

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del suplemento con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo

Systematic review of the efficacy and safety of omega 3 and omega 6 fatty acid supplementation in developmental neurological disorders

Antonio Calderón-Moore¹, Mariel Pizarro-Castellanos², Antonio Rizzoli-Córdoba³

RESUMEN

Introducción. La información disponible en las guías clínicas y artículos de revisión es controversial e insuficiente para conocer la eficacia clínica del suplemento con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo. Es importante conocer y profundizar dicha información, ya que este podría constituir un tratamiento adicional eficaz para los trastornos mencionados.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática con base en los lineamientos del grupo Cochrane: mediante la búsqueda de ensayos clínicos, en inglés y español, en diversas bases de datos (Medline, Cochrane Data Base, etcétera), desde 1990 hasta 2011, de pacientes en edad pediátrica que cumplieran con la información requerida por el grupo CONSORT.

Resultados. Se encontraron 102 publicaciones; de estas, se eligieron cinco ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con placebo como control, para la realización de la revisión. Se encontraron diferencias en la mejoría clínica, sin resultar significativas en la mejoría de los síntomas del trastorno por déficit de atención entre el grupo control y el del tratamiento. No se reportó ningún efecto adverso grave. Las características de las poblaciones de los diferentes estudios fueron muy heterogéneas.

Conclusiones. Con los resultados obtenidos no se logró afirmar categóricamente que el suplemento con ácidos grasos omega 3 y omega 6 presente eficacia significativa, debido a las diferentes características de los estudios ya descritos. Sin embargo, con base en la mejoría clínica y el adecuado perfil de seguridad, el suplemento, aunado al tratamiento farmacológico, podría resultar benéfico para el paciente.

Palabras clave: ácidos grasos esenciales, omega 3, omega 6, déficit de atención.

ABSTRACT

Background. Available information on clinical guidelines and review articles is controversial and is insufficient to determine the clinical efficacy of supplementation with omega 3 and omega 6 fatty acids in neurodevelopmental disorders. Additional treatment may be effective for the treatment of these disorders.

Methods. We conducted a systematic review based on the guidelines of the Cochrane group by searching for clinical trials in MEDLINE, COCHRANE DATA-BASE in the time interval 1990 to 2011, in English and Spanish, and in pediatric patients that comply with the information required by the CONSORT group. One hundred and two articles were obtained; 97 articles were excluded choosing five randomized, double-blind, placebo-controlled trials to perform the review.

Results. In the trials analyzed we found no significant difference in the improvement of ADHD symptoms between placebo group and the intervention, but there was clear clinical improvement. No serious adverse events were reported. There are no similar characteristics in the reviewed articles to carry out a meta-analysis and accurate assessment of the effectiveness of supplementation.

Conclusions. With the results of this systematic review, we cannot state categorically that the use of this supplementation is significantly effective due to the different characteristics of the studies described above. However, due to clinical improvement and adequate safety profile, it may be useful without replacing pharmacological treatment.

Key words: essential fatty acids, omega 3, omega 6, attention deficit disorder.

¹ Departamento de Pediatría,
² Departamento de Neurología Pediátrica,
³ Dirección de Investigación,
Hospital Infantil de México Federico Gómez,
México D.F., México

Autor de correspondencia: Dr. Antonio Rizzoli-Córdoba
Correo electrónico: antoniorizzoli@hotmail.com

Fecha de recepción: 02-02-12
Fecha de aceptación: 17-04-12

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), los trastornos del neurodesarrollo se clasifican dentro del eje I, en el que se encuentran los trastornos clínicos que no involucran algún síndrome. Entre estos están el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC).¹ Las características de los trastornos por déficit de atención son desadaptación, inatención e impulsividad-hiperactividad. Las opciones de tratamiento recomendadas para el TDAH incluyen el tratamiento farmacológico —con medicamentos estimulantes y no estimulantes— y el tratamiento no farmacológico, principalmente la terapia de conducta.² La base del tratamiento para el TDC consiste en la adquisición de destrezas y resolución de problemas, aunque no existe un tratamiento farmacológico establecido para este trastorno.

