

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



TRABAJO FIN DE GRADO

**RELACIÓN DE LOS COLORANTES AZOICOS
Y EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN
E HIPERACTIVIDAD (TDAH). SITUACIÓN ACTUAL.**

Autor: Leyre Santa Cruz Hernando

Tutor: José Manuel de Prádena Lobón

Convocatoria: Junio de 2017

Índice

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	3
1.1.- Polémica sanitaria.....	4
2. MATERIALES Y MÉTODO.....	5
3. RESULTADOS	5
3.1.- Los colorantes.....	5
3.2.- La hiperactividad y el déficit de atención.....	7
3.3.- Hipótesis de Feingold	8
3.4.- Los ensayos de Southampton	11
3.5.- Informe de la EFSA de 2008. ^(EFSA, 2008)	13
3.6.- Informe de la FDA de 2011. ^(FDA, 2011a, 2011b)	14
4. DISCUSIÓN.....	16
5. EL CASO DEL COLORANTE E-110 EN DALSY	17
6. CONCLUSIONES	18
7. GLOSARIO.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) afecta a millones de niños en todo el mundo. El objeto de este trabajo es el estudio bibliográfico sobre la posible relación entre los colorantes alimentarios y el TDAH en los niños. Se revisan artículos de investigación científica e informes de organismos oficiales y se concluye que no existen pruebas en el material científico publicado que apoyen con evidencias esta hipótesis. Los estudios sobre la etiología del TDAH apuntan a que no existe una sola causa y a que éstas son más biológicas (genéticas) que ambientales.

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

El Reglamento de la Unión Europea sobre aditivos alimentarios ^(UE, 2008) los define como “toda sustancia que normalmente no se consume como alimento en sí misma ni se use como ingrediente característico de los alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición intencionada -con un propósito tecnológico- a un alimento durante su fabricación, transformación, preparación, tratamiento, envasado, transporte o almacenamiento tenga por efecto, o quepa razonablemente prever que tenga por efecto, que el propio aditivo o sus subproductos se conviertan directa o indirectamente en un componente del alimento”.

Específicamente para los colorantes, el Reglamento establece que un aditivo alimentario puede incluirse dentro de la clase funcional de los colorantes únicamente si sirve a uno o varios de los siguientes fines:

- a) devolver la apariencia original a un alimento cuyo color se haya visto afectado por la transformación, el almacenamiento, el envasado y la distribución, pudiendo haber quedado mermado su atractivo visual;
- b) aumentar el atractivo visual de los alimentos;
- c) dar color a un alimento que, de otro modo, sea incoloro.

Además podrá servir a uno o varios de los fines enunciados en el artículo 6, apartado 2 del Reglamento para los aditivos en general.

Los colorantes alimentarios se vienen utilizando en la historia de la humanidad desde los primeros siglos y en todas las culturas. Los empleaban los egipcios, aproximadamente 1500 años a.c. y en la Ilíada de Homero se hablaba del azafrán como colorante natural.

Hasta el siglo XIX eran sustancias naturales tanto de origen vegetal (pétalos de flores o remolacha), como de origen animal (tinta de calamar) o mineral (sales de cobre, de hierro, de calcio).

A partir del siglo XIX surgen los colorantes alimentarios sintéticos y con ellos la polémica de su seguridad (toxicidad, alergias, interacciones con alimentos o medicamentos).

Actualmente el mayor uso se da en bebidas, helados, dulces, golosinas en general, caramelos, sopas, pastas y platos elaborados.

1.1.- Polémica sanitaria

Los colorantes son el grupo de aditivos más estudiado y sometido a análisis de seguridad. Son revisados periódicamente, lo cual ha desembocado en que muchas sustancias colorantes hayan sido prohibidas para uso alimentario por su toxicidad o por sus efectos perjudiciales para la salud. En experimentos con animales se ha visto que algunos eran cancerígenos, potencialmente genotóxicos, otros podían producir reacciones alérgicas, como la tartracina o el amarillo oca que provocan reacciones pseudoalérgicas, sobre todo en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico. Otras veces se han producido síntomas como erupciones cutáneas, asma, congestión nasal y urticaria pero raramente han dado verdaderas reacciones alérgicas mediadas por IgE (González, 2007).

También se ha relacionado a los aditivos alimentarios, y los colorantes en particular, con el origen de la hiperactividad en los niños. Estos son el grupo de la población más expuesto a los aditivos alimentarios, debido a su bajo peso corporal y al mayor consumo de alimentos, bebidas y productos coloreados.

La idea de que los colorantes fueran la causa de la hiperactividad en los niños genera gran interés y bastante controversia. El Dr. Benjamin Feingold en los años 70 observó que a medida que se producían cambios en los hábitos alimentarios (aumento del consumo de alimentos prefabricados, dietas rápidas, mayor empleo de aditivos en los alimentos, conservantes, bebidas azucaradas, zumos envasados, etc.) aumentaba el número de niños que sufrían problemas de comportamiento. Estableció relación entre el desarrollo de la industria alimentaria después de la II Guerra Mundial y en los años 60 y el aumento del número de niños con trastornos del aprendizaje (Feingold, 1975).

Posteriormente se han seguido realizando numerosos estudios para comprobar la asociación entre colorantes e hiperactividad, por parte de grupos de investigación y por agencias para la seguridad de los alimentos.

2. MATERIALES Y MÉTODO.

Para realizar este trabajo de revisión de bibliografía se han consultado varias fuentes.

Se hizo una primera aproximación en Google, encontrándose muchísimas referencias poco relevantes, de divulgación sobre todo, ya que actualmente los aditivos alimentarios son un tema de preocupación en la sociedad, sensibilizada por cuestiones relacionadas con la alimentación, los nutrientes, las dietas sanas, los alimentos *bio*, *eco*, *light*, etc. Aquí se ha encontrado información general sobre los colorantes azoicos y sobre el TDAH.

