

Montañés Rada F^{1,3}
De Lucas Taracena MT^{2,3}
Martínez Granero MA⁴

Aditivos y trastorno del déficit de atención. Actualización

1. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid. Jefe Unidad de Psiquiatría
2. Centro Salud Mental Usera, Madrid.
3. Universidad Complutense de Madrid.
4. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, Neuropediatría.

Additives and upheaval of the attention deficit. Update

Correspondencia:

E-mail: fmontanes@fhalcon.es

RESUMEN

En 1975 se abrió el debate sobre si el consumo de ciertos aditivos podría aumentar la hiperactividad o tener efectos perniciosos en la atención, conducta y aprendizaje, ya en población normal, ya en pacientes con trastorno por hiperactividad.

Si bien los resultados han sido negativos durante decenios de investigación, desde el 2004 se ha reabierto el debate con más fuerza gracias a un nuevo metanálisis y a dos investigaciones cuyos últimos resultados se publican en septiembre del 2007.

Estos artículos aportan datos positivos sobre un efecto neurobiológico leve de estos aditivos en población normal y según metanálisis también en TDA. Este efecto neurobiológico implicaría al menos un aumento de la hiperactividad.

Los estudios necesitan ser replicados por otros equipos de investigadores y afinar problemas metodológicos pero por el momento cambian nuestra perspectiva sobre la influencia de estos aditivos en la hiperactividad y sobre sus efectos neurobiológicos.

ABSTRACT

Artificial food colours and other food additives (AFCA) have long been suggested to affect behaviour in children. The main putative effect of food additives is to produce overactive, impulsive, and inattentive behaviour.

Despite the failure of early studies along 30 years to identify the range of proposed adverse affects, a recent meta-analysis⁴ of double-blinded, placebo-controlled trials and two new researches has shown a significant effect of food additives on the behaviour of children with ADHD.

This effect should be to increase hyperactivity. Although these studies need to be replicated, have changed our view point about this issue.

INTRODUCCIÓN

En el momento de escribir estas líneas están pendiente de publicación en Lancet nuevos datos a favor de la asociación de ciertos aditivos con la hiperactividad¹. Este artículo ha generado notas de prensa y recomendaciones para padres de niños con TDA de agencias de seguridad alimentaria extranjeras y españolas, en este último caso vehiculizadas en la página web del Ministerio de Sanidad Español (figura 1).

Figura 1. Nota de prensa del Ministerio de Sanidad Español

Un estudio de la Agencia de Seguridad Alimentaria británica sugiere una relación entre el consumo de ciertos colorantes alimentarios y un aumento de la hiperactividad infantil

1. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria tiene en marcha una reevaluación general de todos los colorantes autorizados prevista en la Directiva 94/36/CE
2. El estudio ha encontrado una relación estadística entre el consumo de ciertas combinaciones de colorantes unido al consumo de benzoato sódico y síntomas de hiperactividad en niños
3. La Agencia británica recuerda que los trastornos de comportamiento por hiperactividad y déficit de atención están ligados a factores diversos: genéticos, ambientales y de educación
4. Por su diseño, el estudio no puede aportar información acerca de los mecanismos biológicos que pudieran explicar esa asociación, cuestión que queda para investigaciones futuras

6 de septiembre de 2007.- Un estudio encargado a la Universidad de Southampton por la Agencia de Seguridad Alimentaria británica (FSA) sobre ciertos colorantes utilizados en la industria alimentaria ha encontrado una relación estadística entre ciertas combinaciones de los mismos unidas a benzoato de sodio y síntomas de hiperactividad. Para una mejor comprensión del alcance de este estudio, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) emite este comunicado.

Por hiperactividad, en el contexto de este estudio, se entiende la concurrencia de las siguientes conductas: sobreactividad, inatención e impulsividad. En estas circunstancias aparecen como manifestaciones extremas trastornos hiperactivos con déficit de atención y trastornos hiperkinéticos.