Los ácidos grasos esenciales son aquellos de cadena larga que el cuerpo no puede sintetizar o que sintetiza en escasa cantidad, por lo que requieren ser suplementados en la dieta para cubrir las funciones metabólicas que desempeñan, como formar parte importante de las membranas celulares.

En la actualidad, según la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA), la dieta en los países desarrollados proporciona suficiente concentración de omega 6 y muy baja de omega 3, con una relación omega 6/omega 3 insuficiente para el adecuado funcionamiento de la neuroconducción.³ Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son metabólicamente muy activos. La mayor concentración se encuentra en el sistema nervioso, predominantemente en las membranas neuronales. Los más abundantes son el ácido docosahexaenoico (DHA) —que participa principalmente en las sinapsis neuronales, donde interviene en la señalización neuronal y formación de neurotransmisores, aumentando la permeabilidad neuronal mediante la activación de los canales de sodio— y el ácido eicosapentaenoico (EPA), que es precursor del DHA y un importante activador de metabolismo en el SNC, además de que favorece la generación de eicosanoides y citocinas.⁴ La relación entre la deficiencia de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados y la hiperactividad fue propuesta inicialmente por Colquhoun y Bunday.⁵ Desde 1995, Stevens y colaboradores sugirieron una relación entre la deficiencia de omega 3 y omega 6 y TDAH,

trastornos del aprendizaje, trastornos de lecto-escritura, disgraxia y síntomas relacionados con TDAH.^{6,7}

En la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo, el tratamiento de primera línea es el tratamiento farmacológico. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes con TDAH con tratamiento farmacológico presentan efectos adversos que dificultan el apego al mismo, ya que causan recelo en los padres sobre su uso ocasionando la suspensión del tratamiento. Como se mencionó previamente, para el TDC no existe un tratamiento farmacológico establecido.

Se ha propuesto que el suplemento con ácidos grasos omega 3 y omega 6 puede funcionar como un tratamiento adicional a los ya establecidos, para la mejoría del estado clínico de los pacientes con TDAH y TDC.

Algunos autores han propuesto que niños con TDAH —con y sin dificultados en el aprendizaje— responden de manera diferente al suplemento con ácidos grasos. Se ha observado mejor respuesta en aquellos que sí presentan trastornos de aprendizaje.⁸ Incluso, se ha propuesto que algunas combinaciones de omega 3, omega 6, zinc y magnesio pueden ser de beneficio para estos pacientes. Huss y colaboradores sugirieron que estas combinaciones presentan efectos benéficos sobre los problemas de atención, conductuales y emocionales en niños y adolescentes con este tipo de trastorno.⁹ Por otro lado, existen grupos de investigación que han reportado que no existe evidencia sólida que justifique este tipo de suplemento, por lo que no recomiendan la administración de omega 3 y omega 6 como opciones de tratamiento adyuvante para TDAH.¹⁰

La información disponible en las guías clínicas y artículos de revisión es controversial e insuficiente. Por lo anterior, el objetivo de esta revisión fue evaluar la información disponible sobre la eficacia y seguridad del suplemento con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo, mediante una revisión sistemática de la literatura.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática con base en los lineamientos del grupo Cochrane para revisiones sistemáticas,¹¹ en las bases de datos Medline/PubMed, Cochrane Database y Artemisa, y en las referencias de los artículos encontrados, publicados de 1990 a 2011. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos en inglés y español realizados en humanos en edad pediátrica, ensayos clínicos aleatoriza-

dos, doble ciego, de comparación entre la administración de ácidos grasos esenciales y la administración de placebo, donde se evaluará la eficacia clínica de la intervención descrita y la seguridad de la misma. Se buscó que los ensayos clínicos cumplieran con la información requerida en los artículos de ensayos clínicos, elaborada por el grupo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) de 2010.¹²

De la búsqueda realizada mediante 2 revisores, se obtuvieron 102 artículos. De estos, se eligieron cinco ensayos clínicos que cumplieron con los requisitos establecidos inicialmente para realizar la revisión.