También se han consultado bases de datos científicas como Scopus, Web of Science (WoS) y Google Scholar, para encontrar resultados específicos sobre la relación entre los colorantes y el TDAH. En estos sistemas de información se han encontrado resúmenes y referencias bibliográficas de la literatura científica internacional revisada publicada en las más importantes revistas y editoriales de todo el mundo. El texto completo de interés a veces se consigue de forma libre e inmediata y otras hay que buscarlo en plataformas documentales o en bibliotecas.

Los documentos de los organismos como la Autoridad europea de seguridad alimentaria (EFSA) o la Agencia federal de alimentos y medicamentos de los EEUU (FDA) se encontraron en sus respectivos portales web, <http://www.efsa.europa.eu/> y <https://www.fda.gov/>.

También se ha consultado CIMA (Centro de Información online de Medicamentos) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), para la información relativa al ibuprofeno.

Otras fuentes consultadas fueron las bases de datos de publicaciones de organismos oficiales, AECOSAN del MSSSI, FAO, OMS, y las páginas web de fundaciones de enfermos y familias afectadas por el TDAH.

3. RESULTADOS

3. 1.- Los colorantes

Desde el punto de vista químico, un colorante es un compuesto orgánico que al aplicarlo a un sustrato (un alimento, el cuero, fibra textil, papel, plástico) le confiere un color más o menos permanente. El color de las sustancias es la interpretación que nuestro cerebro hace de la luz reflejada por los objetos. Cuando absorben la luz, los electrones de las moléculas pasan a un estado electrónico superior. Cuando los objetos devuelven a su entorno la radiación no absorbida el cerebro interpreta esas radiaciones electromagnéticas como color.

El color de una sustancia depende del número de electrones de baja energía (dobles enlaces conjugados como en los carotenos o estructuras complejas con metales con electrones orbitales *d* como en la clorofila). En estas moléculas las diferencias entre niveles de energía se acortan y la energía correspondiente a la luz visible es suficiente para promover transiciones electrónicas permitidas entre orbitales. Cuanto mayor es el número de dobles enlaces conjugados, mayor es la longitud de onda de la luz absorbida, y mayor la intensidad de la banda de absorción.

La industria de los colorantes se desarrolló gracias a los avances de la química. El primer colorante sintético descubierto fue uno derivado de la anilina, que se sintetizaba del benceno obtenido del petróleo y del alquitrán, por lo que en inglés a los colorantes sintéticos se les denomina colorantes de alquitrán (*coal tar dyes*) (Arnold, 2012).

Entre los colorantes alimentarios, los azoicos son unos de los más utilizados, los cuales se obtienen por síntesis química, no existiendo en la naturaleza. Su síntesis se basa en la reacción de diazotación de aminas aromáticas y la reacción de copulación de compuestos de diazonio.

Los colorantes azoicos se caracterizan por presentar en su molécula un grupo azo (-N=N-) que tiene unido un anillo aromático en cada extremo. El grupo azo tiene 6 electrones "móviles" (deslocalizados) a su vez deslocalizados con los anillos aromáticos adyacentes. Un aumento en el número de grupos azo desplaza el color a tonos más oscuros, verdes, azules y negros.

Los colorantes no se nombran por su nombre químico, sino que se identifican por el número CAS (Chemical Abstracts Service), el número EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances), el Índice de Colores (Colour Index) y el código E. La letra E significa que está aprobado en la Unión Europea.

Los colorantes artificiales deben reunir una serie de requisitos para poder ser utilizados en la industria alimentaria: ser inocuos, hidrosolubles, de fácil incorporación al producto, estables frente a la luz y al calor, indiferentes a cambios en el pH y a la presencia de agentes oxidantes/reductores, económicos, constituir una especie química definida y pura, poseer una buena capacidad de tinción y no aportar olores ni sabores desagradables. También, como aditivos que son, deben tener un propósito útil demostrado. Lo ideal es que no se absorban por vía intestinal, no se metabolicen y que se eliminen por completo e inalterados. Los colorantes azoicos autorizados actualmente para uso alimentario son todos muy polares y solubles en agua, debido a la presencia de grupos sulfónicos y no se absorben.

La legislación para los colorantes es muy exigente ya que debe garantizar su seguridad para ser utilizados en la industria alimentaria. En la Unión Europea solo se pueden utilizar los aditivos que figuran el anexo II del Reglamento (CE) n° 1333/2008, modificado en parte en el Reglamento 1129/2011 sobre aditivos alimentarios ^(UE, 2008, 2011a). Además de figurar en la lista de los autorizados en general también tienen que estar autorizados para el alimento concreto al que se vayan a añadir.

En Europa, el organismo que se encarga de evaluar la seguridad de los alimentos es la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), mientras que en Estados Unidos es la FDA (Food and Drug Administration). A nivel internacional existe la comisión del *Codex alimentarius* perteneciente a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Además, a todos los aditivos, y los colorantes como tales, se les debe cuantificar su IDA (ingesta diaria aceptable), que es la cantidad de un aditivo alimentario que puede ser consumida en la dieta diariamente, durante toda la vida, sin que represente un riesgo para la salud y se calcula a partir del NOAEL (Nivel sin efectos adversos observables), obtenidos de los datos experimentales de ensayos crónicos, con un amplio margen de seguridad (superior a 100 veces esa cantidad). Se expresa en miligramos de aditivo consumible al día por kilogramo de peso corporal.

3.2.- La hiperactividad y el déficit de atención

La hiperactividad y el déficit de atención presenta una elevada frecuencia (3-5 % de niños en edad escolar), cronicidad y gravedad, pudiendo dar lugar a importantes repercusiones en la vida adulta, con fracaso laboral, familiar y social. Los pacientes manifiestan síntomas a partir de los tres años de edad, pero el cuadro se hace especialmente notable y diverso a partir de los seis años. Aunque tradicionalmente se ha relacionado con la infancia y la adolescencia, en la actualidad se define el TDAH como un trastorno crónico sintomáticamente evolutivo. ^(Fernández, 2004).

La clínica de la hiperactividad está descrita en documentos literarios y artísticos desde los años 400 a. de C. A mediados del siglo XIX ya se describen claramente niños con déficit de atención e hiperactividad en un libro de poemas infantiles ^(Hoffman, 1845). Posteriormente se describen ^(Bourneville, 1897) “niños inestables” caracterizados por una inquietud física y psíquica exagerada, una actitud destructiva y un leve retraso mental.

