



ORIGINAL

Cociente omega-6/omega-3 y cognición en niños con epilepsia

Karima Abdelfattah Bahagat^a, Marwa Elhady^{a,*}, Ali Abdel Aziz^b, Eman R. Youness^c y Elzarif Zakzok^a

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Al-Azhar, El Cairo, Egipto

^b Departamento de Salud Infantil, Centro de Investigación Nacional, Guiza, Egipto

^c Bioquímica Médica, Centro de Investigación Nacional, Guiza, Egipto

Recibido el 22 de mayo de 2018; aceptado el 24 de julio de 2018

Disponible en Internet el 16 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Omega-3;
Omega-6;
Cognición;
Epilepsia idiopática;
Infancia

Resumen

Introducción: El deterioro cognitivo es una consecuencia común de la epilepsia en niños. El objetivo del estudio fue evaluar el cociente de los niveles de ácidos grasos omega-6 y omega-3 y su impacto en el funcionamiento cognitivo de niños con epilepsia idiopática.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles en 30 niños con epilepsia idiopática y 20 niños sanos. Se midieron los niveles plasmáticos de ácido alfa-linolénico (omega-3) y de ácido linoleico (omega-6) mediante cromatografía de gases. El funcionamiento cognitivo se evaluó mediante la versión en árabe de la cuarta edición de la escala de Stanford-Binet y la onda P300 en potenciales relacionados con eventos. Todos los participantes tenían un cociente intelectual superior a 70.

Resultados: Los niños con epilepsia tenían niveles más bajos de omega-3 y más altos de omega 6 y un cociente omega-6/omega-3 anormal en comparación con los niños sanos. Se observó que el nivel plasmático de omega-3 se correlacionaba positivamente y el nivel de omega-6 negativamente, ambos de manera significativa, con las puntuaciones del funcionamiento cognitivo y la latencia de la onda P300 en niños con epilepsia.

Conclusión: Los niños con epilepsia tienen un cociente alterado de los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-6 y omega-3 que se asocia al deterioro cognitivo en este grupo.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Marwaelhady93@yahoo.com, marwaelhady@azhar.edu.eg (M. Elhady).

KEYWORDS

Omega-3;
Omega-6;
Cognition;
Idiopathic epilepsy;
Children

Omega-6/omega-3 ratio and cognition in children with epilepsy**Abstract**

Introduction: Cognitive impairment is a common consequence of epilepsy in children. This study aimed to assess the ratio of omega-6 to omega-3 fatty acid levels and its impact on cognitive function in children with idiopathic epilepsy.

Patients and methods: We performed a case-control study in 30 children with idiopathic epilepsy and 20 healthy children. We measured levels of alpha-linolenic acid (omega-3) and linoleic acid (omega-6) by means of gas-liquid chromatography. We assessed cognitive function with the Arabic version of the fourth edition of the Stanford-Binet test and the P300 component of event-related potentials. All children had an intelligent quotient greater than 70.

Results: Children with epilepsy had lower levels of omega-3 and higher levels of omega-6 fatty acids and an abnormal omega-6/omega-3 ratio compared to non-epileptic children. We found a significant positive correlation of serum omega-3 levels and a significant negative correlation of serum omega-6 levels with cognitive function scores and P300 latency in children with epilepsy.

Conclusion: Children with epilepsy have abnormal ratios of omega-6 to omega-3 fatty acid serum levels, which is associated with impaired cognitive function in these children.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico heterogéneo caracterizado por una predisposición sostenida a padecer crisis en ausencia de un desencadenante¹. El deterioro cognitivo es una consecuencia común de la epilepsia en niños. Se ha descrito que hasta un 40% de niños con epilepsia presentan trastornos cognitivos². El proceso continuo de la epileptogénesis puede producir daño cerebral irreversible, especialmente en cerebros aún en desarrollo, incluso si la epilepsia está controlada, dando lugar a déficits cognitivos e intelectuales permanentes. Pese a tener un cociente intelectual en el rango normal, el 25% de los niños con epilepsia tienen déficits cognitivos sutiles, en muchos casos infradiagnosticados. Los déficits cognitivos pueden tener un impacto negativo en la evolución social y académica del niño. La identificación temprana de factores de riesgo modificables y una intervención apropiada son necesarias para prevenir el deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida de estos pacientes³.

