

### Introducción

En esta revisión se pretende establecer el papel de diferentes nutrientes durante las distintas etapas pediátricas en la salud mental del propio niño y del adulto, entendiendo por ésta tanto un correcto desarrollo sensorial y cognitivo como una falta de alteraciones funcionales de tipo neurológico o psicológico.

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 una oxigenación adecuadas durante todo el neurodesarrollo, especialmente en las etapas de gestación y lactancia
2. En estos mismos periodos del desarrollo, alta demanda de lípidos estructurales (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga [LC-PUFA]).
3. La necesidad de una correcta función de enzimas dependientes de hierro.

Del primer punto deriva un gran número de estudios específicos sobre el retraso del crecimiento intrauterino y de desnutrición calórica y proteico-calórica en el lactante y el niño. En este artículo nos centraremos en el segundo apartado; por ello, los principales nutrientes que se van a exponer en esta revisión son los LC-PUFA. Asimismo, desarrollaremos de una manera más sintética el papel de otros nutrientes importantes, como el hierro, el ácido fólico, el colesterol y los gangliósidos.

El neurodesarrollo comienza en épocas muy tempranas de la vida y se completa casi en la época adulta. Además, es enormemente complejo, ya que implica multiplicación celular, migración, establecimiento de complejas conexiones y de mecanismos de quimioneurotransmisión, apoptosis y mielinización. Por ello, los efectos de la nutrición en este proceso tienen una importancia de temporalidad y diversificación muy acusada. Se habla de periodos críticos de relación nutrición/neurodesarrollo cuando los efectos de modulación tienen un comportamiento que trasciende y se proyecta a épocas posteriores de la vida. Es decir, un fenómeno de carencia nutricional en un momento clave del neurodesarrollo (p. ej., mielinización, establecimiento de sinapsis o quimioneurotransmisores) puede originar un problema de

disfunción neurológica de carácter definitivo. Pero no sólo las carencias generan alteraciones en el neurodesarrollo: también los problemas de exceso en periodos críticos pueden conducir a graves problemas. Un ejemplo muy elocuente nos lo proporcionan los modelos biológicos, que son los errores innatos del metabolismo. Así, en la fenilcetonuria, el exceso de fenilalanina plasmática y tisular genera graves problemas en la sinaptogénesis y la mielinización, efectos que podemos evitar mediante una dieta establecida lo más próxima posible al nacimiento. De modo que la relación entre la nutrición y el neurodesarrollo resulta extremadamente compleja y dependiente de fenómenos de carencia y de exceso, sobre todo en una serie de periodos críticos centrados en la gestación y la lactancia.

Algunos nutrientes, como los LC-PUFA y, entre ellos, el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), están involucrados doblemente en el desarrollo sensorial (sobre todo de la vista y el oído) y en el neuronal. Teniendo en cuenta las estrechas y complejas interrelaciones entre los sentidos y el 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 bien, 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 estos nutrientes en el desarrollo neurosensorial del niño.

Otro apasionante tema que se aleja del motivo de esta revisión es el probable papel que cierto tipo de nutrientes, como el pescado y los bivalvos, que contienen una relación AA/DHA similar al existente en el sistema nervioso central, han podido ejercer en el desarrollo evolutivo cerebral del *Homo* primitivo que condujo al actual *Homo sapiens sapiens*<sup>1</sup>. A este respecto, se ha sugerido que la nutrición más adecuada y probable para el modelo darwiniano de crecimiento cerebral de algunos tipos de primates (fenómeno de encefalización) se ubicaría en la costa marina o en las orillas de los lagos<sup>2</sup>. Según el biólogo Carsten Niemitz, este tipo de caza marina o lacunar condicionó más la aparición de la postura erguida que otros factores especulativos, como tener las manos libres, transportar a los lactantes o vigilar en la sabana.

Por otro lado, actualmente se sospecha que la carencia de nutrientes específicos, como los propios LC-PUFA, o de micronutrientes, como el hierro, en épocas tempranas del desarrollo neurosensorial puede ser la responsable de la aparición de disfunciones neurológicas en el adulto. En concreto, se ha relacionado con comportamientos depresivos, hiperactividad, e incluso con esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

## LC-PUFA y salud mental

Las implicaciones de los LC-PUFA en la salud mental se derivan principalmente de su significativa presencia en las membranas de las células cerebrales, que son capaces de modular su com-

portamiento respecto a la fluidez y la permeabilidad. Sin embargo, existen otros efectos menos conocidos, mediados por sus metabolitos activos (eicosanoides), a través de los cuales determinan la inducción o la supresión de genes que, directa o indirectamente, influyen en la salud mental. Se sabe también que la deficiencia de DHA cerebral puede comportar la presencia de menores niveles de serotonina en una época clave del neurodesarrollo<sup>3</sup>, y este hecho es la base de los numerosos estudios que relacionan los LC-PUFA y determinados trastornos psiquiátricos que describiremos a continuación.

Otro mecanismo de gran interés es la capacidad del DHA para interactuar con las proteínas<sup>4</sup> involucradas en la captación y el metabolismo de los fosfolípidos cerebrales, lo que resalta su posible relación con patologías de enorme interés sanitario, como la depresión o el Alzheimer.

La importancia de los LC-PUFA en el neurodesarrollo puede comprobarse en los trabajos que muestran que el cerebro es capaz de jerarquizar zonas en caso de déficit de estos ácidos grasos. Los estudios realizados por nuestro grupo en ratas muestran que el hipocampo es el área más resistente al déficit de AA tras una dieta exenta de LC-PUFA<sup>5</sup>. 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 córtex frontal y la más sensible la sustancia negra<sup>6</sup>. Otro mecanismo fisiopatológico menos estudiado es el del exceso de docosapentanoico omega 6 (DPA)<sup>7</sup>, 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.

