



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN CON
ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y OMEGA 6 EN LOS
TRANSTORNOS DEL NEURODESARROLLO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. ANTONIO CALDERÓN MOORE

TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ANTONIO RIZZOLI CORDOBA



MÉXICO, D. F.

Febrero 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

~~VoE~~

~~DR. ANTONIO RIZZOLI CORDOBA
TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO~~



~~DR. JAIME NETO ZERMENO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO~~

~~DR. ANTONIO CALDERON MOORE
ALUMNO~~

DEDICATORIA

A mis padres, quienes siempre han sido un modelo a seguir y quienes siempre han estado en cada paso dado y cada camino recorrido.

A mis hermanas, Moni y Ale, por ser la alegría y el motor de mi vida y por todos aquellos momentos que han hecho especiales.

A mi hermano César, compañero de aventuras y sueños, amigo y apoyo, por hacer que todo momento valga la pena.

A mis amigos, Ale, Gaby, Naranjo, Clau, Pau, Tere, Lau, por hacer de estos 3 años una de las mejores aventuras de mi vida; en especial a ti Ale por llenar de luz y alegría mis días, por ser y estar.

A Toño, por la paciencia, dedicación y compromiso demostrados. Gracias por la exigencia en el momento necesario y por ponerme los pies en la tierra.

ABREVIATURAS

TDAH	Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
DSM-IV	Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV Edición
AGL	Ácido Gama-linoléico
AA	Ácido Araquidónico
DHA	Ácido Docosahexaenóico
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
LA	Ácido Linoléico (Omega 6)
ALA	Ácido α -Linoléico (Omega 3)
AFSSA	Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos
TCD	Trastorno del Desarrollo de la Coordinación
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados
CGI	Escala de Impresión Clínica Global
TOVA	Test de Variables de Atención

ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES	7
1.1 Introducción.....	7
1.2 Trastorno del Neurodesarrollo	8
1.3 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.....	9
1.4 Trastorno del Desarrollo de la Coordinación	11
1.5 Ácidos Grasos Esenciales de Cadena Larga	12
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3.- JUSTIFICACIÓN	17
4.- OBJETIVO	18
5.- METOLOGÍA DE LA REVISIÓN	19
5.1 Pregunta de Investigación	19
5.2 Búsqueda de Base de Datos	20
5.3 Selección de Artículos	22
6.- RESULTADOS	23
6.1 Características de los Estudios Analizados (Tabla).....	24
6.2 Comparación de Resultados (Tabla)	28
7.- DISCUSIÓN	31
8.- CONCLUSIONES	33

ÍNDICE

APÉNDICE 1A (Criterios diagnósticos TDAH)	34
APÉNDICE 1B (Criterios diagnósticos TDC).....	35
APÉNDICE 1C (Lista CONSORT).....	36
APÉNDICE 2ª (Descripción de Artículos Seleccionados)	37
BIBLIOGRAFÍA	46

1.- ANTECEDENTES

1.1 Introducción

El desarrollo de las funciones cognitivas en los niños es un proceso dinámico que inicia desde el nacimiento y en el cual intervienen dos procesos importantes: en primer lugar la asimilación, proceso mediante el cual el niño percibe y se adapta a la nueva información y en segundo lugar la acomodación, proceso en el que se alteran los esquemas ya establecidos para integrar la nueva información recibida. Es así como se forma la inteligencia y se desarrollan las funciones cognitivas en el ser humano, siendo el modelo del Desarrollo cognitivo de Jean Piaget el que describe de forma más precisa las etapas de adquisición de las funciones cognitivas. (Cole, 2005)

Según el modelo de Piaget el Desarrollo cognitivo se divide en 4 etapas:

1.- Etapa Motora-sensorial. Va desde el nacimiento hasta la adquisición del lenguaje aproximadamente a los 24 meses de edad. En esta etapa las funciones cognitivas se desarrollan mediante la coordinación de experiencias sensoriales con acciones físicas y de movimiento. Al final de este periodo se adquiere la independencia del ser y de los objetos y se identifica la permanencia de los objetos.