En 1901, se señala la presencia de niños muy lábiles desde el punto de vista del comportamiento, que se mueven constantemente y con clara falta de atención ^(Demoor, 1901). Un año más tarde, se describen niños violentos, inquietos y molestos, revoltosos, destructivos, dispersos... y se añade además la repercusión escolar como característica asociada, y se apunta incluso en niños sin déficit intelectual ^(Still, 1902). En 1917 se describen de nuevo las características clínicas de estos niños: niños sin déficits cognitivos ni sensoriales, nerviosos, indisciplinados, en constante actividad y con falta de atención. ^(Rodríguez Lafora, 1917)

A la vez van apareciendo diferentes teorías que encuentran síntomas clínicos similares en niños con encefalopatía traumática o como secuela de la encefalitis epidémica. También se asocia la hipercinesia con el sufrimiento perinatal, aunque otras teorías no siempre indican lesión cerebral orgánica. Por eso se abandona la idea de daño cerebral y daño neurológico y el nombre se sustituye por el de “Disfunción Cerebral Mínima” ^(Clements, 1962), un término más suave que abarca 38 sinónimos o cuasi sinónimos: disfunción cerebral, daño cerebral orgánico, neurofrenia, trastorno de la atención, síndrome de hiperexcitabilidad, etc. y que clasifica pacientes con: hiperactividad, trastorno de atención, deterioro perceptivo motor, labilidad emocional, dispraxia, impulsividad, déficit de memoria, alteración del aprendizaje, trastorno del lenguaje y audición, signos neurológicos menores y/o electroencefalograma disfuncional.

Es en 1957 cuando Eisenberg ^(Eisenberg, 1957) establece el término de hiperactividad pero desde 1994 se conoce oficialmente como trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) según la American Psychiatric Association ^(APA, 1994) ("Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder" en inglés). Actualmente el trastorno se divide en tres subtipos, según la característica predominante: la falta de atención, la impulsividad o la hiperactividad y así tenemos el subtipo predominantemente inatento, el predominantemente hiperactivo-impulsivo y el predominantemente combinado de los dos anteriores.

Para el diagnóstico existen dos clasificaciones psiquiátricas de utilización internacional, una de la Asociación Americana de Psiquiatría ^(APA, 2013) y otra de la Organización Mundial de la Salud ^(OMS, 1990). En Europa se utiliza más la de la OMS, pero en investigación se usan ambas.

3.3.- Hipótesis de Feingold

Feingold era un alergólogo y pediatra norteamericano nacido en 1899 que desarrolló su carrera en California. En los años 70, la terminología era confusa y la imposibilidad de asociar claramente los síntomas de los síndromes con sus etiologías impedía conocer con exactitud las cifras de incidencia de la hiperactividad con trastornos del aprendizaje.

Feingold se preguntaba si las cifras se debían a un mayor interés por la enfermedad o si realmente el número de casos aumentaba. También se cuestionaba si las aulas muy numerosas contribuían a la agresividad y la hiperactividad de los alumnos. Otros factores que consideraba eran el origen étnico, la clase social y la dieta de las familias, sobre todo si consumían colorantes y aromatizantes alimentarios. (Feingold, 1975)

En 1973 presentó un artículo, en un congreso, en el que, basándose en sus observaciones clínicas, proponía que la hiperactividad y los problemas de aprendizaje se debían a ciertos alimentos y ciertos aditivos alimentarios, en concreto, a los alimentos que contenían salicilatos, colorantes y aromatizantes. (Feingold, 1973)

En 1975 obtuvo resultados positivos de estudios realizados en niños con hiperactividad a los que se les administraba la dieta “Kaiser Permanente” o dieta “K-P”, una dieta sin colorantes ni aromatizantes artificiales ni salicilatos. Ante la imposibilidad de identificar la intolerancia de cada individuo a los aditivos alimentarios y de comprobar la sensibilidad cruzada a todos ellos, proponía evitarlos todos. También recomienda evitar los colorantes contenidos en los medicamentos, vitaminas, enjuagues bucales y dentífricos.

Así, la *Dieta Feingold* elimina todos los alimentos, bebidas y medicamentos con aromatizantes colorantes artificiales durante un periodo de 2 semanas, al cabo del cual se comprueban los resultados de hiperactividad y comportamiento. La dieta se sigue durante 4 a 6 semanas. Si el resultado es positivo se pueden ir reintroduciendo alimentos (frutas y verduras) con salicilatos naturales, de uno en uno, cada 3 o 4 días si no se observa nada adverso. (Feingold, 1975)

Con esta dieta observó mejoría en el 50 por ciento de los niños, en cuanto a coordinación muscular, la escritura, el dibujo, el habla, y menos hiperactividad, agresividad e impulsividad, mejorando la atención y los resultados académicos. Cuanto menor era la edad de los niños, mejor respondían. Aconsejaba eliminar el tratamiento con los fármacos habitualmente prescritos para este trastorno como anfetaminas, antidepresivos, tranquilizantes porque llevan colorantes, no curan y conllevan riesgos de modificar la conducta.

Feingold pensaba que como sustancias químicas que son, los aditivos influyen en la conducta de las personas y alteran su comportamiento, igual que hacen los medicamentos y reconocía que desconocía el mecanismo por el que causaban reacciones adversas pero que claramente no era de naturaleza alérgica. Relacionaba el efecto de estas sustancias en el organismo según el perfil genético de cada persona, interpretando que la variabilidad genética influye en las reacciones adversas a los aditivos alimentarios, por eso algunas personas tienen mayor predisposición que

otras. También declaraba que la toxicidad de los colorantes podía hacerse notar en el niño ya en la gestación o adquirirla en cualquier momento de su vida. ^(Feingold, 1975) Sin embargo reconocía que no existían pruebas que apoyaran estas ideas y que no había relación entre la conducta y la capacidad de aprendizaje con tóxicos del medio ambiente. También es verdad que hasta entonces tampoco se había estudiado la toxicidad de muchos de los aditivos.