Otra cuestión clave en la relación entre LC-PUFA y salud mental es la importancia que el déficit pueda tener en los llamados periodos críticos del neurodesarrollo, y definir así los momentos idóneos para su suplementación<sup>8</sup>.

## Agudeza visual y desarrollo cognitivo Medición de la agudeza visual y el desarrollo cognitivo

La medición de la agudeza visual y el poder cognitivo resulta compleja y depende de la edad, lo que implica que se hayan validado pocas pruebas para ello. Respecto a la agudeza visual se han utilizado las siguientes: electroretinograma (ERT), potenciales evocados visuales (PEV), visión preferencial forzada (VPF), potenciales evocados visuales de barrido (SWEV) y, entre los especializados, test de HOTV de agudeza visual, llamado así porque utiliza estas cuatro letras aisladas y enmarcadas, y test de visión esteroscópica. Los dos primeros no aportan datos de agudeza visual. El test de VPF ha sido criticado porque obliga a una respuesta subjetiva a una edad tan temprana como la lactancia; el resto de los tests parecen ser óptimos en función de la edad del niño.

Para medir el poder cognitivo se dispone de los tests validados clásicos: el Bayley-II, hasta los 3 años, y el test de Wechsler (WPPSI-R) a partir de esa edad. La escala de Bayley implica

la medición del MDI (Mental Development Index) –memoria, solución de problemas, poder de discriminación y de clasificación, lenguaje y conducta social– y del PDI (Psicomotor Development Index) –control amplio y fino de grupos musculares–. El test WPPSI-R define dos escalas: a) ensamblaje de objetos, diseño geométrico, resolver laberinto, completar dibujos, y b) información, comprensión, aritmética, vocabulario, similitudes y construir frases. Recientemente, se han incorporado otras valoraciones, como el MND (que define la disfunción neurológica mínima) y el NOS (*score* neurológico óptimo).

### **Lactancia materna y desarrollo cognitivo**

Los estudios realizados hace más de una década relacionaban la lactancia materna con un mejor desarrollo neurológico<sup>9</sup>. Otros metaanálisis llevados a cabo en 1999, después de ajustar los factores de confusión, mostraban la relación entre la lactancia materna y un mejor desarrollo cognitivo<sup>10</sup>. Un estudio más reciente<sup>11</sup> comprueba en adultos una asociación positiva entre el coeficiente intelectual (CI) y la duración de la lactancia materna.

Hay que destacar que en estas asociaciones entre inteligencia y lactancia materna el papel de los LC-PUFA es sólo especulativo, pues existen claros factores de confusión, tanto nutricionales como psicoafectivos.

Muy recientemente, un interesante ensayo multicéntrico<sup>12</sup>, efectuado en 3.000 niños durante su infancia, ha estudiado polimorfismos genéticos (CC, CG, GG) del gen *FADS2* (que codifica la delta-6-desaturasa, enzima limitante para la síntesis endógena tanto de AA como DHA), en el que se ha comprobado que sólo el 10% de la población que tiene un polimorfismo GG alcanza una inteligencia similar, independientemente de si ha tenido lactancia materna o artificial. Sin embargo, el 90% de la población infantil con polimorfismos CG o CC presenta importantes diferencias en el CI según el tipo de alimentación, más favorables para la lactancia materna. Este estudio, a nuestro juicio, es muy trascendente porque, además de resaltar la importancia genética/ambiente (*natura* frente a *nurtura*), demuestra el papel de los LC-PUFA en el desarrollo intelectual de la mayor parte de la población pediátrica.

### **Estudios que relacionan la ingesta de LC-PUFA y la agudeza visual y el poder cognitivo**

Los estudios que relacionan la ingesta de LC-PUFA (a través de la leche materna o fórmulas suplementadas) con la agudeza visual son claramente positivos en la población de recién nacidos pretérmino<sup>13</sup> y algo menos consistentes en el lactante a término<sup>14-16</sup>. La falta de resultados positivos observada en algunos estudios parece estar relacionada con el empleo de una dosis menor de LC-PUFA y una metodología de medición más simplista para la agudeza visual (métodos subjetivos frente a electrofisiológicos). Las mismas variables explicarían las diferencias encontradas en la persistencia de este efecto funcional.

Respecto a las publicaciones sobre la correlación entre el desarrollo cognitivo y la ingesta de LC-PUFA sucede algo bastante similar a lo referido para la agudeza visual, en relación

con la discrepancia entre los estudios en cuanto a la dosis y el tipo de test empleado en la medición, y la magnitud o la persistencia de los efectos en el tiempo.

Cabe destacar que los estudios publicados a partir de 2004 están mucho más decantados hacia el efecto beneficioso de los LC-PUFA sobre la agudeza visual y el poder cognitivo, probablemente porque tanto las dosis aportadas como el tipo de técnicas de medición utilizadas están en la línea de las que ya habían apuntado mejorías previamente. Por tanto, podemos esperar que, al igual que para la población de recién nacidos pretérmino, los próximos metaanálisis confirmen su eficacia definitiva. Sin embargo, quedaría por comprobar fehacientemente la proyección de esta mejoría en edades posteriores de la vida.

### **LC-PUFA y proyección en el tiempo de los efectos sobre agudeza visual y desarrollo cognitivo**

En este sentido, algunos estudios recientes han demostrado que el beneficio de la ingesta de LC-PUFA durante el embarazo y la lactancia se proyecta a épocas más tardías de la vida.

En 2002, Cheruku et al.<sup>17</sup> publicaron un estudio en el que los recién nacidos cuyas madres tenían elevados niveles de DHA durante la gestación adquirían patrones de sueño considerados fisiológicos de una manera más temprana. En 2003, Hlland et al.<sup>18</sup> demostraron que, a los 4 años de edad, los hijos de madres suplementadas en su embarazo con 10 mL de aceite de hígado de bacalao (rico en LC-PUFA omega 3) a partir de la semana 18 de gestación y los 3 primeros meses de lactancia presentan un mejor CI que los hijos de otro grupo de gestantes suplementado con aceite de maíz. Los resultados de este interesante artículo pueden cuestionarse, puesto que la población control suplementada con aceite de maíz no es una población neutra, sino en posible desventaja, debido a que el alto contenido de PUFA omega 6 de este aceite puede tener un efecto inhibitorio de la síntesis endógena de LC-PUFA omega 3.