El efecto de la nutrición en la función neurológica y la salud cerebral es un área de gran interés, especialmente con respecto a los ácidos grasos de la serie omega. El campo de la neurociencia nutricional está creciendo a gran velocidad, y la evidencia emergente sugiere que la suplementación con omega-3 tiene efectos beneficiosos en muchos trastornos neuropsiquiátricos. El ácido linoleico (omega-6) y el ácido alfa-linolénico (omega-3) son ácidos grasos esenciales que deberían obtenerse mediante la dieta. Son precursores de los ácidos araquidónico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico, importantes para el desarrollo y la función cerebrales⁴.

Los ácidos grasos omega-3 son esenciales para mantener la integridad celular neuronal, en la diferenciación celular y en la neurogénesis del cerebro en desarrollo. Se requiere una aportación adecuada de ácidos grasos omega-3 para

el buen funcionamiento neurológico, incluyendo la plasticidad cerebral y la transmisión sináptica⁵. Lo que importa no es solo la disponibilidad de los ácidos grasos, sino su equilibrio adecuado en la dieta. Idealmente, el cociente de ácidos grasos omega-6:omega-3 (cociente n6:n3) no debería exceder 4:1. La mayoría de las dietas modernas contienen cantidades excesivas de ácidos grasos saturados y omega-6, y cantidades insuficientes de ácidos grasos omega-3. Hay una preocupación creciente sobre las posibles repercusiones negativas del aporte inadecuado de omega-3 en la dieta moderna sobre la función cognitiva y la atención⁶. Estudios experimentales en animales han demostrado que la suplementación equilibrada con ácidos grasos omega-3 y omega-6 puede ser efectiva para mejorar el aprendizaje, incrementar el umbral del dolor y mejorar la calidad del sueño y la termorregulación⁷. El desequilibrio de estos ácidos grasos en el cerebro se ha asociado a varios trastornos neurológicos y psiquiátricos⁸. En consecuencia, la dieta equilibrada está emergiendo como una posible estrategia no invasiva y efectiva en el manejo de trastornos neurológicos y cognitivos⁹. No obstante, los datos sobre la asociación entre el cociente n6:n3 y la función cognitiva en niños con epilepsia son escasos.

En nuestro estudio evaluamos el cociente de los niveles séricos de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en niños con epilepsia y su impacto en la función cognitiva.

Pacientes y métodos

Estudio unicéntrico en un grupo de 30 niños con epilepsia idiopática y un grupo de 20 controles sanos emparejados por edad y sexo. Se reclutó a los niños con epilepsia a través de la clínica de neuropediatría y a los controles de entre los pacientes que visitaron la clínica de pediatría ambulatoria del Hospital Universitario Alzahraa de la Universidad de Al-Azhar (El Cairo, Egipto) entre diciembre de 2014 y enero

de 2016. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Al-Azhar y se llevó a cabo tras obtener el consentimiento informado de los padres o tutores de los participantes.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: diagnóstico confirmado de epilepsia idiopática y edad entre 5 y 15 años. El grupo de control lo conformaron 20 niños emparejados con el grupo de epilepsia por edad, sexo, nivel educativo de los padres y los pacientes, dieta y nivel socioeconómico. Todos los participantes tenían cocientes intelectuales superiores a 70, evaluados por medio de la escala de Stanford-Binet.

Se excluyeron niños con trastornos psiquiátricos, físicos o del desarrollo, discapacidad intelectual, enfermedad crónica de base (como errores congénitos del metabolismo, trastornos genéticos, endocrinos o hepáticos o déficits visuales o auditivos) o trastornos neurológicos que no fueran epilepsia. También fueron excluidos niños con obesidad o tratados con fármacos o fórmulas magistrales que pudieran afectar sus niveles de ácidos grasos.

Se recogió una historia clínica detallada de todos los participantes, incluyendo la edad al inicio de los síntomas, la frecuencia de las crisis, la medicación antiepiléptica, el rendimiento escolar, el control de las crisis en el último año, el nivel socioeconómico, la historia nutricional, de desarrollo y perinatal, y el nivel educativo de pacientes y padres. El diagnóstico de epilepsia se basó en la historia reportada por testigos fiables y se confirmó mediante electroencefalografía (EEG). Se categorizó a los pacientes de acuerdo con la clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia¹⁰.

Los pacientes recibieron evaluaciones sistémicas y neurológicas exhaustivas. Se realizaron evaluaciones psiquiátricas y de audición para descartar trastornos psiquiátricos y déficits auditivos. El cociente intelectual se midió mediante la versión en árabe de la cuarta edición de la escala de inteligencia de Stanford-Binet¹¹. Se realizaron estudios de neuroimagen en los niños con epilepsia para excluir la presencia de lesiones estructurales en el cerebro.