En 1976 relaciona reacciones adversas de tipo respiratorio (rinitis, pólipos nasales, tos, edema laríngeo, asma), dermatológico (prurito, angioedema, urticaria), gastrointestinal (macroglosia, pirosis, halitosis, estreñimiento), neurológicos (dolor de cabeza, trastornos del comportamiento), esqueléticos (artralgia con edema) con la cantidad de colorantes que utiliza la industria alimentaria y las atribuye a la predisposición genética de los individuos. Proponía que los colorantes al ser sustancias de bajo peso molecular, podían atravesar la barrera hematoencefálica y ser perjudiciales para el desarrollo del sistema nervioso del feto durante la gestación, como otros tóxicos medioambientales, y afectar a su conducta. Al aplicar la dieta K-P a otros conjuntos de niños normales y con hiperactividad, comprueba que los síntomas se controlan en un 30-50 % de los niños ^(Feingold, 1976).

En 1977 también eliminó de la dieta dos conservantes (antioxidantes), el hidroxibutiltolueno (E-321) y el hidroxibutilanisol (E-320), BHT y BHA respectivamente, porque pensaba que también producían hiperactividad, y afirmaba que mejoraban más niños aún concretamente entre el 60 y el 70 % de los tratados. ^(Feingold, 1977)

Así, la teoría Feingold concluye que “La hiperactividad puede desencadenarse por los aditivos sintéticos, especialmente los colorantes, aromatizantes y los conservantes BHA, BHT y también por un grupo de alimentos que contienen salicilato de forma natural. Es una respuesta inmunológica, no alérgica”. ^(Asociación Feingold)

Esta teoría convenció a los padres de niños afectados, a la prensa y al público en general, aunque fue muy criticada por los médicos, farmacéuticos y la industria alimentaria, que declaró que ningún estudio controlado había demostrado que la hiperactividad estuviera relacionada con los aditivos alimentarios. A pesar de ello, muchos padres aceptaron esta teoría y crearon en 1976 la Asociación Feingold, que todavía existe. ^(Asociación Feingold)

3.4.- Los ensayos de Southampton

En la Universidad de Southampton, el equipo liderado por McCann realizó en 2007 un estudio que ha marcado un hito en la determinación de si la ingesta de colorantes azoicos provoca hiperactividad en los niños. (McCann, 2007)

El estudio se hizo con niños asistentes a centros de preescolar (3 años, N=153) o a colegios de edad infantil (8-9 años, N=144). Los niños no estaban clínicamente diagnosticados ni en tratamiento por TDAH, sino que se habían seleccionado de manera epidemiológica, de modo que los clasificaron en hiperactivos o no según una puntuación en una escala. No hubo más criterios de selección, solo la edad y la asistencia a los centros educativos. Para evaluar la gravedad se llevó a cabo un ensayo doble ciego con un placebo y una mezcla de colorantes a diferentes concentraciones.

Lo que se pretendía medir era la “hiperactividad, como un conjunto de sobreactividad, falta de atención e impulsividad”. Los autores reconocían que no era una medida del TDAH ya que ningún niño estaba clínicamente diagnosticado como tal. La hiperactividad era medida por los padres, profesores y psicólogos mediante observación del rendimiento en las tareas. Puntuaban los 18 síntomas del TDAH del *Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV)* (APA, 1994) no solo los síntomas hiperactivos.

Para valorar al grupo de 8-9 años se utilizó además el *Conners Continuous Performance Test*. Otorgaban unos valores con los que obtenían un índice de hiperactividad global (GHA). Cifras más altas de GHA indican mayor hiperactividad. La puntuación z de dicho índice GHA se calculaba según la fórmula:

$$\text{Puntuación } z = \frac{\text{Índice GHA} - \text{media del índice GHA basal}}{\text{Desviación estándar basal}}$$

Después comparaban la diferencia de medias estimadas del GHA en los periodos de ingesta de mezcla o de ingesta de placebo.

Todos los niños recibieron una dieta de eliminación sin colorantes ni conservantes durante 2 semanas. Pasado este tiempo se les provocaba posible reacción incorporando una bebida (normalmente zumo de frutas) en la que se había disuelto una mezcla de colorantes (amarillo ocazo (E-110), tartrazina (E-102), carmoisina (E-122), ponceau 4R (E-124), amarillo de quinoleína (E-104) o rojo allura AC (E-129) y 45 mg de benzoato sódico. Se utilizaron dos mezclas (A y B) a distintas dosis, además del placebo.

Para los niños de 3 años, la mezcla A contenía: 5 mg amarillo ocaso (E-110), 7,5 mg tartrazina (E-102), 2,5 mg carmoisina (E-122), y 5 mg ponceau 4R (E-124), además de 45 mg de benzoato de sodio; mientras que la mezcla B llevaba 7,5 mg de cada uno de los colorantes amarillo ocaso (E-110), carmoisina (E-122), amarillo de quinoleína (E-104) y rojo allura AC (E-129) y 45 mg de benzoato de sodio. En total, la mezcla A contenía 20 mg de colorantes y la mezcla B 30 mg.

Para los niños de 8-9 años, su mezcla A era la "A" de los preescolares multiplicada por 1,25 y la B era la "B" de los preescolares multiplicada por 2,08, con lo que consumían 25 mg y 62 mg, respectivamente, de colorante. Todos los pacientes recibían de forma aleatoria en diferentes semanas el placebo, o la mezcla A o B convenientemente enmascarada. Además se administraba una semana de lavado con placebo entre la administración del placebo o de las mezclas (que se habían administrado aleatoriamente), independientemente de si se había administrado placebo o mezcla A o B. Se registraba la dieta para detectar fallos en el cumplimiento de la dieta o ingresos extra de aditivos alimentarios.