En 2004 se publicó un interesante estudio inglés<sup>19</sup>, en el que se correlacionan positivamente los niveles eritrocitarios de LC-PUFA omega 3 con un mejor poder cognitivo en la edad adulta, después de ajustar el CI de la infancia (11 años). Ese mismo año, Birch et al.<sup>20</sup> demostraron que los lactantes con suplementación más prolongada (52 frente a 17 semanas) de LC-PUFA (DHA + AA) tenían mejor agudeza visual al año de vida. Un año después, este mismo grupo de investigadores<sup>21</sup> comprobó que los lactantes suplementados con LC-PUFA mantenían mejor agudeza visual al año de vida al compararlos con los no suplementados, aunque la mejoría de la visión estereoscópica sólo se mantuviera hasta la semana 17. Ese mismo año, Jensen et al.<sup>22</sup> comprobaron que suplementando con DHA durante 4 meses a madres lactantes, el PDI de sus hijos mejoraba a los 30 meses. En el año 2006, un estudio<sup>23</sup> introduce el concepto de NOS, y demuestra que éste se correlaciona positivamente a los 18 meses con los niveles de DHA en el cordón umbilical y negativamente con los niveles de grasa trans. Finalmente, en

2007, de nuevo Birch et al.<sup>24</sup> comprueban que a los 4 años, los niños que no habían sido alimentados con leche materna o suplementados con LC-PUFA durante su lactancia tenían peor agudeza visual y coeficiente verbal.

### **Opinión de organismos internacionales sobre la utilización de LC-PUFA en el lactante normal**

La primera recomendación de estas sustancias para el lactante normal se remonta a 1994. La FAO/WHO recomienda utilizar AA y DHA en dosis de 40 y 20 mg/kg/día, respectivamente.

En 1999 las organizaciones norteamericanas ISSFAL/NIH (Instituto para Estudio de los Ácidos Grasos y los Lípidos/Instituto Nacional de la Salud) recomiendan unas dosis para las fórmulas de lactantes del 0,5% del total de ácidos grasos para el AA y del 0,35% para el DHA.

En el año 2001, una reunión europea de expertos (encabezados por B. Koletzko) establece un consenso y propone la utilización de LC-PUFA en las fórmulas artificiales con un mínimo del 0,35 y el 0,2% de AA y DHA, respectivamente.

Recientemente, la FDA ha aprobado el empleo de LC-PUFA. Previamente, admitía la posibilidad de utilizar AA y DHA modular para añadir a las fórmulas infantiles.

### **LC-PUFA y prevención de demencia y alteraciones retinianas en la época adulta** **Demencia**

Además del trabajo mencionado en el apartado anterior<sup>9</sup>, que relaciona la ingesta de productos suplementados con omega 3 y el mejor estado cognitivo en el adulto, otras publicaciones relacionan los LC-PUFA como factores exógenos para la prevención de la degeneración macular y la demencia. En primer lugar, cabe mencionar la excelente revisión de este tema efectuada por Johnson y Schaefer<sup>25</sup> realizada en 2006. Desde el comienzo de la década de los noventa, se han realizado publicaciones respecto a la disminución de DHA cerebral en los sujetos con Alzheimer<sup>26</sup>, lo que amplía el abanico fisiopatológico de esta enfermedad, previamente centrado en la presencia del genotipo de apolipoproteína E4 y la elevación de homocisteína. A partir del año 2000, nuevos estudios sobre los LC-PUFA, efectuados en este tipo de pacientes, mostraron la misma disminución de DHA en fracciones lipídicas plasmáticas<sup>27</sup> o de membrana eritrocitaria<sup>28</sup>. El Étude Viellissement Artériel (EVA)<sup>18</sup>, realizado en Francia, demostró que un bajo contenido omega 3 o un alto contenido omega 6 en la membrana de los hematíes se asociaba con un mayor riesgo de pérdida cognitiva a los 60 y 70 años de edad. Otros estudios epidemiológicos<sup>29,30</sup> han confirmado la relación entre la ingesta de LC-PUFA omega 3 y el efecto preventivo sobre la demencia.

También se han realizado algunos estudios de intervención, que utilizan 640-800 mg/día de un aceite con alto contenido en DHA (un 15% de DHA y un 3% de EPA), con mejoría en la escala de demencia en 18 de 30 pacientes<sup>31</sup>. En otro estudio que utiliza 1,5 g/día de DHA en 40 pacientes se observa una

disminución de la conducta agresiva a los 6 meses de tratamiento<sup>32</sup>.

Con los estudios realizados hasta ahora, puede ya especularse que el consumo de LC-PUFA omega 3 desde la infancia es un factor preventivo exógeno para el desarrollo de demencia en el adulto. Sin embargo, esta línea de investigación permanece abierta y son necesarios nuevos estudios al respecto.

### **Degeneración macular y retinitis pigmentosa**

La gran prevalencia de degeneración macular (en el 30% de la población a partir de los 75 años), así como la dificultad para su tratamiento una vez instaurada, han dado lugar a que los estudios de prevención se estén centrando en los factores ambientales modificables. Distintos nutrientes parecen desempeñar un papel preventivo: vitaminas antioxidantes (C, E, betacaroteno), micronutrientes, como cinc y cobre, y LC-PUFA omega 3, especialmente el DHA por un mecanismo doble, es decir, su conocido papel en la función retiniana y su efecto antiaterogénico.