Las combinaciones de colorantes con benzoato sódico estudiadas son:

- a- amarillo anaranjado (E110), tartrazina (E102), carmoisina (E122) y rojo cochinilla 4R (E124)
- b- amarillo anaranjado (E110), amarillo quinoleína (E104), carmoisina (E112) y rojo allura (E129).

Las autoridades británicas han puesto este estudio en conocimiento de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) que, en cumplimiento de lo establecido en la legislación comunitaria (Directiva 94/36/CE), lleva ya cierto tiempo reevaluando aquellos colorantes cuyos datos toxicológicos, por ser más antiguos, deben ser revisados. Ni la EFSA ni la Comisión Europea han formulado recomendación alguna de cautela, insistiendo en que los aditivos en cuestión están todos autorizados en la UE para su uso en diversos productos, principalmente en golosinas, bebidas refrescantes, productos de bollería y helados.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, EFSA, había iniciado ya una revisión de la seguridad de todos los colorantes que están aprobados para su uso en la Unión Europea. EFSA ya ha anunciado que tendrá en cuenta el estudio inglés en sus trabajos de evaluación.

La EFSA advierte a los padres con hijos con hiperactividad de que su comportamiento quizás pudiera mejorar si eliminan de su dieta los productos que contienen los colorantes referidos, si bien insiste en que este tipo de desórdenes de la conducta están asociados a diversos factores (genéticos, medioambientales, etc). y que la interrupción del consumo de los colorantes puede no acarrear ninguna mejora.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) se une a esta recomendación y recuerda que los colorantes citados están obligatoriamente mencionados en el etiquetado de todos los productos que los contienen. Por tanto, los padres que así lo deseen pueden identificarlos fácilmente y no dar a sus hijos productos que los contengan. En este sentido, la AESAN recuerda que, de acuerdo con la legislación comunitaria, los aditivos deben aparecer en el etiquetado con su nombre o con el llamado número E, lo que permite en todo momento a los padres con niños afectados por este trastorno elegir o rechazar cualquier tipo de producto que contenga los colorantes en cuestión.

Cuando las investigaciones y evaluaciones en curso progresen más y aporten nueva información o aconsejen tomar otras decisiones, la AESAN lo comunicará al público lo antes posible. Este estudio británico, de gran complejidad, revela el buen funcionamiento del sistema europeo de seguridad alimentaria.

Por tanto una actualización y revisión sobre el tema parece apropiada en este momento.

TERMINOLOGÍA.

En primer lugar hay que aclarar la terminología, ya que parte de la confusión en la interpretación de los resultados de los más de 50 estudios realizados hasta la fecha proviene de la inadecuada extrapolación de resultados de un grupo a otro de niños o de un grupo de aditivos a otros, es decir de la excesiva generalización y simplificación.

Así, no es lo mismo aumento de hiperactividad en niños normales que en niños con TDA o TDAH. Dado que muchas investigaciones no las hacen psiquiatras infantiles es habitual hablar de aumento de medidas de hiperactividad cuando se refieren también a de aprendizaje o de atención o de simple conducta desafiante. No es lo mismo investigar en niños normales que en niños con trastorno por déficit de atención sin hiperactividad (TDA) o con hiperactividad (TDAH). Los mismos problemas aparecen para trastornos de aprendizaje respecto a confundir el nivel de trastorno con el de aparición de problemas sin llegar a trastorno DSM-IV.

Poniendo el caso del artículo del equipo de investigación de Southampton, ellos demuestran aumento de la conducta hiperactiva en niños de la comunidad. Sin embargo las medidas preventivas automáticamente se dirigen a los TDA, lo cual aunque tiene cierta lógica no tiene el soporte científico adecuado. Usando la lógica podemos llegar a hipótesis menos probables pero reales como que a lo mejor los TDA lo son tanto que estas sustancias tienen efectos despreciables o que pueden mejorar a los TDA inatentos y empeorar a los TDA hiperactivos.

En terminología hay que diferenciar también entre grupos de aditivos. Pueden ser naturales o artificiales. Salvo que lo explicitemos todos los estudios serán sobre aditivos artificiales. Las publicaciones biomédicas no siguen las clasificación de las agencias alimentarias estrictamente, así es fácil que sólo se hable de conservantes como el omnipresente benzoato sódico colorantes (food colour) o saborizantes (food flavour) sin más.