La función cognitiva se evaluó mediante la versión en árabe de la cuarta edición de la escala de inteligencia de Stanford-Binet, un instrumento estandarizado y validado que evalúa 4 habilidades cognitivas principales (razonamiento verbal, razonamiento visual/abstracto, memoria a corto plazo y razonamiento cuantitativo) mediante varias subescalas, además de medir el cociente intelectual. El número de subpruebas administradas depende de la edad y la capacidad de cada niño. En el estudio que nos ocupa se administraron las mismas subpruebas que conforman el núcleo de la prueba a todos los participantes. Se empleó un formato corto de la prueba, consistente en 6 subpruebas que evalúan 4 aspectos de la cognición, calculándose también la puntuación total.

Se investigó la onda P300 en potenciales relacionados con eventos (PREs) en todos los niños participantes en la unidad de neuropediatría del Hospital Universitario Alzahraa para evaluar el procesamiento cognitivo y la atención en respuesta a estímulos auditivos. Se explicó la tarea a realizar a los niños, garantizando su comprensión y el desempeño correcto de la tarea. Para asegurar que los niños se mantuviesen atentos, se les pidió que contaran el número de

estímulos infrecuentes, que se comparó con el número registrado por el sistema. La onda P300 es el pico positivo más alto tras las ondas N1, P2 y N2, y su latencia oscila entre 225 y 396 ms. La latencia representa la capacidad de discernir un estímulo infrecuente entre varios estímulos estándar. La amplitud de la onda P300 oscila entre 5 y 40 μ V. La amplitud es la distancia entre el valor más positivo y el valor más negativo de la onda, y varía en función de la improbabilidad del estímulo¹².

Nivel sérico de ácidos grasos omega

Mediante técnica aséptica, se obtuvieron muestras de 5 ml de sangre venosa de cada paciente tras un ayuno nocturno de 12 h. Las muestras se centrifugaron nada más recogerse y el suero resultante se almacenó a -80° C. Los niveles séricos de los principales ácidos grasos omega (ácido alfa-linolénico [18:3 omega-3], ácido linoleico [18:2 omega-6]) se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés).

Cada fracción estándar de ácidos grasos se disolvió en acetonitrilo y se sometió a diluciones seriadas, de las que se inyectaron 20 μ l en el sistema de HPLC. Se generó la curva estándar para cada fracción. Para cada muestra de los participantes, se homogeneizó el plasma en una mezcla de ácido acético y éter etílico al 2% (2:1 v/v). La solución resultante se filtró y centrifugó a $500 \times g$, y se evaporó el solvente de la fase orgánica bajo flujo de nitrógeno gaseoso. A continuación, el residuo seco se disolvió en 500 μ l de acetonitrilo para su inyección posterior en el sistema de HPLC¹³.

El análisis se realizó en un equipo de HPLC Agilent de la serie 1100. Los ácidos grasos se separaron en una columna de cromatografía Phenomenex de acero inoxidable con una superficie de sílice 300-390 mesh (con partículas esféricas de 10 μ m). El proceso se llevó a cabo de acuerdo con una versión modificada del método descrito por Aveldano et al.¹⁴, con una columna C18 (250 \times 4,6, tamaño de partícula 5 μ l), una fase móvil consistente en una mezcla de acetonitrilo y agua al 70/30 v/v con elución isocrática, un flujo de 1 ml/min y un detector ultravioleta a una longitud de onda de 200 nm. Se inyectó una alícuota de 20 μ l de cada fracción en el sistema.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software Statistical Package for Social Sciences, versión 21 (Chicago, EE. UU.). Hemos descrito los datos cualitativos mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos a través de la media y la desviación estándar. Las diferencias entre grupos se analizaron por medio de la prueba *t* para muestras independientes. Se estudió la correlación entre puntuaciones cognitivas, niveles séricos de ácidos grasos omega y medidas de la onda P300 mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se estableció $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Tabla 1 Comparación de características demográficas, niveles séricos de ácidos grasos omega y onda P300 de potenciales relacionados con eventos de niños con epilepsia y controles sanos