RESULTADOS

El diseño de los cinco artículos analizados fue de ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado (Cuadro 1).^{3,7,13-15} En cuatro de ellos, se analizó el efecto del suplemento de ácidos grasos en niños con diagnóstico de TDAH y síntomas relacionados al mismo, mientras que en un estudio se analizó el efecto en niños con diagnóstico de TCD.

Las intervenciones realizadas, el suplemento administrado, las dosis y el tiempo de administración fueron diferentes en todos los estudios, con una variación desde dos hasta seis meses (Cuadro 1).

Para evaluar la eficacia del suplemento, los métodos y escalas utilizadas en los artículos fueron diversos. No se encontró diferencia significativa en la mejoría de síntomas de TDAH entre el grupo placebo y el de la intervención (Cuadro 2). Sin embargo, al evaluar la respuesta clínica en el grupo de la intervención, se encontró mejoría clínica

importante. Esta fue tan notoria, que los padres decidieron continuar con el suplemento de ácidos grasos esenciales poliinsaturados, tras terminar el estudio.

En el estudio realizado por Sinn y colaboradores, en el que se administró una combinación de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido gamma-linolénico y vitamina E (558 mg de EPA + 174 mg de DHA + 60 mg GLA + 10.8 mg de vitamina E diariamente, durante 15 semanas), se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos —con suplemento y placebo— en el test de Conners para padres, con mejoría de más de una desviación estándar en 30 a 40% de los niños. En la fase dos, se realizó la misma intervención en ambos grupos y se encontró mejoría clínica en el test de Conners en todos los grupos con suplemento, con disminución de más de una desviación estándar en 40 a 50% de los niños. Sin embargo, no se observó diferencia significativa en el test de Conners para maestros.⁷ Así mismo, Jonhson y colaboradores encontraron una respuesta clínica favorable (no significativa estadísticamente) en el subgrupo de pacientes con TDAH de predominio con inatención (26%). Este grupo mostró una reducción de síntomas de al menos 25% en la escala ADHD-RS (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale*). Dentro del mismo grupo, 12% presentaron reducción de los síntomas en más de 50% tras tres meses de tratamiento. Al final del estudio, después de seis meses de tratamiento, los síntomas se redujeron en 47% de los participantes. De estos, 7 (12%) presentaron una reducción de más de 50% en los síntomas.¹³

Al analizar la seguridad de la administración de los suplementos, no se reportaron efectos adversos. Únicamente se observaron efectos adversos a nivel gastrointestinal

Cuadro 1. Diferencias entre el tipo de suplemento, la dosis y el tiempo de administración

Autor (año)	Intervención	Dosis (por día)	Tiempo de administración
Sinn, et al (2007) ⁷	EPA + DHA + GLA + VIT E	558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 10.8mg VIT E	dos periodos, uno de 15 y otro de 30 semanas
Jonhson, et al (2008) ¹³	EPA + DHA + GLA + VIT E	558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 10.8 mg VIT E	dos periodos, cada uno de 3 meses
Hirayama, et al (2004) ¹⁴	DHA + EPA	100 mg EPA + 514 mg DHA	un periodo de 2 meses
Voigt, et al (2001) ¹⁵	DHA	345 mg DHA	un periodo de 4 meses
Richardson, et al (2005) ³ (en TDC)	EPA + DHA + GLA + VIT E	558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 9.6 mg VIT E	2 periodos, cada uno de 3 meses

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; GLA: ácido gamma-linolénico; VIT E: vitamina E; TDC: trastorno del desarrollo de coordinación.