La clasificación de la Agencia española de Seguridad alimentaria usa la clasificación y normativa comunitaria para los aprobados en al CEE y en España. Usa para ello un código de una letra (la E) y tres cifras. La cifra de las centenas hace referencia al tipo de aditivos: 1. Colorantes. 2. Conservantes, 3. Antioxidantes 4. Estabilizantes. Las otras cifras corresponden, además del aditivo, a la

familia y a la especie. Con la letra H se especifican los aprobados en España pero no en la CEE. Los aromatizantes tienen otra clasificación. En la tabla 1 hay una relación de aditivos comunes²⁻⁵.

Queremos destacar también que el consumo de aditivos no está restringida a las llamadas “chucherías” y “snacks” o bebidas refrescantes. Aun así algunos estudios dan cifras de consumo para las “chucherías” de casi 2,5 kg persona/año según algunos estudios, especialmente caramelos (70%) y chicles (20%)⁶.

HISTORIA 1975-2004

El debate sobre la asociación entre alteración de la conducta de los niños y el consumo de aditivos o colorantes alimentarios artificiales (ACAA) se remonta al menos a hace 30 años⁷. Feingold, alergólogo, vinculó en este primer artículo el consumo de colorantes o saborizantes con aumento de problemas de aprendizaje y de hiperactividad. Feingold llegó a publicar dos libros con su dieta, que inicialmente estaba diseñada para adultos con intolerancia a salicilatos. Esta dieta excluía los aditivos de tipo colorante o saborizante y los salicilatos. Inmediatamente se hicieron muchos estudios intentando comprobar la asociación o la eficacia de dicha dieta con resultados en general negativos^{8,9}. Los estudios que detectaron efectos lo hicieron con un valor del 2% (lejos del 30-75% referido por Feingold). Con estos datos algunos especialistas llegaron a recomendar a lo sumo la suspensión de la administración de estas sustancias a los niños con TDA de corta edad¹⁰.

HISTORIA 2004-2007

Sin embargo el asunto no ha dejado de recobrar actualidad episódicamente especialmente por el empujón para la búsqueda de causas ambientales que supone el aumento de incidencia del TDA/TDAH.

En el año 2004 Schab DW & Trinh NH publican un metanálisis de los estudios doble ciego realizados hasta dicho años que muestra la existencia de un efecto de los ACAA en el comportamiento de los niños con TDAH. Sin embargo este metanálisis no permite concluir que la eliminación de los ACAA pueda tener efecto en una disminución del nivel medio de hiperactividad de la población general.

El estudio de Schab DW & Trinh NH incluye 50 ensayos. Según este metanálisis el efecto (se considera efecto a la magnitud de la diferencia con los cambios de la puntuación media d [derivación estándar]) total de los ACAA sobre la hiperactividad es de entre un 0.283 (95% CI,

184 Tabla 1 Aditivos alimentarios más usados

Edulcorantes

Sorbitol, Jarabe de sorbitol, Manitol, Isomaltitol, Maltitol, Jarabe de maltitol. aspartamo (E 951), ciclamato (E 952) sacarina (E 954) xilitol (E 967).

Colorantes

E 100 Curcumina, E 1001 riboflavina, E 102 Tartazina, E 104 Amarillo de quinoleína, E 110 Amarillo ocazo FCF, E 110 Amarillo anaranjado S, E 120 Cochinilla, ácido carmínico, carmines, E 122 Azorubina, carmoisina, E 124 Ponceau 4R, rojo cochinilla A, E 129 Rojo Allura AC, E 131 Azul patente V, E 132 Indigotina, carmín de índigo, E 133 Azul brillante FCF, E140 clorfila, E 142 Verde S, Verde Acido Brillante BS, Verde Lisamina, E 151 Negro brillante BN, negro PN, E 155 Pardo HT, E 160 d Licopeno, E 160 e Beta-apo-8'-carotenal (C 30), E 160 f Ester etílico del ácido beta-apo-8'-carotenoico (C 30), E 161 b Luteína. Algunos colorantes como el E-110, E-122, E-124 y E-155 no podrán exceder de 50 mg/Kg o mg/l.