Variable	Niños con epilepsia (n = 30)	Niños sin epilepsia (n = 20)	Prueba t para muestras independientes	
	Media ± DE	Media ± DE	t	p
Características demográficas				
Edad (años)	10,83 ± 3,87	10,16 ± 4,23	1,824	0,077
Sexo (varón/mujer) (n, %)	21(70)/9(30)	9(45)/11(55)	3,125	0,074
Nivel socioeconómico (n, %)			0,693	0,405
Medio	20 (66,67)	11 (55)		
Bajo	10 (33,33)	9 (45)		
Nivel educativo niño (n, %)			0,123	0,726
Primaria	12 (40)	9 (45)		
Secundaria	18 (60)	11 (55)		
Nivel educativo padres (n, %)			0,025	0,875
Secundaria	5 (16,67)	3 (15)		
Título universitario	25 (83,33)	17 (85)		
Niveles séricos de ácidos grasos poliinsaturados				
Omega-3 (μmol/l)	246,98 ± 132,31	324,97 ± 80,93	3,010	0,003*
Omega-6 (μmol/l)	2.800,22 ± 1.299,49	1.768,64 ± 664,80	3,179	0,001*
Cociente omega-6/omega-3	14,88 ± 11,29	5,37 ± 1,53	4,713	< 0,001*
Puntuaciones de función cognitiva				
Verbal	97,73 ± 17,90	101,75 ± 14,0	0,845	0,402
Razonamiento cuantitativo	109,13 ± 18,35	112,30 ± 9,91	0,788	0,435
Procesamiento visual-espacial	103,27 ± 18,99	114,90 ± 12,08	2,647	0,011*
Memoria de trabajo	119,73 ± 20,75	139,10 ± 16,30	3,510	0,001*
CI total %	109,10 ± 18,27	120,30 ± 11,36	2,671	0,010*
Onda P300 en potenciales relacionados con eventos				
<i>Latencia P300 (ms)</i>				
Fz	318,91 ± 50,31	286,02 ± 43,06	2,395	0,021*
Cz	311,05 ± 41,47	275,77 ± 33,08	4,121	< 0,0001*
Pz	321,08 ± 38,56	284,85 ± 55,67	4,802	< 0,0001*
<i>Amplitud P300 (mv)</i>				
Fz	9,34 ± 7,24	12,6 ± 5,53	-2,238	0,016*
Cz	7,328 ± 3,412	11,745 ± 3,598	-5,452	< 0,0001*
Pz	8,532 ± 4,567	11,623 ± 3,639	-4,675	< 0,0001*

CI: cociente intelectual; DE: desviación estándar.

* Estadísticamente significativo.

Resultados

El estudio incluyó 30 niños con epilepsia (21 varones, 9 mujeres) de 5 a 15 años de edad. La edad de inicio de la epilepsia osciló entre 1 y 10 años ($3,54 \pm 1,85$ años), y el tiempo de evolución de la enfermedad, entre 6 meses y 11 años ($6,78 \pm 2,81$ años). En cuanto a la presentación clínica y los hallazgos encefalográficos, 17 pacientes (56,7%) tenían crisis generalizadas, 2 (6,7%) crisis focales, y 3 (10%) crisis focales secundariamente generalizadas, mientras que los hallazgos encefalográficos fueron normales en 8 pacientes (26,7%). El tratamiento farmacológico consistió en monoterapia con un solo fármaco antiepiléptico (carbamazepina, ácido valproico o levetiracetam) en 20 pacientes (66,7%) y politerapia con varios en 6 (20%), consiguiéndose controlar las crisis en 23 pacientes (76,7%), mientras que las crisis siguieron sin controlarse en el resto de los pacientes, a pesar de haber recibido dosis óptimas de fármacos en

politerapia (confirmada por niveles séricos de los fármacos) durante un mínimo de 6 meses. El grupo control incluyó a 9 niños y 11 niñas. Los grupos de casos y de controles fueron homogéneos en cuanto a la edad y el sexo. Los controles se emparejaron con respecto a otras variables de confusión susceptibles de afectar al cociente intelectual, tales como el nivel educativo de los padres, el nivel socioeconómico, la dieta y el nivel educativo del niño (tabla 1). Todos los participantes del estudio seguían dietas similares de alimentos tradicionales comunes.