Cuadro2. Descripción de los trabajos analizados (continúa en la siguiente página)

Autor (año)	Población	Grupos	Intervención	Evaluación	Resultados
Primera etapa (15 semanas)					
Sinn (2007) ⁷ TDAH	N=104	AGPI + MVM n=41	558 mg EPA +174 mg DHA +60 mg GLA +10.8mg vitE/ día+ MVM	Escala Conners, padres Escala Conners, maestros	Mejoría en inatención, impulsividad e hiperactividad en >1 DE en el 30 a 40% de los niños Sin mejoría significativa
		AGPI n=36	558mg EPA +174 mg DHA +60 mg GLA +10.8 mg vitE/día	Escala Conners, padres Escala Conners, maestros	Mejoría en inatención, impulsividad e hiperactividad en >1 DE en el 30 a 40% de los niños Sin mejoría significativa
	N=87	Placebo n=27	Placebo	Escala Conners	Sin mejoría significativa
		AGPI + MVM	558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 10.8 mg vitE/ día +MVM	Escala Conners, padres	Mejoría de 40 a 50% de los pacientes, sobre todo en síntomas de inatención y en hiperactividad/impulsividad
Voigt (2001) ¹⁵ TDAH	N= 54	DHA n=27	345 mg/día de DHA por 4 meses	TOVA (omisión/ comisión)	Aumento de 3 DE en errores de omisión, disminución de 1 DE en errores de comisión, tiempo de respuesta con aumento de 2 DE (NS)
					Disminución de tiempo de realización en prueba 1 de 2 DE y de 3 DE en prueba 2 (NS)
	N=40	Placebo n=27	Placebo	CCTT	Disminución en internalización de 2 DE, conducta exterior de 2 DE, socialización de 3 DE, pensamiento de 2 DE, inatención 1.5 DE (NS)
		DHA n=20	3,600 mg DHA+700 mg EPA/sem por 2 meses	CBCL	No muestran resultados (NS)
Hirayama (2004) ¹⁴ TDAH				Conners	Aumento de respuestas correctas en 6
N=75	Placebo n=20	Aceite de oliva	Atención	Sin aumento en número de objetos recordados	
			Memoria auditiva y visual	Aumento de 9 puntos hacia edad normal Sin cambios en errores de omisión o comisión	
			Integración visual-motora	Disminución de número de errores en 1	
			Primera etapa (3 meses)		
Johnson (2008) ¹³ TDAH	N=75	AGPI n=37	558 mg EPA + 174 mg DHA/día, 60 mg GLA, 10.8 mg Vit. E	TDAH-RS-IV	26% presentaron más de 25% de reducción en puntaje y 12% presentaron más de 50% de reducción en puntaje
		Placebo n=38	Aceite de oliva	TDAH-RS-IV	7% presentaron más de 25 % de mejoría en puntaje
	N=59	AGPI	558 mg EPA + 174 mg DHA/día, 60 mg GLA, 10.8 mg Vit. E	TDAH-RS-IV	47% mejoraron el puntaje y de estos el 12% mejoraron en más del 50% los síntomas.
Segunda etapa (3 meses)					

Cuadro2. Descripción de los trabajos analizados (continuación)

Autor (año)	Población	Grupos	Intervención	Evaluación	Resultados
Primera Etapa (3 meses)					
				Función motora (MABC)	Incremento de puntaje del percentil 6 al 12 (NS)
				Lectura y deletreo (WORD)	Incremento en 1 DE en escritura ($z=2.87, p <0.004$) y 0.5 DE en deletreo ($z=3.36, p <0.001$)
				Síntomas ADH maestros CTRS-L	Disminución de más de 0.5 DE ($z=5.48, p <0.0001$)
				Función motora (MABC)	Sin cambios
Richardson (2005) ³	N= 117	AGPI n=60	558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 9.6 mg Vit E		
TDC		Placebo n=57	Aceite de Oliva	Lectura y deletreo (WORD)	Discreta mejoría (menor a 0.5 DE)
				Síntomas ADH maestros CTRS-L	Sin cambios
Segunda Etapa (3 meses)					
				Función motora (MABC)	Sin cambios
				Lectura y deletreo (WORD)	Incremento en 0.5 DE en escritura y deletreo
				Síntomas ADH maestros CTRS-L	Disminución de menos de 0.5 DE

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDC: trastorno del desarrollo de la coordinación; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; MVM: multivitaminas/minerales; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; GLA: ácido gamma-linolénico; DE: desviación estándar; TOVA: *Test of Variables of Attention*; CCTT: *Children's Color Trails Test*; CBCL: *Child Behaviour Check List*; NS: resultados no mostrados.