El conjunto de los distintos estudios epidemiológicos sobre el papel protector del DHA o aceite de pescado, en la llamada degeneración macular dependiente de la edad, apunta hacia la presencia de un papel preventivo, pero no tan contundente como el demostrado para el caso de la demencia. Un estudio<sup>33</sup> realizado en 349 sujetos con degeneración macular y 504 controles demostró que la ingesta elevada de ácido linoleico (ácido graso esencial y con mayor presencia en la dieta de la familia omega 6) se correlacionaba con una mayor frecuencia de degeneración macular. Contrariamente, la ingesta de LC-PUFA omega 3 lo hacía con menor frecuencia. Un dato de gran interés señalado en este estudio es que si los altos consumidores de ácido linoleico se estratificaban en muy altos consumidores y no muy altos consumidores (punto de corte de 5,6 g/día), se perdía el efecto protector de los LC-PUFA omega 3 en los primeros, lo que implica la conocida competencia metabólica entre ambas familias de ácidos grasos. Otro estudio<sup>34</sup> realizado sobre 72.489 sujetos (Nurse Health Study and the Health Professional Study) mostró que la ingesta de 4 raciones de pescado semanales se asociaba con una disminución del 35% del riesgo de degeneración macular. Por el contrario, los hallazgos del Blue Mountains Eye Study<sup>35</sup>, realizado en 3.654 sujetos, mostraban que el efecto protector se conseguía a partir de dosis de pescado relativamente bajas (1-3 veces al mes), sin que su incremento demostrara mejores resultados preventivos.

Respecto a la retinitis pigmentosa, una revisión reciente<sup>36</sup> de diversos estudios describe una tendencia hacia el efecto protector de los LC-PUFA omega 3.

Podríamos concluir diciendo que los efectos protectores de los LC-PUFA parecen más evidentes en la profilaxis de la demencia que en la degeneración macular, pero en ambos casos son necesarios más estudios aleatorizados de intervención.

La dosis preventiva orientativa podría ser la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>37</sup>, del 1-2% de las calorías en forma de LC-PUFA omega 3.

### **LC-PUFA y disfunción neurológica**

En los últimos años ha ido incrementándose el interés de los LC-PUFA, específicamente los omega 3, en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, y hay varios estudios recientes de revisión<sup>38-41</sup>. A través de estudios de experimentación animal, tanto en ratas como en primates, parece mostrarse que el estatus nutricional de DHA durante la gestación y la lactancia resulta un modulador de la salud mental del niño y del adulto. Las carencias de DHA durante este periodo de la vida pueden propiciar trastornos neuropsiquiátricos, como el síndrome de déficit de atención e hiperactividad, la depresión, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Por ello, el DHA puede ser un importante coadyuvante terapéutico, lo que centrará parte de la investigación futura en la fisiopatología y el tratamiento de estos procesos.

### **Síndrome de déficit de atención**

Es necesario recordar que el déficit nutricional de LC-PUFA omega 6, según su intensidad y duración, puede generar ciertos síntomas clínicos: retraso de crecimiento, pelo y piel seca, sed, polidipsia y poliuria<sup>42,43</sup>. El déficit de LC-PUFA omega 3 puede generar, en ratas y monos<sup>44,45</sup>, trastornos de conducta y disfunción neurológica.

Los primeros estudios<sup>46,47</sup> realizados en niños con síndrome de déficit de atención (SDA) mostraban unos valores menores de LC-PUFA omega 6 y omega 3 en el plasma y la membrana eritrocitaria con respecto a la población control. Entre estos niños, existía un subgrupo de pacientes con ciertos síntomas de déficit de LC-PUFA (pelo seco, sed, poliuria) y otros que no los presentaban. En este subgrupo no se encontraron diferencias respecto a LC-PUFA con la población control. Cabría, pues, considerar la inversión de los mecanismos fisiopatológicos: 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 omega 3).

En todo caso, el papel del déficit de LC-PUFA en el SDA se ha razonado en función de tres posibilidades<sup>48</sup>: déficit de ingesta, déficit de síntesis endógena y exceso de catabolización. Un dato epidemiológico de interés es que los niños lactados al pecho desarrollan con menor frecuencia SDA<sup>33</sup>. Podría, pues considerarse que un déficit moderado y mantenido de ciertos LC-PUFA, como el DHA, daría lugar a una tendencia al presentar este síndrome. Los resultados de los estudios de intervención con precursores de LC-PUFA omega 6 para corregir el síndrome han sido decepcionantes<sup>49,50</sup>.

Otros estudios más recientes muestran de nuevo alteraciones en el perfil de ácidos grasos de la membrana eritrocitaria, con un descenso significativo de los ácidos nervónico, linoleico, araquidónico y docosahexaenoico respecto a la población control<sup>51</sup>. Un estudio de intervención durante 3 meses con 3,6 g/día de DHA y 0,84 g/día de EPA, en escolares de 9-12 años de edad, redujo la agresividad sólo en el grupo de niñas<sup>52</sup>. Otro reciente estudio piloto<sup>53</sup>, realizado en tan sólo 9 pacientes con SDA, muestra que altas dosis de EPA y DHA (16,2 g/día), capaces de disminuir la ratio AA/EPA a menos de 3, resultan efica-

ces a las 8 semanas de tratamiento (mejoría de la conducta y de la hiperactividad).

Por tanto, son 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.

### **LC-PUFA, depresión y trastorno bipolar**

#### **Depresión y depresión posparto**

Determinados trabajos encuentran alteraciones estructurales en este tipo de pacientes. Destaca una reciente publicación de McNamara et al.<sup>54</sup>, en la que estudios necrópsicos muestran un déficit selectivo de LC-PUFA omega 3 en el córtex orbitofrontal. También se han obtenido hallazgos bioquímicos similares en el plasma de enfermos con depresión y trastornos del sueño<sup>55</sup>.