La comparación de los datos demográficos, los niveles séricos de ácidos grasos omegas, las puntuaciones cognitivas y las medidas de la onda P300 en PREs en niños con epilepsia y en controles sanos revelaron que los niños con epilepsia tenían niveles significativamente menores de omega-3 y significativamente mayores de omega-6, déficits en el procesamiento visual y la memoria de trabajo y cocientes intelectuales significativamente

Tabla 2 Correlación entre los niveles de omega-3, niveles de omega-6 y cociente omega-6/omega-3 y puntuaciones de función cognitiva en niños con epilepsia ($n = 30$)

	Omega-3		Omega-6		Cociente omega-6/omega-3	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Verbal	0,489	0,006*	-0,348	0,060	-0,638	<0,0001*
Razonamiento cuantitativo	0,449	0,013*	-0,301	0,106	-0,593	0,0001*
Procesamiento visual-espacial	0,590	0,001*	-0,179	0,344	-0,602	<0,0001*
Memoria de trabajo	0,547	0,002*	-0,362	0,049*	-0,662	<0,0001*
CI total %	0,668	<0,001*	-0,402	0,028*	-0,807	<0,0001*

CI: cociente intelectual.

* Estadísticamente significativo.

Tabla 3 Correlación entre los niveles de omega-3, niveles de omega-6 y cociente omega-6/omega-3 y parámetros de la onda P300 en niños con epilepsia ($n = 30$)

Parámetro P300	Omega-3		Omega-6		Cociente omega-6/omega-3	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Latencia						
Fz (m)	-0,426	0,019*	0,113	0,553	0,489	0,006*
Cz (m)	-0,270	0,150	0,238	0,205	0,337	0,068
Pz (m)	-0,283	0,130	0,316	0,089	0,315	0,090
Amplitud						
Fz (μ)	-0,027	0,888	0,198	0,294	0,055	0,773
Cz (μ)	-0,180	0,341	0,260	0,165	0,274	0,142
Pz (μ)	-0,072	0,706	0,131	0,490	0,049	0,798

* Estadísticamente significativo.

menores, una latencia de la P300 significativamente mayor y una amplitud de la P300 significativamente menor en comparación con los controles (tabla 1).

Se observó que la latencia de la P300 en el córtex frontal y las puntuaciones en la escala Stanford-Binet estaban correlacionadas de manera significativa y negativa con los niveles séricos de omega-3 y de manera significativa y positiva con los niveles séricos de omega-6 (tablas 2 y 3).

No se detectó una asociación significativa entre el cociente $\omega_6:\omega_3$ y el sexo, el nivel educativo de los padres, el nivel socioeconómico, el tipo de epilepsia, el nivel de control de las crisis o el tratamiento farmacológico empleado (tabla 4).

Discusión

La epilepsia es un trastorno crónico con un impacto significativo en la función cognitiva¹⁵; no obstante, la relación entre la epilepsia y el deterioro cognitivo es compleja. El estudio que nos ocupa solo incluyó a niños con epilepsia idiopática. Se excluyó a niños con trastornos neurológicos, psicológicos o de desarrollo de base y a aquellos que estuvieran recibiendo medicación a largo plazo aparte de fármacos antiepilépticos, ya que se pretendía aislar los efectos de la epilepsia en ausencia de posibles factores de confusión que también pudiesen causar deterioro cognitivo en este grupo pediátrico.

En nuestro estudio se observó que los niños epilépticos tenían puntuaciones más bajas en el procesamiento visual, la memoria de trabajo y el cociente intelectual total en comparación con los controles sanos. Esto concuerda con el estudio de Dahab et al.¹⁶, quienes encontraron puntuaciones significativamente menores en habilidades cognitivas en niños con epilepsia en comparación con niños sin epilepsia. Sarhan et al.¹⁷ concluyeron que la epilepsia infantil se asocia a déficits cognitivos y deterioro intelectual, que son comorbilidades multifactoriales. Los niños con epilepsia exhibieron retrasos significativos en su desarrollo cognitivo, social y de la comunicación, puntuaciones inferiores en el cociente intelectual y una probabilidad mayor de presentar trastornos de atención. Barr¹⁸ observó que más de la mitad de los pacientes con epilepsia reportaron una percepción subjetiva de problemas cognitivos y de memoria, mientras que las pruebas objetivas detectaron deterioro en una proporción similar.

Nuestro estudio también detectó latencias significativamente más prolongadas y amplitudes más bajas en la onda P300 de los PREs en niños con epilepsia, lo que es indicativo de deterioro en el procesamiento auditivo basado en la atención. Esto fue consistente con los hallazgos de Casali et al.¹⁹, que reportaron latencias prolongadas y amplitudes reducidas en niños con epilepsia. Takhirovna y Gafurovich²⁰ observaron aumentos significativos en las latencias de las ondas N200 y P300 y en el intervalo P300-N200, lo que sugiere la presencia de trastornos cognitivos en la epilepsia.