(diarrea y dispesia) en tres pacientes, sin que hubiera compromiso clínico.

DISCUSIÓN

Como se comentó anteriormente, no existen características similares en los estudios analizados para llevar a cabo un metaanálisis y una evaluación acertada sobre la eficacia del suplemento con ácidos grasos esenciales de cadena larga, omega 3 y omega 6, en los trastornos del neurodesarrollo.

Los artículos revisados presentaron un rango amplio de edad (6 a 18 años). El suplemento con el que se realizó la intervención, la dosis de la misma y el tiempo en el que fue administrado van desde dos hasta seis meses, y los métodos de evaluación de la eficacia son muy diversos. Esto no permite que se puedan comparar los resultados entre los estudios ni que se pueda medir la eficacia del suplemento.

Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los artículos que evalúan la

eficacia del suplemento en el TDAH —entre el grupo de la intervención y el placebo—, si existió mejoría clínica evidente, principalmente en los campos de la hiperactividad/impulsividad, inatención y trastornos de la coordinación.

La combinación más utilizada y recomendada para la mejoría de síntomas en el TDAH es la de ácidos grasos esenciales poliinsaturados omega 3 (EPA, DHA) y omega 6 (ácido araquidónico y GLA). La dosis utilizada más frecuentemente es de 558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA + 10.8 mg vitamina E, por día.

La mejoría clínica observada en los campos de hiperactividad/impulsividad, inatención y trastornos de la coordinación, aunque no estadísticamente significativa, fue suficiente para impulsar a los padres a continuar con el tratamiento de suplemento con ácidos grasos esenciales de cadena larga, omega 3 y omega 6, aún ya terminados los estudios. Esto aunado a su gran seguridad y ausencia de efectos adversos significativos.

Con base en los resultados obtenidos de la presente revisión sistemática, no se puede afirmar categóricamente que el suplemento con ácidos grasos esenciales de cadena larga omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo presente eficacia significativa debido a las diferentes características de los estudios, previamente descritas. Aunque solamente hubo diferencias estadísticamente significativas en las habilidades de lectura y deletreo entre el grupo placebo y el del suplemento, se sugiere, para la mejoría clínica en otros aspectos, como hiperactividad/impulsividad e inatención, la posibilidad de suplementar con ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6 cuando predominan estos síntomas en el paciente. Por esta razón — y el adecuado perfil de seguridad— el tratamiento puede ser útil en niños con TDAH y TDC con predominio de la sintomatología mencionada, sin que se sustituya el tratamiento médico de primera línea.

Se deben realizar más estudios para evaluar la eficacia de los ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6 en TDAH y TDC, siguiendo las características clínicas, los modelos de intervención, el tipo y el tiempo de intervención de los estudios ya realizados, con el fin de lograr un análisis adecuado de los resultados, y poderlos comparar entre sí.

REFERENCIAS

1. López-Ibor AJ, Valdés MM, Flores I FT. DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Barcelona: Masson Elsevier; 2003. Disponible en: <http://148.228.156.172/DSMIV/DSMIV/CREDITOS.PDF>
2. Floet AM, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev* 2010;31:56-69.
3. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham Study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005;115:1360-1366.
4. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition* 2003;19:62-65.
5. Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypothesis* 1981;7:673-679.
6. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995;62:761-768.
7. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:82-91.
8. Milte CM, Sinn N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *J Child Health Care*. 2011;15:299-311.
9. Huss M, Völp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems—an observational cohort study. *Lipids Health Dis* 2010;9:105.
10. Aben A, Danckaerts M. Omega-3 and omega-6 fatty acids in the treatment of children and adolescents with ADHD. *Tijdschr Psychiatr* 2010;52:89-97.
11. Davey J, Turner RM, Clarke MJ, Higgins JP. Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:160. doi:10.1186/1471-2288-11-160.
12. Schulz K, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000251. doi:10.1371/journal.pmed.1000251.
13. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjo B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord* 2009;12:394-401.
14. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity-disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:467-473.
15. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berreta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139:189-196.