3.4.1.- Resultados de la población preescolar

Se vio una reducción significativa de la conducta hiperactiva durante la fase en la que no se consumía colorante y un aumento durante su consumo. Los niños respondían a la mezcla A con una puntuación de hiperactividad significativamente mayor que al placebo pero, sin embargo, no respondían a la mezcla B. Cuando los niños tomaban al menos el 85% del zumo, los resultados eran idénticos: respondían con más hiperactividad a la mezcla A frente al placebo que a la mezcla B. Sin embargo, no se existía relación de la mezcla con el TDAH medido por la puntuación del GHA, por lo que el efecto perjudicial era igual para todos los niños. Estos resultados confirmaban los obtenidos por el equipo de Bateman. ^(Bateman, 2004)

3.4.2.- Resultados de los niños de 8-9 años

Al contrario que con la población de 3 años, los niños mayores no respondían a la mezcla A pero sí a la B. Se vio que la mezcla A no tenía efecto sobre el índice de hiperactividad global frente al placebo, pero la mezcla B sí, y cuando los niños ingerían al menos el 85% del contenido, las dos mezclas presentaban un efecto significativo, lo que era desconcertante.

En los dos estudios se muestra un efecto significativamente pequeño para todos los niños de la población en general, no solo en los que cumplen los criterios de hiperactividad del DSM-IV, y la hiperactividad puede ser debida o no al TDAH.

El estudio de McCann concluye que la exposición a dos mezclas de 4 colores sintéticos más el conservante benzoato sódico en la dieta incrementó la hiperactividad en los niños de 3 años y en los de 8-9 de la población en general.

Se produce cierta respuesta a los colorantes manifestada como aumento de la puntuación en el índice de hiperactividad global observado. Sin embargo, la respuesta es baja y no significativa, y parece la normal en los niños de esas edades.

3.5.- Informe de la EFSA de 2008. (EFSA, 2008)

A raíz del estudio de McCann, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) a través de su Panel sobre Aditivos Alimentarios (ANS) emite un informe en el que estudia exhaustivamente el ensayo de McCann: las dosis, las tablas, los resultados..., y lo desmenuza totalmente desde el punto de vista informático y dietético. Además de analizar el ensayo de McCann, la EFSA también recalcula los índices de hiperactividad global.

Tras su análisis, el Panel concluyó que el estudio de McCann proporciona cierta evidencia de que las dos mezclas distintas de colorantes sintéticos y benzoato sódico empleadas tienen un efecto pequeño y estadísticamente significativo sobre la actividad y la atención en algunos niños seleccionados de la población general, excluyendo niños medicados para el TDAH, aunque estos efectos no se observaban en todos los niños de ambos grupos de edad y además eran inconsistentes para las dos mezclas utilizadas. También destacó que los padres puntuaban la conducta de sus hijos con valores mayores que los maestros y profesionales independientes, ya que estaban más expuestos y eran más sensibles a los cambios en el comportamiento de sus hijos. El Panel concluyó:

1. Que debía de haber algunas personas dentro de la población que son especialmente sensibles a los aditivos alimentarios o a los colorantes.
2. Que dada la falta de consistencia (respecto a la edad y el sexo de los niños; los efectos de las dosis de las mezclas; el tipo de observador, ya sean padres, profesores o psicólogos), la relativa debilidad del efecto, el desconocimiento de la relevancia clínica del índice de hiperactividad global y la ausencia de información sobre el significado clínico de los cambios observados en la conducta (no se sabe si estas pequeñas alteraciones alteran las tareas académicas o el rendimiento intelectual), este estudio no demuestra los efectos perjudiciales de los colorantes artificiales en la conducta de los niños ni apoya la tesis de que los colorantes aumenten la conducta hiperactiva (falta de atención, impulsividad o sobreactividad) en los niños.

3. Que dado que se ensayaron mezclas y no aditivos por separado, no es posible adjudicar los efectos observados a un compuesto en particular.
4. Dada la debilidad del estudio y la inconsistencia con las dosis de las mezclas en los dos grupos de edad, el estudio no se puede utilizar como base para modificar la ingesta diaria aceptable (IDA) de los respectivos colorantes o del benzoato sódico.

A petición de la Comisión Europea y del ensayo de McCann, la EFSA también elaboró en 2009 una reevaluación ^(EFSA, 2009a, 2009b, 2009c, 2009d, 2009e, 2009f) de la seguridad de cada uno de los seis colorantes: rojo allura AC (E-129), ponceau 4R (E-124), amarillo de quinoleína (E-104), amarillo ocazo (E-110) (4), tartrazina (E-102) y carmoisina (E-122) que se utilizaron en el estudio de McCann.

3.6.- Informe de la FDA de 2011. (FDA, 2011a, 2011b)

Por otra parte, en 2010 en Estados Unidos, la Agencia Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) también hizo una revisión crítica de los ensayos clínicos sobre el consumo de colorantes y su efecto sobre la conducta de los niños, como consecuencia de la hipótesis de Feingold, los estudios de McCann y también como contestación a una petición de un ciudadano. La mayoría de los ensayos estaban realizados en niños descritos como hiperactivos o con diagnóstico clínico de hiperactividad y déficit de atención (TDAH).

El estudio de la FDA se centró en los colorantes porque son los aditivos con mayor frecuencia de aparición en los alimentos. Se revisaron 33 estudios aparecidos durante 35 años, 26 de ellos (Grupo I) que reproducían la dieta Feingold o con provocación con algunos colorantes artificiales y 7 (Grupo II) que utilizaban dieta de eliminación de alimentos o provocación con algunos alimentos en particular. La población a estudiar, según el caso, presentaba o TDAH, o problemas heterogéneos de conducta o simplemente era la población general. Todos los ensayos clínicos revisados pretendían comprobar la hipótesis de Feingold. Se seleccionaron aquéllos que eran bastante representativos y cumplían ciertos criterios de calidad en su ejecución, para evitar limitaciones en la credibilidad, fiabilidad e interpretabilidad de los resultados. Estos criterios que debían cumplir los ensayos son, entre otros:

1. La homogeneidad de las muestras.
2. Su aleatorización.
3. Que se pudiese verificar que fueron doble ciego.
4. Que el placebo y las sustancias ensayadas sean indistinguibles.
5. Que se realizaron con dosis bien medidas.