Un estudio epidemiológico<sup>56</sup> realizado en pacientes con trastornos del humor (equivalente depresivo) concluye que el déficit de LC-PUFA omega 3 es un factor ambiental modificable de esta patología.

En la etapa infantil existe un estudio de intervención<sup>57</sup> sobre la depresión que utiliza 400 mg/día de EPA y 200 mg/día de DHA durante 16 semanas, con lo que se logra un descenso en las escalas de depresión CDRS, CDI (Inventario de Depresión Infantil) y CGI (Impresión Clínica Global).

Un metaanálisis<sup>58</sup> de los estudios de intervención con PUFA en la depresión a distintas edades, publicado en 2006, señala que, aunque los resultados son esperanzadores, se precisan más estudios para especificar las dosis y el tiempo de tratamiento idóneos.

Respecto a la depresión posparto, cabe destacar un estudio holandés<sup>59</sup> que muestra que las mujeres que desarrollan este síndrome tienen menores niveles de DHA en el periodo posgestacional que las que no lo desarrollan. Un estudio más reciente<sup>60</sup> implica también este ácido graso en el síndrome depresivo posparto. En este sentido, se podrían relacionar nuestros hallazgos<sup>61,62</sup> de una disminución de DHA y AA durante la gestación, debido a las altas demandas fetales.

#### **Trastorno bipolar**

Al igual que en la depresión, se dispone de datos de estudios estructurales (estatus de LC-PUFA en los pacientes respecto a los controles) y de intervención. Respecto a los primeros, destacamos uno<sup>63</sup> en el que se describen deficiencias tanto de DHA como de AA en los fosfolípidos de las membranas eritrocitarias de pacientes con trastorno bipolar. Los estudios de intervención son aún escasos como monoterapia. Un estudio realizado en pacientes pediátricos<sup>64</sup> muestra una leve mejoría en el trastorno bipolar en fase maniaca administrando en monoterapia LC-PUFA omega 3: sólo el 35% de los pacientes mejora la puntuación de YMRS (escala para valorar la fase maniaca en jóvenes).

Un artículo de revisión sobre este tema<sup>65</sup> concluye que la monoterapia sólo se recomienda en situaciones especiales,

como en el grupo de pacientes que rechaza voluntariamente el tratamiento psicotrópico convencional.

### **LC-PUFA y esquizofrenia**

Los estudios estructurales iniciales realizados en la membrana del hematíe apuntaban un déficit tanto de AA como DHA en pacientes con esquizofrenia. Algún estudio<sup>66</sup> encontraba además un incremento de las formas oxidadas de estos ácidos grasos, proponiendo un trastorno catabólico de éstos que formaría parte de la base etiológica de la esquizofrenia. En otro estudio aislado<sup>67</sup>, los hallazgos del decremento de LC-PUFA se ponen de manifiesto para el DHA y no para el AA. Un trabajo<sup>68</sup> que utiliza controles para tratar de evitar todos los factores de confusión (edad, sexo, dieta, influencia hormonal) también encuentra un menor nivel de DHA en la membrana eritrocitaria relacionado con un déficit asociado de DPA. Un nuevo estudio aislado<sup>69</sup> (en el que también se pretenden evitar los factores de confusión dietéticos y de manejo de psicotrópicos) obtiene hallazgos dispares sin alteraciones en el AA, con descenso del ácido adrenico y un incremento de DHA en los pacientes, por lo que se concluye que la alteración de los LC-PUFA en la esquizofrenia es más un epifenómeno que un proceso con base etiológica. Sin embargo, un estudio *post mortem* muy reciente<sup>70</sup>, efectuado en la corteza orbitofrontal de estos pacientes, muestra un déficit combinado de DHA y AA, que es más acusado en las formas tratadas de la enfermedad (sin utilización de psicotrópicos). Estos datos sugieren claramente de nuevo una implicación del metabolismo de los LC-PUFA en la esquizofrenia.

En un estudio mixto<sup>71</sup> (estructural y de intervención) se comprueba el déficit eritrocitario de DHA y AA, para luego suplementar con LC-PUFA omega 3 y observar la mejoría de ciertos síntomas, especialmente de la discinesia tardía. Otro estudio de intervención<sup>72</sup> con LC-PUFA omega 3 en estos pacientes compara en una primera fase los efectos de EPA, DHA y placebo, comprobándose la mayor eficacia de EPA para disminuir una puntuación sobre una escala de síntomas (PANSS). En una segunda fase se estudió la eficacia de EPA frente a placebo. En el grupo de EPA el 40% de los pacientes pudo dejar la medicación, y ninguno en el grupo placebo. La puntuación de la escala sintomática PANSS disminuyó solamente en el grupo tratado con EPA.

Un estudio muy relacionado con esta revisión<sup>73</sup> indica la importancia de la nutrición infantil en la prevención de la salud mental del propio niño y del adulto. La hipótesis es si la lactancia materna (que contiene, entre otros nutrientes, LC-PUFA) puede prevenir la esquizofrenia. Los hallazgos del estudio, realizado en 113 pacientes, sugieren que no resulta protectora pero retarda claramente la aparición de los síntomas.

## **Hierro y salud mental**

El hierro es probablemente el segundo nutriente (después de los LC-PUFA) más importante para preservar la salud mental

del niño y del adulto. Los mecanismos fisiopatológicos entre ambos están de alguna manera entrelazados, puesto que las desaturasas necesarias para la síntesis endógena de LC-PUFA son enzimas dependientes del hierro<sup>74</sup>.