2.-Etapa Preoperacional. Va de los 2 a los 7 años de edad. Durante esta etapa el niño adquiere la capacidad del pensamiento simbólico, sin embargo persiste con egocentrismo y animismo, adquiriendo las capacidades intelectuales a través de la imitación y el juego.

3.-Etapa Operacional Concreta. Ocurre entre los 7 y 11 años de edad y se caracteriza por el uso de la lógica. Durante esta etapa se adquiere la capacidad de organización de objetos según características, clasificación, reversibilidad y se elimina el egocentrismo.

4.- Etapa Operacional Formal o Abstracta. Inicia alrededor de los 11 años y continúa durante la vida adulta. Durante esta etapa el pensamiento se vuelve abstracto y se obtienen conclusiones mediante razonamientos hipotéticos. Se intensifica la deducción y la generalización de conceptos.

Es así como durante la infancia se desarrollan las funciones cognitivas y la inteligencia, pudiendo evaluarse la adquisición de estas funciones mediante la adquisición de hitos del desarrollo en la etapa de lactancia y preescolar, sobre todo en las esferas social-adaptativa y del lenguaje, y posteriormente en escolares y adolescentes con mal adaptación y alteración de predominio en la esfera social adaptativa, llevando la falta de adquisición de estas funciones a trastornos del neurodesarrollo que afectan el desempeño del niño en todas las esferas de su desarrollo impidiendo alcanzar su máximo grado posible de capacidad cognitiva.

1.2 Trastornos del Neurodesarrollo

Los Trastornos del Neurodesarrollo de acuerdo con el manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV Edición (DSM-IV) se clasifican dentro del eje I, en el cual se encuentran los trastornos clínicos que no involucran algún síndrome, dentro del cual se encuentran clasificados dentro de los trastornos de inicio en la infancia, niñez o adolescencia. (Masson, 2003)

Estos trastornos se clasifican en:

- Retraso mental.
- Trastornos del aprendizaje (dentro de los que se encuentran dislexia, discalculia y disgrafia).
- Trastornos de las habilidades motoras.
- Trastorno generalizado del desarrollo.
- **Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador.**
- Trastornos de la ingestión y la conducta alimentaria.
- Trastornos de tics.
- Trastornos de la eliminación.
- Otros trastornos de la infancia, niñez o adolescencia.

Dentro de los trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador están los trastornos cuyas características son la desadaptación, impulsividad-hiperactividad.

Se encuentran incluidos:

- **Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) o sin ella.**
- Trastorno disocial.
- Trastorno negativista desafiante.
- Trastorno de comportamiento perturbador no especificado.

Los trastornos de importancia para este trabajo son el TDAH y el Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC).

1.3 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

a) Definición

Trastorno persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad más frecuente y más grave de lo que se observa típicamente en niños con niveles semejantes de desarrollo.

b) Epidemiología

La prevalencia del TDAH es entre 5 al 8% en los Estados Unidos (Floet, 2010) y de 5.2% en Latinoamérica. (Barragán-Pérez, 2007), constituyendo así el trastorno de conducta más común en los niños. Predomina en género masculino con una prevalencia de 9.2% contra 2.9% en género femenino. Entre los adolescentes con diagnóstico de TDAH durante la infancia, 60 a 80% continúan con las características clínicas durante la edad adulta.

c) Criterios diagnósticos

Se encuentran referidos en el apéndice 1A.

d) Clasificación

De acuerdo a las características clínicas presentadas el TDAH puede clasificarse en tres subtipos:

- Con predominio de inatención.
- Con predominio de hiperactividad/impulsividad.
- Mixto.

e) Tratamiento

Dentro del tratamiento establecido para el TDAH se encuentra el tratamiento médico, que incluye medicamentos estimulantes no estimulantes y el tratamiento no farmacológico dentro del cual se encuentran la terapia de conducta (Floet, 2010).

La primera línea de tratamiento para el TDAH son los medicamentos estimulantes, los cuales producen liberación de catecolaminas en las sinapsis del sistema nervioso central, lo cual se cree, constituye el mecanismo por el cual incrementan la atención y concentración.