Antioxidantes habituales

Ácido sórbico (E 300), alfa tocoferol (E 307), extractos de origen natural ricos en tocoferoles (E 306), ácido tartárico (E 334).

Conservantes

nitrito potásico (E 249), nitrito sódico (E 250), anhídrido sulfuroso (E 220), ácido sórbico (E 200), ácido acético (E 260), ácido málico (E 296), sulfitos para controlar fermentación,

Estabilizadores

Ácido algínico (E 400), agar-agar (E 406), goma guar (E 412), sorbitol (E 420), manitol (E 421), glicerol (E 422).

0.079-0.488). Este efecto puede ser de un 0.210 (95% CI, 0.007-0.414) si excluimos los estudios de menor calidad y tamaño. En definitiva este estudio apoya la hipótesis de que algunos aditivos tienen un efecto neurobiológico cuyo nivel de impacto es mensurable, aspectos hasta ese momento en entredicho.

Siguiendo la estela de esta revisión, en el 2004 aparece un estudio doble ciego del equipo de Jim Stevenson de la Universidad de Southampton que abre aún más el debate. El estudio se realiza con 1873 niños de 3-4 años de población general. Se habían hecho pruebas de atopía 1246 niños. Se subclasificaron según la presencia de hiperactividad o déficit de atención en forma de tabla de 2x2, siendo el grupo de "no hiperactividad y no déficit de atención" de 277 niños. Tras evaluación basal, se eliminó el benzoato y los colorantes durante 1 semana. En las tres

semanas subsiguientes en un diseño doble ciego cruzado se dieron de forma aleatoria colorantes (20 mg/día) y benzoato de sodio (45 mg/día) o bien placebo. La evaluación la realizaba por un lado un investigador desconocedor de la fase de estudio (evaluador ciego) y por otro se obtenía información a partir de la evaluación de los padres.

En base a los informes de los padres se obtuvieron disminuciones en la conducta de tipo hiperactiva en la fase de suspensión de aditivos, hubo aumentos de conducta hiperactiva en la fase de administración de aditivos comparada con la de las fases de placebo. Estos resultados no se debieron a la presencia de hiperactividad o atopía previa. No se obtuvieron resultados significativos a partir de los datos del evaluador ciego.

Este estudio a parte de la necesidad de replicación deja abierta la pregunta de

si existen efectos significativos en medidas más amplias de hiperactividad (concretamente en las clínicas en vez de las dependientes de evaluación paterna) así como el efecto en otras edades.

El equipo liderado por Jim Stevenson y John Warner siguió investigando para cubrir estas áreas de información y sus actuales resultados están pendientes de publicación en Lancet. Hemos accedido a la publicación online de las pruebas corregidas y por ello pasamos a explicar el trabajo en más detalle por su novedad y previsibles repercusiones en políticas sanitarias.

El estudio recluta voluntarios de la comunidad (es decir estamos en principio hablando de población infantil normal) mediante una encuesta de interés (posible sesgo de selección) y administra dos mezclas de aditivos diferentes. Las mezclas son diferentes en algunos com-

ponentes. Pondremos los nombres de los aditivos en inglés y español así como su código CEE para facilitar futuras lecturas.

A los niños de 3 años se les da en forma de zumo 20 mg de la mezcla A. La mezcla A contiene colorantes artificiales (5 mg sunset yellow=amarillo anaranjado [E110], 2,5 mg carmoisine=carmoisina [E122], 7,5 mg tartrazine=tartrazina [E102], y 5 mg ponceau 4R=rojo cochinilla 4R [E124]) así como 45 mg de benzoato sódico [E211]. A los niños de 8/9 años se les da 30 mg de la mezcla B. La mezcla B contiene colorantes (7,5 mg sunset yellow, 7,5 mg carmoisine, 7,5 mg quinoline yellow=amarillo quinoleína [E110], y 7,5 mg allura red=rojo allura [E129]) así como 45 mg de benzoato sódico. Como se ve ambos grupos reciben dos colorantes idénticos (sunset yellow [E110], carmoisine [E122]) a dosis diferentes según la mezcla, igual cantidad de benzoato sódico y diversas dosis de otros colorantes.