6. Que se pudiese comprobar que el ensayo fue ciego para los evaluadores (padres, profesores, observadores).
7. Que la medida de la edad era correcta.
8. Que los resultados control estaban correctamente medidos.
9. Que las diferencias en el comportamiento estaban bien validadas, etc.

El análisis de la FDA puso de manifiesto que todos los ensayos realizados presentan algún defecto en la metodología, algún error en sus conclusiones, ya sea porque el diagnóstico no cumple los criterios DMS-IV, o por no está garantizado el criterio de doble ciego o porque algunos estudios no son totalmente aleatorios sino que se seleccionan y participan hijos de padres especialmente sensibilizados por el comportamiento de sus hijos, o bien se ensayan mezclas de colorantes y no colorantes de forma individual, o porque no hay seguridad de que la dieta se ha seguido correctamente, por la amplia variabilidad en las dosis, la duración a la exposición y el corto plazo de los efectos observados, etc... Por alguna de estas razones, todos los ensayos adolecen de algún defecto.

Los resultados del primer grupo sugieren que algunos niños con problemas de comportamiento, que pueden estar relacionados o no con el TDAH, y algunos niños de la población general sin problemas de comportamiento pueden mostrar una intolerancia individual a los colorantes artificiales, que da lugar a unos cambios leves o moderados en la conducta, que pueden no necesariamente ser característicos de los síndromes TDAH.

Los ensayos del segundo grupo sugieren que ciertos niños con TDAH u otros problemas del comportamiento pueden mostrar intolerancia individual a diversos alimentos o componentes de alimentos, incluyendo los colorantes artificiales. Aunque esta intolerancia alimentaria en los niños con TDAH puede implicar algún tipo de proceso inmunológico, los resultados no son concluyentes.

En conclusión, la FDA admite que la exposición a alimentos o ingredientes de alimentos, entre ellos los colorantes artificiales y los conservantes, puede estar asociada a comportamientos adversos, no necesariamente relacionados con la hiperactividad, en ciertos niños sensibles con TDAH y otros problemas de conducta, y posiblemente, en algunos niños propensos de la población general. Una interpretación de los resultados de los ensayos más importantes estudiados indica que el desencadenante de estos problemas de comportamiento en estos niños no se produce por la neurotoxicidad inherente de la sustancia, que afectaría a las funciones del sistema nervioso por mecanismos endocrinos o inmunológicos, sino que se debe a que ciertos

niños predispuestos presentan una intolerancia individual a diversos alimentos o colorantes. La etiología de esta intolerancia no está clara pero puede implicar factores genéticos o epigenéticos.

La evidencia no es tan importante como para justificar recomendar la ausencia de colorantes. Pero, aunque las diferencias medias son pequeñas en términos clínicos habría que tenerla en cuenta porque podrían ser importantes desde el punto de vista de la prevención.

4. DISCUSIÓN

Llegados a este punto surgen preguntas en torno a la posible etiología de la relación entre los colorantes artificiales y la conducta problemática de los niños. ¿Cómo actúan? ¿A través de mecanismos toxicológicos, fisiológicos, inmunológicos? Aunque los colorantes no sean una causa principal de TDAH ¿podrían tener un efecto sumatorio y en los niños cercanos al límite umbral hacerles llegar al nivel de diagnóstico? ¿En los niños predispuestos genéticamente? El consumo *per capita* diario de colorantes se ha cuadruplicado en los últimos 50 años y la prevalencia de estas patologías, que era de un 3-5 % en 1970 aumentó al 10-12 % en 2011.

Las hipótesis sobre la etiología del TDAH se centran en diversas áreas: genética conductual y molecular, bioquímica cerebral, factores biológicos adquiridos, neuroanatomía, neurofisiología, neuropsicología y el entorno psicosocial. A día de hoy no está clara pero cada vez parece más evidente que se trata de un trastorno multifactorial con una base neurobiológica y genética fuerte que interactúa con factores ambientales. ^(Fundación CADAH)

Las causas pueden ser de origen neuroquímico (bajos niveles de dopamina y noradrenalina, histamina), infeccioso (encefalitis, rubeola intrauterina, infecciones infantiles), traumático (una lesión cerebral), como secuela de emergencias perinatales (kernicterus), por toxicidad por contaminantes como plomo, residuos industriales, productos químicos, cambios en la alimentación, en la agricultura, etc. y sobre todo, de origen genético. ^(Fundación CADAH)

Diferentes estudios de genética molecular ^(Sánchez, 2012) han señalado que un 70% de los casos de TDAH tienen que ver con mutaciones de varios genes (trastorno poligénico). Los trabajos señalan genes del sistema dopaminérgico en el cromosoma 11, -como son el que codifica el receptor D4 de la dopamina (DRD4) y el del transportador de la dopamina (DAT1 o SLC6A3)- y los genes del sistema noradrenérgico -como el gen codificante del receptor adrenérgico alfa_{2A} (ADRA2A), el gen COMT que codifica para la catecol-O-metiltransferasa y el gen que codifica para latrofilina 3 (LPHN3).

Otros genes reguladores del metabolismo de fármacos empleados en el tratamiento de TDAH, como CYP2D6 y CES1, son relevantes en la tolerancia y eficiencia de estos fármacos. También hay implicados otros polimorfismos para la histamina.

5. EL CASO DEL COLORANTE E-110 EN DALSY

En el otoño de 2016 diversas informaciones se hicieron eco de una carta remitida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en relación al contenido del colorante amarillo ocaso (E-110) en medicamentos de uso infantil, en concreto el medicamento *Dalsy* 20 mg/ml, suspensión oral. En ella se solicitaba que el prospecto de este medicamento incluyera las alteraciones en el comportamiento de los niños como potencial efecto de este colorante.