Tabla 4 Asociación entre el cociente omega-6/omega-3 y distintas variables clínicas y demográficas

	Cociente omega-6/omega-3	
	Media \pm DE	Prueba <i>t</i> muestras independientes / test <i>U</i> de Mann-Whitney
Sexo		
Varón (<i>n</i> = 21)	12,644 \pm 7,694	<i>t</i> = -1,302
Mujer (<i>n</i> = 9)	20,108 \pm 16,434	<i>p</i> = 0,223
Educación		
Primaria (<i>n</i> = 12)	14,392 \pm 8,675	<i>t</i> = -0,207
Secundaria (<i>n</i> = 18)	15,211 \pm 12,977	<i>p</i> = 0,837
Nivel socioeconómico		
Medio (<i>n</i> = 20)	12,902 \pm 7,801	<i>t</i> = -1,111
Bajo (<i>n</i> = 10)	18,847 \pm 15,999	<i>p</i> = 0,290
Tipo de epilepsia		
Focal (<i>n</i> = 13)	12,577 \pm 8,108	<i>t</i> = -1,206
Generalizada (<i>n</i> = 17)	17,901 \pm 14,245	<i>p</i> = 0,243
Control de las crisis		
Controladas (<i>n</i> = 23)	12,092 \pm 7,577	<i>t</i> = -1,843
Sin controlar (<i>n</i> = 7)	24,055 \pm 16,656	<i>p</i> = 0,109
Fármacos antiepilépticos		
Monoterapia (<i>n</i> = 20)	18,348 \pm 6,759	<i>t</i> = 0,843
Politerapia (<i>n</i> = 10)	16,387 \pm 7,498	<i>p</i> = 0,499

DE: desviación estándar.

El componente P300 de los PREs puede utilizarse en pruebas psicométricas para evaluar el aprendizaje y la recuperación de información, especialmente en instituciones educativas para predecir el desempeño académico²¹. El componente P300 proporciona información sobre el sustrato neurofisiológico de procesos cognitivos como la memoria, la atención, la discriminación auditiva, el procesamiento secuencial y la toma de decisiones. Esta onda no depende de las características físicas del estímulo sensorial, sino de la tarea cognitiva que se está llevando a cabo²². La latencia de la onda P300 está directamente correlacionada con la velocidad de procesamiento de la información. Por otro lado, la amplitud de la onda P300 indica la cantidad de recursos dedicados a desempeñar un proceso neurocognitivo específico, ya que refleja el número de fibras activadas en la tarea. Una amplitud reducida o una latencia prolongada de la onda P300 son indicativas de déficits en el procesamiento cognitivo de los estímulos sensoriales¹².

El deterioro cognitivo en niños con epilepsia puede derivar de la misma epileptogénesis o de efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos²³. En nuestro estudio, emparejamos los controles a los casos con base en factores de confusión que podrían afectar a la cognición, tales como el nivel educativo de los padres, el nivel socioeconómico, la dieta y el nivel educativo del niño.

Los datos disponibles de estudios previos realizados en animales²⁴ y seres humanos²⁵ sugieren que la deficiencia de ácidos grasos omega-3 podría ser un mecanismo de deterioro cognitivo. Estudios en animales han demostrado que los ácidos grasos omega-3 podrían estar involucrados en el desarrollo cognitivo y que su deficiencia repercute de forma negativa en la capacidad de responder a estímulos ambientales, objetivándose un desempeño pobre en tareas de aprendizaje y memoria en varias pruebas realizadas en

ratas con deficiencia de omega-3²⁶. Esto se ve apoyado por los hallazgos en estudios en humanos, en los que se han observado mejoras en la función cognitiva con la suplementación con omega-3²⁷. La ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados se ha asociado a mejoras posteriores en varios aspectos, tales como la resolución de problemas y la actividad funcional de las redes corticales de la atención en escolares²⁸. En otro estudio realizado en niños de 7 a 9 años de edad tratados con una dieta enriquecida en ácidos grasos omega-3 durante 6 meses se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de aprendizaje verbal, ortografía y lectura²⁹.