Los niños de 8 años reciben dosis de colorantes de la mezcla A y B multiplicadas por 1,25 para ajustar por el peso. Sin embargo la dosis de benzoato sódico no varía con la edad. En total reciben 24,98 mg de la mezcla A y 62,4 mg de la mezcla B.

Estas dosis equivalen en niños de 3 años a los colorantes contenidos en una bolsa de 56 gr de golosinas en el caso de la mezcla A o una y media bolsas para la mezcla B. La mezcla B de niños de 8/9 años equivale a 4 bolsas.

El estudio tras una fase de lavado basal establece periodos de 1 semana a lo largo de 6 semanas para dar placebo o mezcla activa, siendo las semanas 1, 3 y 5 para lavado y las semanas 2,4 y 6 para recibir (de forma aleatorizada) en dos de ellas mezcla activa y en una placebo. Por supuesto el estudio es ciego. Se intenta controlar el consumo de colorantes en dieta normal mediante un registro de comidas y se registra qué porcentaje de los zumos toman.

La medida usada para evaluar el resultado puede ser un punto de controversia ya que se elabora una medida compuesta de varias: evaluación de profesor, padres, observación en colegio por evaluador y un test neuropsicológico (conners Continuous performance test).

Finalmente los resultados son que la mezcla A tiene efectos secundarios en los niños de 3 años y en los de 8 años pero la mezcla B solo tiene efecto en el grupo de 8 años. El tamaño del efecto es en este estudio de 0,18.

Dado que los TDA están 2 Desviaciones estándar por encima en las medidas de hiperactividad que la población normal este efecto de 0,2 implica aproximadamente un

10% de las diferencias observables entre TDA y población normal.

En todo caso las diferencias, teniendo en cuenta intervalos de confianza han sido significativas por ajustados límites de confianza. Así, para la mezcla A y 3 años es: 0,20 [95% CI 0,01-0,39], $p=0,044$; que ajustada a los niños que tomaban más del 85% del zumo mejora significativamente (0,32 [0,05-0,60], $p=0,02$). En el caso de los niños de 8 años ocurre lo mismo (0,12 [0,02-0,23], $p=0,023$); ajustando por los niños que toman más del 85% del zumo (0,17 [0,07-0,28], $p=0,001$).

En todo caso el tomar más del 85% del zumo no deja de ser una variable subjetiva de seguridad que de repente nos rebela que había niños que no se tomaban todo el zumo. Su uso tiene algo de data torturing. Afortunadamente para los autores obtienen estrechos niveles de significación estadística sin ajustar por esta medida de seguridad.

La importancia de este estudio en comparación con otros previos es que replica y mejora uno similar y muestra que los ACAA no sólo aumentan la hiperactividad en los TDA sino también en niños normales.

Respecto a problemas, a parte de lo ya reseñado a nivel estadístico y metodológico, destacar tres.

El primero es que se salva el problema del primer estudio de que sólo los padres parecían ser capaces de detectar los cambios ya que los evaluadores clínicos no podían, pero lo hace a costa de mezclar las evaluaciones de padres con las de profesores y otras en un índice compuesto.

El segundo problema es el de los diferentes efectos de las mezclas: ¿porqué la mezcla B no hace efecto en los niños de 3 años y sí lo hace sin embargo la mezcla A, siendo que la B tiene más dosis. Abundando en ello ¿porqué la mezcla B si tiene efecto en los niños de 8 y no en los de 3?. ¿Tenemos que pensar que los compuestos presentes en la mezcla A pero no en la B: tartrazine [E102] y ponceau 4R [E124], son más tóxicos a los 3 años? ¿O que los aditivos que diferencian la mezcla B de la A: quinoline yellow [E110] y allura red AC [E129] son menos tóxicos a los 3 años que a los 8? ¿O que el efecto se debe a la combinación y diferentes dosis con los componentes comunes a todas las mezclas: sunset yellow [E110], 2,5 mg carmoisine [E122] y benzoato sódico?.