Al igual que sucede con los LC-PUFA, la importancia de la relación entre hierro y salud mental depende de que la carencia tenga lugar en los denominados «periodos críticos del neurodesarrollo», durante los cuales las posibilidades de proyectar los fenómenos patológicos a épocas posteriores de la vida son muy importantes. En este sentido, los trastornos secundarios descritos estarían ligados a: a) hipomielinización con disminución de la velocidad de conducción nerviosa; b) alteración de la organización de los sistemas neurotransmisores (dopamina y serotonina), cuya síntesis tiene lugar mediante enzimas dependientes del hierro; c) arborización dendrítica del hipocampo, y d) síntesis endógena de LC-PUFA<sup>75,76</sup>.

Los estudios epidemiológicos de intervención nutricional con hierro, o con hierro y otros micronutrientes, se han centrado sobre todo en sus consecuencias sobre las enfermedades más prevalentes en la infancia. Así, un estudio realizado en Nepal<sup>77</sup> demuestra un efecto protector sobre la diarrea y no sobre el riesgo de muerte en general, y otro ensayo llevado a cabo en el mismo país no muestra ninguna reducción ni de la mortalidad general ni de la pérdida fetal<sup>78</sup>. Un reciente estudio efectuado en la India<sup>79</sup>, sobre la suplementación con hierro, cinc y ácido fólico en niños pequeños, tampoco muestra ninguna capacidad de estas medidas para reducir la morbilidad.

Una interesante revisión sobre el estado del hierro y la función neurológica apunta que el déficit férrico en las etapas preescolar y escolar puede tener consecuencias en la función neurológica reversibles con el tratamiento<sup>80</sup>, mientras que las carencias intrauterinas o en el lactante pequeño no lo son. De ahí puede deducirse la gran importancia de la disponibilidad adecuada de hierro en las etapas fetal y del lactante.

## **Ácido fólico y salud mental**

Son ya clásicos los estudios que correlacionan el déficit de folato materno y los trastornos del tubo neural, de modo que su suplementación periconcepcional se ha mostrado efectiva para reducir el riesgo de estos trastornos<sup>81,82</sup>.

Los errores congénitos del metabolismo del folato cursan con retraso mental<sup>83</sup>, aunque los mecanismos fisiopatológicos no han sido descifrados<sup>84</sup> ni tampoco su defecto de absorción intestinal<sup>85</sup>. Recientemente, un estudio del estatus del folato materno en la segunda mitad de la gestación no se ha correlacionado con el desarrollo mental y psicomotor del niño a los 5 años<sup>86</sup>.

Algunos estudios han mostrado que existe un déficit de folato en la esquizofrenia y un aumento de este trastorno mental en homocigotos con déficit de metileno-tetrahidrofolato reducida 677C-T<sup>87</sup>.

## Colesterol y salud mental

La importancia del colesterol como nutriente para la salud mental está de alguna manera infravalorada por la gran «facilidad» para su síntesis endógena en diversos órganos o tejidos, como el hígado, el intestino y el propio cerebro, a partir de una molécula sencilla, disponible y abundante, como la acetil-CoA. Además, la síntesis de colesterol endógeno se activa cuando la dieta es pobre en esta sustancia. Sin embargo, y como ejemplo de su importancia, cuando la síntesis endógena fracasa, como en las mutaciones que originan el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, surgen graves problemas del neurodesarrollo que se acompañan de malformaciones.

Otro aspecto de interés nutricional es su presencia en la leche materna, lo que ha inducido a algunos fabricantes a introducirlo en las fórmulas para la lactancia artificial, aunque más con el objetivo de conseguir similitudes en el perfil lipídico<sup>87</sup>. Otros autores han comprobado que la ingesta temprana de colesterol en forma de leche materna o fórmula suplementada afecta a la síntesis endógena del colesterol (niveles más elevados que en fórmula sin colesterol hasta por lo menos el cuarto mes), pero este efecto no se proyecta más allá del 18 mes de vida<sup>89</sup>.

Un interesante estudio<sup>90</sup> demuestra que una dieta propuesta para la prevención de la enfermedad cardiovascular, baja en grasa saturada y en colesterol desde el séptimo mes de vida, no afecta al neurodesarrollo a los 5 años de vida. Sin embargo, esto no descarta que la ingesta en épocas muy tempranas, anteriores al séptimo mes de vida, sí pueda hacerlo.

Un estudio epidemiológico<sup>91</sup> correlaciona los niveles bajos de colesterol en la etapa escolar y en adolescentes con bajo rendimiento y mayor fracaso escolar.

Una última cuestión de interés es la posibilidad de que el colesterol sirva de sustrato en la síntesis de los llamados neuroesteroides, cuyas importantes funciones sobre los neurotransmisores y su posible aplicabilidad en neuropsiquiatría están siendo muy relevantes<sup>92</sup>.

## Gangliósidos y salud mental

Los gangliósidos son moléculas compuestas de una parte hidrofóbica (ceramida: núcleo de esfingosina más un ácido graso) y otra hidrofílica, formada por una cadena de monosacáridos con uno o varios restos de ácido siálico (n-acetilneuramínico [NANA]). Estos compuestos forman parte de la composición del sistema nervioso central y están presentes en la leche humana.

Los gangliósidos de la leche humana y la leche de vaca difieren en la composición de los ácidos grasos presentes en la ceramida<sup>93</sup>. En los seres humanos el principal gangliósido en el calostro es el GD3, y en la leche madura el GM3 (aunque también contiene GM1). Su papel fisiopatológico más estudiado, tanto en la propia leche humana como en su adición a la fór-

mula artificial, es la disminución de *Escherichia coli* en la flora fecal mediante un mecanismo no bien conocido<sup>94,95</sup>.