Los 2 principales estimulantes que se encuentran disponibles son: metilfenidato y dextroanfetamina, ambos aprobados por la FDA para el tratamiento de TDAH en niños mayores de 6 años.

La tasa de respuesta tras el tratamiento con estimulantes, con reducción de hiperactividad y/o aumento de la atención, es de aproximadamente 70%. Aproximadamente un 20% de los tratamientos establecidos no resultan en mejoría sintomática debido a una mala dosificación y a efectos adversos secundarios a la administración de estimulantes, lo cual lleva a la suspensión del tratamiento.

Se ha observado además una frecuencia mayor de efectos adversos en edad escolar, generalmente no graves y de corta duración, dependientes de dosis y del intervalo de la misma. En la tabla 1 se muestran los principales efectos adversos de los estimulantes.

Otra opción de tratamiento para niños y adolescentes mayores de 6 años con TDAH es la atomoxetina, inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina, con resultados clínicos similares a los obtenidos con el tratamiento con estimulantes. Los efectos adversos del tratamiento con atomoxetina se encuentran en la tabla 1.

Dentro de las opciones de tratamiento en caso de fallo con estimulantes o atomoxetina o en el caso de presencia de efectos adversos significativos se encuentran los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de recaptura de dopamina) y agonistas alfa-2 adrenérgicos.

Tabla 1. Efectos adversos de estimulantes y atomoxetina (Biederman, 2005), (Floet, 2010)

FARMACO	EFEKTOS ADVERSOS	FRECUENCIA
Metilfenidato/ Anfetaminas	Anorexia o trastorno del apetito	80%
	Trastornos de sueño	Hasta en un 85%
	Pérdida de peso	10 a 15%
	Tics motores transitorios	15 al 30%
	Otros: Taquicardia, hipertensión, cefalea, retraimiento social, irritabilidad, aparición de síntomas psicóticos/maniacos	
Atomoxetina	Pérdida de peso, dolor abdominal, hiporexia, vómito, náusea, dispepsia y trastornos del sueño, daño hepático reversible (idiosincrático), taquicardia e hipertensión.	

1.4 Trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC)

a) Definición

Trastorno en funciones motoras específicas en diversas esferas de la vida, presentando en la escuela el principal obstáculo para lograr un desempeño académico adecuado debido a dificultades para la escritura, capacidad de organización, mantener la atención y trastornos de conducta (DSM IV). Presenta una sobreposición de sintomatología con el TDAH, dislexia y trastornos del espectro autista.

b) Epidemiología

La Fundación Británica para la Dispraxia estima una prevalencia del 1 al 10% de la población y la Academia Americana de Pediatría (AAP) entre el 5 y 6%. (Mandich, 2001).

c) Criterios diagnósticos

Los criterios para el diagnóstico de este trastorno se encuentran en apéndice 1 B.

d) Tratamiento

El tratamiento consiste en el tratamiento de las condiciones asociadas, mediante la adquisición de destrezas y resolución de problemas, sin embargo no existe un tratamiento establecido para el TDC, al ser una patología sin etiología determinada por lo que las estrategias de tratamiento se basan en estimular y alcanzar mediante

rehabilitación y terapias motoras y de aprendizaje, los hitos del desarrollo principalmente motor y en la adquisición de habilidades. No existe tratamiento médico efectivo establecido. (Sugden, 2007).

1.5 Ácidos grasos esenciales de cadena larga.

Los ácidos grasos esenciales son aquellos ácidos grasos de cadena larga que el cuerpo no puede sintetizar o que sintetiza en escasa cantidad y por lo tanto requieren de suplementación en la dieta para cubrir las funciones metabólicas que desempeñan, siendo su principal función formar parte importante de las membranas celulares.