El tercer problema es que por el diseño no se puede afirmar si es el benzoato o son los colorantes los causantes del efecto conductual ya que el benzoato se da siempre a similares dosis. La implicación de que sea el benzoato es importante ya que si bien los colorantes pueden

186 ser considerados superfluos el benzoato sódico sí que cumple una función útil en la conservación de muchos alimentos.

Para hacer frente a una posible crítica respecto a periodos de lavado y adecuada evaluación del efecto tóxico en el tiempo los investigadores de este estudio revelan que según un estudio piloto realizado por ellos los efectos de los aditivos se producen a la hora de la ingestión y que este tiempo tendría que ser tenido en cuenta en futuros estudios.

CONCLUSIONES.

La primera conclusión independiente de necesidad de repeticiones y mejoras metodológicas es que estas investigaciones empiezan a dar un giro a la visión que todos tenemos de estos aditivos que empiezan a ser altamente sospechosos de generar efectos neurobiológicos no despreciables.

Hay que ver el efecto que puedan tener en los TDA ya que puede no ser el esperado según estas investigaciones que se han hecho esencialmente en población normal.

Finalmente, la consecuencia en política sanitaria en el momento de escribir estas líneas es que la FSA, Agencia del Reino Unido para Seguridad Alimentaria, ha recomendado a los padres de niños hiperactivos que no administren estos aditivos a sus hijos, si bien algunos críticos han pedido que esta medida se extendiera a toda la población infantil e incluso se plantee la eliminación de estos aditivos. La FSA ha declinado esta responsabilidad en la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria de la CEE. En España el Ministerio de Sanidad en una nota del día se ha sumado a las iniciativas de la FSA (figura 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, O Warner J, Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Published Online September 6, 2007. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61306-3
2. Directiva 95/2/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de febre-

ro de 1995 relativa a aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes DO L 61 de 18.3.1995, p. 1/40 (ES, DA, DE, EL, EN, FR, IT, NL, PT, FI, SV)

3. Real Decreto 1810/1991, de 13 de diciembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercialización de Caramelos Chicles, Confites y Golosinas (BOE 308/1991 de 25-12-1991).
 4. Real Decreto 1917/1997, de 19 de Diciembre de 1997, por el que se establecen las Normas de Identidad y Pureza de los aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes utilizados en los productos alimenticios
 5. Real Decreto 142/2002, de 1 de Febrero de 2002, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos distintos de colorantes y edulcorantes para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización (B.O.E. 20.02.2002)
* Modificado por: Real Decreto 257/2004, de 13 de febrero (B.O.E. 14.02.2004)
* Modificado por Real Decreto 2196/2004, de 25 de noviembre (B.O.E. 3.12.2004)
* Modificado por Real Decreto 698/2007, de 1 de junio (B.O.E. 14.06.2007)
* Modificado por Real Decreto 1118/2007, de 24 de agosto (B.O.E. 14.09.2007)
* Directiva Objeto de transposición: Directiva 95/2/CE del Parlamento europeo y del Consejo de 20 de febrero de 1995, relativa a aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes
 6. MERCASA. Alimentación y Consumo, MERCASA, Distribución y Consumo, Madrid, 1998.
 7. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colours. *Am J Nurs* 1975; 75: 797-803.
 8. Wender EH. The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr.* 1986 Feb;7(1):35-42.
 9. Editorial. NIH consensus development conference: defined diets and childhood hyperactivity. *Clin Pediatr* 1982; 21: 627-30.
 10. Overmeyer S, Taylor E. Annotation: principles of treatment for hyperkinetic disorder: practice approaches for the UK. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 1147-57.
- Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, et al. 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. *Arch Dis Child* 2004; 89: 506-11.