Respecto a la relación nutrición-salud mental, merecen destacarse tres estudios de esta última década. Uno japonés, de experimentación animal con ratas, muestra que la esfingomielina presente en la leche humana podría desempeñar un papel importante en la mielinización del sistema nervioso central<sup>96</sup>. Otros dos estudios de Clandinin et al., también de experimentación animal en ratas, muestran que la absorción intestinal es eficaz y los gangliósidos se distribuyen por las membranas, especialmente en el enterocito y el cerebro<sup>97</sup>. El segundo muestra que su suplementación, combinada con la de LC-PUFA, induce cambios en el perfil fosfolipídico de la retina que tendrían relación con la maduración de los fotorreceptores. ■

## Bibliografía

1. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift Valley lake fish and sellfish provided brain-specific nutrition for early homo. *Br J Nutr.* 1998; 79: 3-21.
2. Crawford MA, Blom M, Broadhurst CL, Schmidt CL, Cunnane SC, Galli C, et al. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids.* 1999; 34: 39S-47S.
3. 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: 107-118.
4. Marszalek JR, Lodish HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins and neural function. *Ann Rev Cell Develop Biol.* 2005; 21: 633-657.
5. 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.
6. 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: 407-414.
7. García-Calatayud S, Redondo C, Martín E, Ruiz JI, García-Fuentes M, Sanjurjo P. Brain DHA status and learning in young rats deficiency and supplementation during lactation. *Pediatric Res.* 2005; 57: 719-723.
8. 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: 28S-34S.
9. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Touwen BCL, Boersma ER. Neurological differences between 9 year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. *Lancet.* 1994; 344: 1.319-1.322.
10. Anderson JW, Jhnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 525-535.
11. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinish JM. The association between duration of breastfeeding an adult intelligence. *JAMA.* 2002; 287: 2.365-2.371.
12. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *PNAS.* 2007; 1-6.

13. Simmer K, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infant (update of Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2: CD000375). *Cochrane Data Base Syst Rev.* 2004; CD000375.
14. Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant born a term (update of Cochrane Syst Rev. 2000; 2: CD000376). *Cochrane Data Base Syst Rev.* 2001; CD000376.
15. Cheatham CI, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 Supl: 1.458-1.466.
16. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, et al. Visual, cognitive and language assessment at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics.* 2003; 112: 177-183.
17. Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keffe CJ. Higher maternal docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-sate patterning. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 608-613.
18. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad ED, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003; 111: 9-44.
19. Whalley LJ, Fox HC, Whale KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1.650-1.657.
20. Morale SE, Hoffman DR, Castañeda YS, Wheaton DH, Burns RA, Birch EE. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Human Development.* 2005; 81: 197-203.
21. Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman R. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty-acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 871-879.
22. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breast fed term infants. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 125-132.
23. Bouwstra H, Dijck-Brouwer J, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, et al. Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatric Res.* 2006; 60: 334-339.
24. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Weathon D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Human Develop.* 2007.
25. Jonson EJ, Schaefer EJ. Potential role of dietary n-3 fatty acids in the prevention of dementia and macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 Supl: 1.494-1.498.
26. Sodeberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids.* 1991; 26: 421-425.
27. Conquer JA, Tierny MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer disease, other types of dementia and cognitive impairment. *Lipids.* 2000; 35: 1.305-1.312.
28. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes: the EVA Study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 803-808.
29. Kalmijn S, Van Bostel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004; 62: 275-280.
30. Morris MC, Evans DA, Bienios JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 940-946.
31. Suzuki H, Morikawa Y, Takahashi H. Effect of DHA oil supplementation on intelligence and visual acuity in the elderly. En: Hamazaki T, Okuyama H, eds. *Fatty acids and lipids: new findings.* World Rev Nutr Diet. 2001; 88: 68-71.
32. Hamasaki T, Thienprasert A, Kheorichai K, Samuhaseneetoo S, Nagasawa T, Watanabe S. Effect of docosahexaenoic acid in aggression in elderly Thai subjects: a placebo controlled double blind study. *Nutr Neurosci.* 2002; 37-41.
33. Eye Disease Case-Control Study Group (EDCCSG). Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 104-109.
34. Cho E, Hung S, Willet WC. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 209-218.
35. Smith W, Mitchell P, Leedor SR. Dietary fish and fish intake and age related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 401-404.
36. Hodge WG, Barnes D, Schachter HM, Pan YI, Lowcock EC, Zhang L, et al. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing of slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review. *Can J Ophthalmol.* 2006; 41: 481-490.
37. Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *American Heart Association Nutrition Committee. Circulation.* 2002; 106: 2.747-2.757.
38. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs.* 2005; 65: 1.051-1.059.
39. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids.* 2006; 75: 329-349.
40. Freeman MP, Hibbein JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2007; 67: 1.954-1.967.
41. Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Di Muzio V, Michelacci F, et al. Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21: 319-336.
42. Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acid essential in nutrition. *J Biol Chem.* 1930; 86: 587-621.
43. 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: 565-576.
44. 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: 203-208.
45. 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: 231-239.
46. Mitchel EA, Aman MG, Turbota SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acids levels in hyperactive children. *Clin Pediatr.* 1987; 26: 406-411.
47. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62: 761-768.