No obstante, las alteraciones en el cociente n6:n3 pueden tener un efecto más pronunciado sobre el sistema nervioso que los niveles de omega-3 u omega-6 por separado⁷. En nuestro estudio detectamos cocientes n6:n3 significativamente alterados en niños con epilepsia que no estaban asociados a las manifestaciones de la enfermedad. Además, todos los niños que participaron en el estudio llevaban dietas similares. El cociente n6:n3 alterado en niños con epilepsia puede deberse a una suplementación inadecuada o a una utilización mayor de ácidos grasos omega-3 para combatir el estrés oxidativo y reducir la inflamación neuronal. La dieta moderna está muy desequilibrada, con un promedio estimado del cociente n6:n3 de 20:1. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que hay una asociación entre los desequilibrios en el cociente n6:n3 en el tejido cerebral y varios trastornos neuropsiquiátricos³⁰. No hay datos que sugieran que el uso de fármacos antiepilépticos afecte al metabolismo o la utilización de los ácidos grasos omega-3 u omega-6. En cambio, varios estudios han destacado el efecto beneficioso de la suplementación con omega-3 y omega-6 a dosis apropiadas, mejorando el control de las crisis en casos de epilepsia resistente a fármacos³¹.

Nuestro estudio encontró una correlación positiva significativa entre los niveles de omega-3 y las puntuaciones de función cognitiva, y una correlación negativa positiva entre las puntuaciones de cognición y tanto los niveles de omega-6 como el cociente n6:n3. Jumpsen et al.³² observaron que incluso cambios pequeños en el cociente n6:n3 en la dieta podían tener un impacto considerable en el desarrollo neuronal y de las células gliales. Su estudio mostró que el cociente óptimo para el desarrollo del córtex frontal, hipocampo, cerebelo y número de células gliales es de 4:1. A su vez, Yehuda³³ observó que la mezcla de ácidos linoleico (omega-6) y alfa-linolénico (omega-3) en una proporción de 4:1 era la más efectiva para mejorar el aprendizaje.

Encontramos una correlación significativa negativa entre los niveles de omega-3 y la latencia P300, y positiva entre el cociente n6:n3 y la latencia P300. Hemos de puntualizar que esta correlación solo fue significativa para la región frontal del córtex. El lóbulo frontal es responsable de las funciones ejecutivas y las habilidades cognitivas de orden superior, incluyendo la atención sostenida, la planificación y la resolución de problemas. Por lo tanto, es crucial mantener niveles y cocientes óptimos de ácidos grasos en esta región del cerebro³⁴.

Konagai et al.³⁵ compararon medidas de PREs antes y después de un protocolo de suplementación con aceite de pescado durante 35 días, y describieron mejoras en las funciones de atención tras la ingesta de ácidos grasos omega-3, especialmente en aquellas que requieren un procesamiento cortical complejo. Estos resultados reflejan el impacto de los ácidos grasos omega-3 en la actividad del sistema nervioso central mediante la mejora del tiempo de respuesta, la atención y el desempeño cognitivo, así como mejoras en el estado de ánimo y cambios en ciertos parámetros neuroeléctricos³⁶.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones a considerar en la interpretación de sus hallazgos, como por ejemplo su reducido tamaño muestral, que limita la validez de los resultados. Otra limitación es que no pudimos comparar la función cognitiva en participantes con un cociente n6:n3 óptimo con la de participantes con un cociente desequilibrado, ya que todos los niños con epilepsia de la muestra tenían cocientes mayores que 4:1. Por lo tanto, se requieren estudios longitudinales adicionales para evaluar el impacto de intervenciones nutricionales dirigidas a mantener un cociente n6:n3 equilibrado en la función cognitiva de niños con epilepsia. Entre las fortalezas del estudio se encuentra el haber evaluado la función cognitiva mediante dos pruebas psicológicas diferentes para reducir el riesgo de sesgos resultantes de diferencias entre observadores.

Conclusión

Con base en nuestros hallazgos, cabe concluir que los niños con epilepsia tienen cocientes n3:n6 alterados, lo que se asocia a déficits cognitivos. La detección temprana del deterioro cognitivo seguida de un manejo adecuado son necesarios para mejorar la calidad de vida y prevenir el desarrollo de trastornos de aprendizaje y problemas sociales en estos niños. Se requieren estudios adicionales para evaluar el efecto de la suplementación con ácidos