Debido a esto en el ser humano es necesaria la ingestión de un precursor en la dieta para dos series de ácidos grasos: el ácido linoléico (omega 6) y el ácido linolénico (omega 3). Dentro del metabolismo de los omega 6 se encuentran el ácido gamma-linolénico (AGL) y ácido araquidónico (AA) de 20 carbonos y dentro del metabolismo de los omega 3 se encuentran el ácido docosahexaenóico (DHA) de 22 carbonos y eicosapentaenóico (EPA). Ver Figura 1.

Los alimentos ricos en ácidos grasos esenciales omega 6 son: nueces, cereales, pan integral, aceites vegetales, huevo y aves de corral (Hibbeln, 2006). Los alimentos ricos en omega 3 son: peces de agua fría incluido el salmón, peces azules como la sardina, semillas de cáñamo, chia, lino y calabaza. Ver Tabla 1 y 2.

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 poco omega 3, con una relación omega6/omega3 insuficiente para el adecuado funcionamiento de la neuroconducción. (Richardson, 2005). Los ácidos grasos omega 6 se consumen en exceso en las dietas actuales, sobre todo por su alta concentración en comidas elaboradas (en la dieta estadounidense con una relación hasta de 1:30). Diversos estudios han demostrado que se debe guardar una proporción 1:1 en el consumo de omega 3 y omega 6 ya que al parecer el exceso en la síntesis de alguna vía inhibe la vía paralela de síntesis de ácidos grasos esenciales de cadena larga. (Simopoulos, 2002). Otro punto a considerar es el descrito por Bourre en el que identificó que la conversión de los ácidos grasos esenciales en las membranas neuronales es significativamente más lenta que en el plasma (Bourre, 1993).

Figura 1. **Metabolismo de los ácidos grasos omega 3 y omega 6** 1 (Hirayama, 2004)