48. 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 Supl: 327-330.
49. 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.
50. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Conrath SB, Tobin K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to d-amphetamine. *Biol Psychiatry.* 1989; 25: 222-228.
51. 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.
52. Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Terasawa K, Watanabe S, et al. The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Nutr Biochem.* 2005; 16: 163-171.
53. 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. *Nutr J.* 2007; 6: 16.
54. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, et al. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the post-mortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 17-24.
55. Irmish G, Schläpke D, Gierow W, Herpertz S, Richter J. Fatty acids and sleep in depressed inpatients. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids.* 2007; 76: 1-7.
56. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 969-978.
57. Nemets H, Nemets B, Alter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 1.098-1.100.
58. Osher Y, Belmaker RH, Nemets B. Clinical trials of PUFAs in depression: state of the art. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7: 223-230.
59. Otto SJ de Groot RH, Honstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 69: 237-243.
60. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1.452S-1.457S.
61. Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Alonso M, Rodríguez-Alarcón J, Perteagudo L. Cross-sectional study of percentual changes in total plasmatic fatty acids during pregnancy. *Horm Metab Res.* 1993; 25: 590-592.
62. Matorras R, Ruiz JI, Perteagudo L, Barbazan MJ, Vallodid A, Sanjurjo P. Longitudinal study of fatty acids in plasma erythrocyte phospholipids during pregnancy. *J Perinat Med.* 2001; 29: 293-297.
63. Chiu CC, Huang SY, Su KP, Lu ML, Huang MC, Chen CC, et al. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 99-103.
64. Wozniak J, Biederman J, Mick E, Waxmonsky J, Hantsoo L, Best C, et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 440-447.
65. Marangell LB, Suppet T, Setter TA, Dennehy EB, Zboyan H, Kertz B, et al. Omega-3 fatty acids in bipolar disorders: clinical and research considerations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75: 315-321.
66. Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, Horrobin D, Reynolds G. Depleted red cell membrana essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 1995; 29: 227-232.
67. Mahadik SP, Mukherjee S, Horrobin DF, Jenkins K, Correnti EE, Scheffer RE. Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: comparison with bipolar patients and normal subjects. *Psychiatry Res.* 1996; 63: 133-142.
68. Assies J, Lieverse R, Vreken P, wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentanoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry.* 2001; 49: 510-522.
69. Peet M, Shah S, Selvam K, Ramchand CN. Polyunsaturated fatty acids levels in red cell membranes of unmedicated schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry.* 2004; 5: 92-99.
70. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Hahn CG, Richtand NM, et al. Abnormalities in the fatty acid composition of the post-mortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr Res.* 2007; 91: 37-50.
71. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Fatty Acids.* 1996; 55: 71-75.
72. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Sah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentanoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49: 243-251.
73. Amore M, Balista C, McCreadie RG, Cimmino C, Pisan F, Bevilacqua G, et al. Can breast-feeding protect against schizophrenia? Case-control study. *Biol Neonate.* 2003; 83: 97-101.
74. Su HM, Bernardo M, Mirmiran XH, Ma TN, Corso PW, Nathanielsz JT, et al. Bioequivalence of dietary alpha-linolenic and docosahexanoic acids as possible sources of docosahexanoic acid accretion in brain and associated organs of neonatal baboons. *Pediatr Res.* 1999; 45: 87-93.
75. Georgieff MK, Innis SM. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res.* 2005; 57: 99-103.
76. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr.* 2007; 137: 524S-530S.
77. Tielsch JM, Khattry SK, Stoltzfus RJ, Katz K, Leclercq SC, Adhikari R, et al. Effect of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on preschool child mortality in southern Nepal: community-based, cluster-randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 144-152.
78. Christian P, West KP, Khattry SK, Leclercq SC, Pradhan EK, Katz J, et al. Effects of maternal micronutrient supplementation on fetal loss and infant mortality: a cluster-randomized trial in Nepal. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1.194-1.202.
79. Bhandari N, Taneja S, Mazumder S, Bahi R, Fontaine O, Bhan MK; Zins Study Group. Adding zinc to supplemental iron and folic acid does not affect mortality and severe morbidity in young children. *J Nutr.* 2007; 137: 112-117.
80. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr.* 2003; 23: 41-58.
81. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991; 338: 131-137.
82. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1.832-1.835.

83. Arakawa T, Tamura T, Higashi T. Formiminotranferase deficiency syndrome associated with megaloblastic anemia responsive to pyridoxine or folic acid. *Tohoku J Exp Med.* 1968; 94: 3-16.
84. Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8.<sup>a</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 3.897-3.933.
85. Lanzkovsky P, Erlandson ME, Bezan AI. Isolated defect of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcification. *Blood.* 1969; 34: 452-465.
86. Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR, Johnston KE, Ramey SL, Nelson KG. Folate status of mothers during pregnancy and mental psychomotor development of their children at five years of life. *Pediatrics.* 2005; 116: 703-708.
87. Muskiet FAJ, Kemperman RFJ. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease. *J Nutr Biochem.* 2006; 17: 717-727.
88. Decsi T, Fekete M, Koletzko B. Plasma lipid and apolipoprotein concentrations in full term infants fed formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 397-400.
89. Demmers TA, Jones PJ, Wang Y, Drug S, Creutzinger V, Heubi JE. Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age. *Pediatrics.* 2005; 115: 1.594-1.601.
90. Rask-Nissilä L, Jokinen E, Terho P, Tammi A, et al. Neurological development of 5 year-old children receiving a low-saturated fat, low-cholesterol diet since infancy. *JAMA.* 2000; 284: 993-1.000.
91. Zhang J, Muldoon MF, McKeown RE, Cuffe SP. Association of serum cholesterol and history of school suspension among school-age children and adolescents in the United States. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 691-699.
92. Strous RD, Mallan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 155-169.
93. Bode L, Beermann C, Mank M, Kohn G, Boehm G. Human and bovine milk gangliosides differ in their fatty acid composition. *J Nutr.* 2004; 134: 3.016-3.020.
94. Rueda R, Maldonado J, Carbona E, Gil A. Neonatal dietary gangliosides. *Early Human Develop.* 1998; 53: 135S-147S.
95. Rueda R, Sabatel JL, Maldonado J, Molina-Font JA, Gil A. Addition of gangliosides to adapted milk formula modifies levels of fecal *Escherichia coli* in preterm newborn infants. *J Pediatr.* 1998; 133: 90-94.
96. Oxida K, Shimizu T, Takase M, Tamura Y, Shimiku T, Yamashiro Y. Effects of dietary shingomyelin on central nervous system myelination in developing rats. *Pediatric Res.* 2003; 53: 589-593.
97. Park EJ, Suh M, Ramanujan K, Steiner K, Begg D, Clandinin MT. Diet-induced changes in membrane gangliosides in rat intestinal mucosa, plasma and brain. *JPGN.* 2005; 40: 487-495.