grasos omega-3 en el funcionamiento cognitivo de niños con epilepsia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
2. Carreno M, Donaïre A, Sánchez-Carpintero R. Cognitive disorders associated with epilepsy: Diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2008;14 Suppl. 1:S26–34.
3. Rijckevorsel KV. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: Overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:1001–19.
4. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients*. 2016;8:216.
5. Haast RA, Kiliaan AJ. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015;92:3–14.
6. Wysoczański T, Sokoła-Wysoczańska E, Pękala J, Lochyński S, Czyż K, Bodkowski R, et al. Omega-3 fatty acids and their role in central nervous system - A review. *Curr Med Chem*. 2016;23:816–31.
7. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and cognition. En: Tsai JP, editor. *Leading edge cognitive disorder research*. New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 59–63.
8. Berger ME, Smesny S, Kim SW, Davey CG, Rice S, Sarnyai Z, et al. Omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and subsequent mood disorders in young people with at-risk mental states: A 7-year longitudinal study. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1220.
9. Tejada S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, Sureda A. Omega-3 fatty acids in the management of epilepsy. *Curr Top Med Chem*. 2016;16:1897–905.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
11. Melika LK. *The Stanford-Binet Intelligence scale: fourth edition: Arabic examiner's handbook*. Egypt, Cairo: Dar El-Maref Publishing; 1998.
12. Hall JW. P300 response. En: Hall JWJ3rd, editor. *New handbook of auditory evoked responses*. Boston: Pearson Education; 2007. p. 518–47.
13. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: A review. *Hear Res*. 1986;22:117–46.
14. Avelano MI, VanRollins M, Horrocks LA. Separation and quantitation of free fatty acids and fatty acid methyl esters by reverse phase high pressure liquid chromatography. *J Lipid Res*. 1983;24:83–93.
15. MacAllister WS, Vasserman M, Rosenthal J, Sherman E. Attention and executive functions in children with epilepsy: What, why, and what to do. *Appl Neuropsychol Child*. 2014;3:215–25.
16. Dahab MA, Khalid I, Bahary H, Bahgat K, El Hadi M. Clinical & electroencephalographic and cognitive function correlation in epileptic children. *J Neurol Sci*. 2013;333 Suppl. 1:e53.
17. Sarhan AA, Ayouty MM, Elsharkawy AA, Abdelmagid DS. Neurodevelopmental and neurobehavioral aspects of childhood epilepsy. *Benha Med J*. 2015;32:13–9.

18. Barr W. Cognitive rehabilitation for epilepsy: What do we really know? *Epilepsy Curr.* 2016;16:87–8.
19. Casali RL, Amaral MI, Boscariol M, Lunardi LL, Guerreiro MM, Matas CG, et al. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;59:111–6.
20. Takhirovna MZ, Gafurovich GB. Peculiarities of cognitive disorders in adult patients with epilepsy. *Br J Med Med Res.* 2016;13:1–7.
21. Amin HU, Malik AS, Kamel N, Chooi WT, Hussain M. P300 correlates with learning & memory abilities and fluid intelligence. *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12:87.
22. Chayasirisobhon WV, Chayasirisobhon S, Tin SN, Leu N, Tehrani K, McGuyckin JS. Scalp-recorded auditory P300 event-related potentials in new-onset untreated temporal lobe epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2007;38:168–71.
23. Ozmenek OA, Nazliel B, Leventoglu A, Bilir E. The role of event related potentials in evaluation of subclinical cognitive dysfunction in epileptic patients. *Acta Neurol Belg.* 2008;108:58–63.
24. Cutuli D, de Bartolo P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:220.
25. Dullemeijer C, Durga J, Brouwer IA, van de Rest O, Kok FJ, Brummer RJ, et al. n-3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1479–85.
26. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: A developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:61–9.
27. Richardson AJ, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Montgomery P. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: A randomized controlled trial (The DOLAB Study). *PLoS One.* 2012;7, e43909.
28. McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, et al. 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;91:1060–7.
29. Dalton A, Wolmarans P, Witthuhn RC, van Stuijvenberg ME, Swanevelder SA, Smuts CM. A randomised control trial in schoolchildren showed improvement in cognitive function after consuming a bread spread, containing fish flour from a marine source. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80:143–9.
30. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: Evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007;77:287–93.
31. Barragán-Pérez EJ, Heredia-Barragán I, Huerta-Albarran R. Effectiveness of the use of an omega 3 and omega 6 combination (Equazen™) in paediatric patients with refractory epilepsy. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2011;17:148–53.
32. Jumpsen JA, Lien EL, Goh YK, Clandinin MT. During neuronal and glial cell development diet n-6 to n-3 fatty acid ratio alters the fatty acid composition of phosphatidylinositol and phosphatidylserine. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1347:40–50.
33. Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients.* 2016;8:99.
34. Yehuda S. Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet.* 2003;92:37–56.
35. Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: A randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1247–57.
36. Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 fatty acids Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Exp Gerontol.* 2017;91:39–50.