El E-110 es uno de los colorantes incluidos en las mezclas de los ensayos de McCann ^(McCann, 2007). Se trata de un colorante de declaración obligatoria y por tanto, está regulado por el Reglamento sobre aditivos alimentarios ^(UE, 2008) en su uso alimentario y por la Guía de excipientes de declaración obligatoria en los productos farmacéuticos de uso humano ^(UE, 2003), que explican cuándo hay que declarar un excipiente en el etiquetado de los productos farmacéuticos y proporciona una lista de los excipientes con la información que debe aparecer en el prospecto. El Reglamento establece que cuando un alimento contenga este colorante, el prospecto debe expresar: “E-110 puede tener efectos negativos sobre la actividad y la atención de los niños”. La guía indica que los colorantes azoicos por vía oral pueden provocar reacciones de tipo alérgico y que los productos farmacéuticos que contengan esos colorantes es obligatorio que lo declaren en todos los casos en los que estén presentes.

El actual prospecto de *Dalsy* 20 mg/ml, suspensión oral, ^(AEMPS, 2016a) sí detalla su contenido en colorante amarillo ocaso (E-110) y en otros excipientes, cada uno de ellos con su correspondiente advertencia, que en el caso del colorante E-110 es que puede producir reacciones de tipo alérgico. No declara la nota sobre la actividad y la atención en los niños.

El Panel de la EFSA marca ^(EFSA, 2014) la ingesta diaria admisible (IDA) recomendada para el colorante E-110 en 4 mg/Kg de peso/día, y la cantidad que contiene *Dalsy* 20 mg/ml, suspensión oral, está muy por debajo de dicha cantidad ^(AEMPS, 2016a). Concretamente representa alrededor de un 6% de la ingesta diaria admisible para este producto.

Es más, estos valores están muy por debajo de las cantidades que se probaron en el ensayo del grupo de McCann ^(McCann, 2007) que sirvió de base para la evaluación de la EFSA de 2009 sobre el efecto de ciertos colorantes y el benzoato sódico sobre el comportamiento de los niños ^(EFSA, 2009) y cuyos resultados no son concluyentes.

La evaluación llevada a cabo por la FDA llega a conclusiones similares ^(FDA, 2011b). Para alcanzar dicha cantidad de 4 mg/Kg de peso/día sería necesaria no ya una ingesta superior a la aconsejada en la ficha técnica del medicamento sino incluso superior a la que se obtiene con varios frascos del medicamento, y todo ello no de forma aguda sino continuada en el tiempo.

Por tanto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ^(AEMPS, 2016b) considera que la información actualmente contenida en la ficha técnica, etiquetado y prospecto de *Dalsy* 20 mg/ml, suspensión oral, es adecuada, porque en lo relativo al E-110 hace referencia a la posibilidad de reacciones alérgicas, algo que puede ocurrir en personas susceptibles a prácticamente cualquier dosis, y porque aunque no haga referencia a los efectos sobre el comportamiento de los niños, las evidencias no son concluyentes y la información contenida en el prospecto de los medicamentos se refiere a los efectos derivados de su uso en condiciones recomendadas e incluso en condiciones de sobredosis, pero nunca en condiciones en las que resulta altamente improbable alcanzar la ingesta diaria admisible, incluso ingiriendo varios frascos del medicamento.

6. CONCLUSIONES

- 1º **Las causas del TDAH son multifactoriales** pero cada vez parece más evidente que se trata de un trastorno multifactorial con una base neurobiológica y muy alta heredabilidad, que interactúa con factores ambientales.
- 2º Aunque haya **cierta correlación** entre la ingesta de colorantes y los síntomas de TDAH, **no se han encontrado evidencias científicas concluyentes** de que exista una relación directa de causa-efecto entre la conducta hiperactiva y los aditivos de los alimentos ni existen pruebas en el material científico publicado que apoyen que el uso de dietas de eliminación pueda ser la terapia principal para tratar problemas de comportamiento. La EFSA emitió en 2008 un informe sobre el efecto de ciertos colorantes y el benzoato sódico sobre el comportamiento de los niños, cuyos resultados no son concluyentes ^(EFSA, 2008). El informe de la FDA de 2011 presenta conclusiones similares en cuanto a la dificultad para extraer conclusiones definitivas ^(FDA, 2011b).

- 3º Algunos **niños predispuestos genéticamente** pueden mostrar **reacciones de sensibilidad** pero se ha demostrado que los aditivos alimentarios muy raramente provocan verdaderas reacciones alérgicas (inmunológicas).
- 4º Para llegar a comprender la hipersensibilidad individual **son necesarios más estudios a nivel biomolecular** y así poder conocer por qué una persona puede sufrir este tipo de respuesta anormal en el comportamiento ante sustancias químicas que de lo contrario no serían neurotóxicas.

7. GLOSARIO

- AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- ANS: Panel sobre aditivos alimentarios de la EFSA
- APA: American Psychiatric Association
- BHA: Hidroxibutilanisol
- BHT: Hidroxibitultolueno
- CIMA: Centro de Información Online del Medicamentos de la AEMPS
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual
- EFSA: European Food Safety Authority
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
- FDA: Food and Drug Administration
- GHA: Índice de hiperactividad Global
- IDA: Ingesta diaria aceptable
- IgE: Inmunoglobulina E
- MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- NOAEL: Nivel sin efectos adversos observables
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- TDAH: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- UE: Unión Europea

8. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS (2016a) “Ficha técnica y prospecto de Dalsy 20 mg/ml, suspensión oral”. https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/p/59166/Prospecto_59166.html (Consultado el 10/03/2017).
- AEMPS (2016b) “Nota informativa Información sobre el contenido de colorante amarillo anaranjado (E-110) en el medicamento Dalsy 20 MG/ML, suspensión oral, y otros medicamentos”, 23 de septiembre. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2016/NI-MUH_16-2016-colorante-Dalsy.htm (Consultado el 03/05/2017).
- American Psychiatric Association (APA) (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA) (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5)*, Arlington, American Psychiatric Association.
- Arnold, L.E., Lofthouse, N. y Hurt, E. (2012) “Artificial food colors and attention-deficit/hyperactivity symptoms: conclusions to dye for”, *Neurotherapeutics*, julio, vol. 9-3, págs. 599-609. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-012-0133-x> (Consultado el 03/03/2017).
- Asociación Feingold. <http://feingold.org> (Consultado el 06/03/2017).
- Bateman, B. et al.(2004) “The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children”, *Archive of Disease in Childhood*, junio, vol. 89-6, págs 506–511. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.031435> (Consultado el 04/05/2017).
- Bourneville (1897) *Le traitement médico-pedagogique des diferentes formes de l'idiotie*, París, Alcan.
- Clements, S.D. y Peters, J.E. (1962) “Minimal Brain Dysfunction in the school-age child”, *Archives of General Psychiatry*, marzo, vol. 6-3, págs. 185-197.
- Demoor, J. (1901) *Die anormalen Kinder und ihre erzieherische Behandlung in Haus und schule*, Altenburgo, Oskar Bonde.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009a) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Allura Red AC (E 129) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11,1327, págs. 1-39. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1327> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009b) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11, 1328, págs. 1-39. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1328> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009c) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Quinoline Yellow (E 104) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11, 1329, págs. 1-40. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1329> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009d) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11, 1330, págs. 1-44. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1330> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009e) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Tartrazine (E 102) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11, 1331, págs. 1-52. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1331> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2009f) “Scientific Opinion on the re-evaluation of Azorubine/Carmoisine (E 122) as a food additive”, *EFSA Journal* vol. 7-11, 1332, págs. 1-40. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1332> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2014) “Scientific opinion on the reconsideration of the temporary ADI and refined exposure assessment for Sunset Yellow FCF (E 110)”, *EFSA Journal*, vol. 12-7, págs. 3765-3804. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3765> (Consultado el 03/05/2017).
- EFSA Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) (2008) “Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children’s behavior” *The EFSA Journal*, vol. 660, págs. 1-54. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.660> (Consultado el 03/05/2017).
- Eisenberg (1957). “Psychiatric implication of brain damage in children”. *Psychiatric Quarterly*, vol. 31, págs. 72-92.

- FDA/CFSAN Food Advisory Committee (2011a) “Certified Color Additives in Food and Possible Association with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. Background Document for the Food Advisory Committee”, 30-31 de marzo”. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/FoodAdvisoryCommittee/UCM248549.pdf>. (Consultado el 03/05/2017).
- FDA/CFSAN Food Advisory Committee (2011b) “Overview and Evaluation of Proposed Association between Artificial Food Colors and Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) and Problem Behaviors in Children. Interim Toxicology Review Memorandum”, 1 de septiembre, Attachment 4. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/FoodAdvisoryCommittee/UCM248113.pdf>. (Consultado el 03/05/2017).
- Feingold, B.F. (1973) “Adverse reactions to food additives”. Presentado en: The American Medical Association Annual Meeting; 24-28 de junio; Chicago, IL. Citado en Arnold (2012).
- Feingold, B.F. (1975) “Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors” *American Journal of Nursing*, mayo, vol. 75-5, págs. 797-803.
- Feingold, B.F. (1976) “Hyperkinesis and learning disabilities linked to the ingestión of artificial food flavors and colors” *Journal of Learning Disabilities*,.Noviembre, vol. 9-9, págs 551-559. DOI: <https://doi.org/10.1177/002221947600900902> (Consultado el 06/03/2017).
- Feingold, B.F. (1977) “Hyperkinesis and learning disabilities linked to the ingestión of artificial colors and flavors” Discurso ante The American Academy of Pediatrics. New York Hilton Hotel, 8 de noviembre, Nueva York, NY. <http://www.feingold.org/Research/PDFstudies/Feingold-AAP.pdf> (Consultado el 06/03/2017).
- Fernández Jáen, A. (2004) “Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH). Aspectos históricos”, en Fernández Jáen, A. y Calleja Pérez, B., *Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH). Abordaje multidisciplinar*. http://www.jmuozoy.org/files/9/Necesidades_Educativas_Especificas/tdah/documentos/tdha2004.pdf (Consultado el 01/03/2017).
- González Mancebo, E., Castelló Carrascosa, J.V., Enrique Miranda, E. y Pulido Marrero, Z. (2007) “Reacciones adversas a los aditivos alimentarios”, en Peláez Hernández, A. y Dávila González, I.J, *Tratado de Alergología, Tomo II*. SEAIC, Madrid,. Ergon,. Capítulo 53, págs. 1007-1027.
- Hoffman, H. (1945) *Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder*, Frankfurt, Rütten & Loening Verlag.
- <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/etiologia-del-tdah.html> (Consultado el 16/03/2017).
- <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/genetica-y-tdah.html> (Consultado el 26/03/2017).
- McCann D et al. (2007) “Food additives and hyperactive behavior in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial”, *The Lancet*, vol. 370-9598, págs 1560–1567. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61306-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61306-3) (Consultado el 504/05/2017).
- Organización Mundial de la Salud. (OMS) (1990) *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, CIE-10*, Volumen V Trastornos mentales y del comportamiento. Washington: Organización Panamericana de la Salud,
- Rodríguez Lafora, G. (1917) *Los niños mentalmente anormales*, Madrid, Ediciones de la lectura. Still, G.F. (1902) “The Goulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children”, *Lancet*, vol. 159-4102, págs. 1008-1012, págs. 1077-1082, págs.1163- 1168.
- Sánchez Mora, C. et al. (2012) “Bases genéticas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad”, *Revista de Neurología*, vol. 55-10, págs. 609-618. <https://www.neurologia.com/articulo/2012344> (Consultado el 16/02/2017).
- UE (2003) “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf. (Consultado el 03/05/2017). ANEXO: Excipientes e información para el prospecto” http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf. (Consultado el 03/05/2017).
- UE (2008) “Reglamento (EC) No 1333/2008 de 16 de diciembre sobre aditivos alimentarios”, en *Diario Oficial de la Unión Europea*, págs. L354/16-L354/33. <https://www.boe.es/doue/2008/354/L00016-00033.pdf> (Consultado el 04/05/2017).
- UE (2011a) “Reglamento (EC) No 1129/2011 de 11 de noviembre por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) n o 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión”, en *Diario Oficial de la Unión Europea*, págs. L295/1-L295/177. <https://www.boe.es/doue/2011/295/L00001-00177.pdf> (Consultado el 04/05/2017).