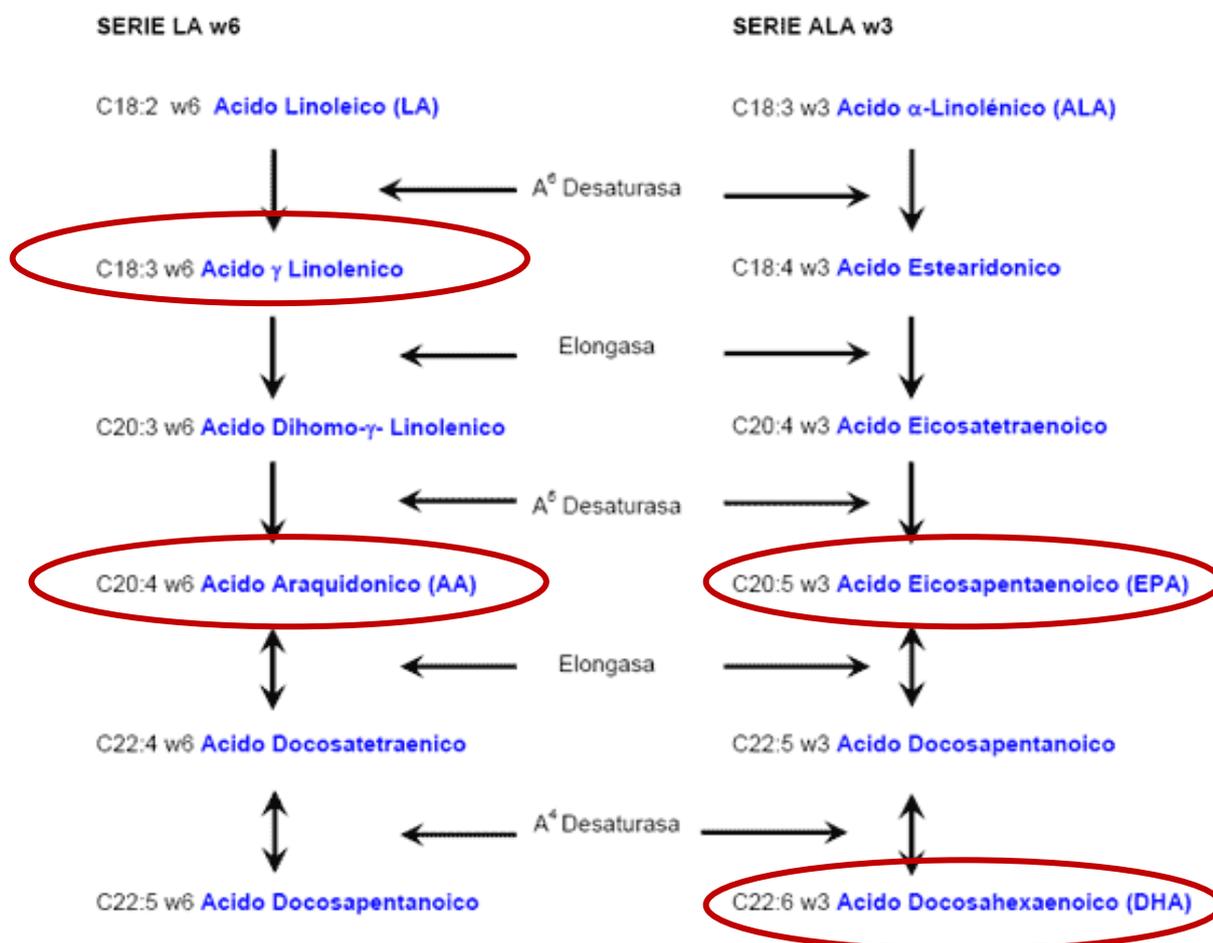


Tabla 2. **Contenido en acido linolénico de diferentes materias primas**

	Materia Grasa (%)	Á. linolénico (%MG)
Trigo	1,5	5,9
Maíz	3,7	1,0
Guisantes	1,0	10,2
Pulpa de remolacha	0,6	10,5
Alfalfa deshidratada	2,2	37,0
Aceite de soja	99,0	7,4
Ac. de lino	99,0	54,2
Ac. de colza	99,0	9,8
Ac. de girasol	99,0	0,3
Manteca	99,0	0,9

(Adaptado de Sauvant et al, 2002)

Tabla 3. Contenido en ácidos grasos omega 3 de varios aceites de pescado

	C18:3	C18:4	C20:5	C22:5	C22:6	Total W-3
Boquerón	0.8	2.4	18.3	1.5	8.5	31.5
Capelán	0.3	1.4	3.7	0.3	2.0	7.7
Higado Bacalao	0.5	0.9	11.0	1.4	10.8	24.6
Arenque	0.7	1.4	6.8	0.8	5.8	15.5
Menhaden	0.8	-	12.2	1.7	7.9	22.6
Sardina	0.9	2.0	16.9	2.5	21.9	44.2
Salmón	0.6	2.1	12.0	2.9	13.8	31.4
Dorada sébaste	0.5	1.1	8.0	0.6	8.9	19.1

Valores expresados en %.

(Adaptado de Sauvant et al, 2002)

Los Ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados son metabólicamente muy activos y su mayor concentración se encuentra en el cerebro y sistema nervioso, predominantemente en las membranas neuronales, siendo los más abundantes el ácido docosahexaenóico, principalmente en las sinapsis neuronales en donde interviene en la señalización neuronal y formación de neurotransmisores, al aumentar la permeabilidad neuronal mediante activación de los canales de sodio (Das, 2003) y el ácido eicosapentaenóico, precursor de DHA, siendo un importante activador de metabolismo en el SNC, además de que favorece la generación de eicosanodos y citocinas (Sinn, 2007). Así mismo existe una relación directamente proporcional entre los niveles de DHA en plasma y el metabolismo de serotonina y dopamina en el sistema nervioso central. (Hibbeln J. e., 1998).

La relación entre deficiencia de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados e hiperactividad fue propuesto inicialmente por Colquhoun y Bunday. 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, dispraxia, y síntomas relacionados con TDAH. (Richardson, 2005).

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en niños con trastornos del neurodesarrollo ha sido estudiada, postulando efectos benéficos al estabilizar los canales de sodio y favorecer la conducción neuronal, sin embargo con resultados controversiales. Algunos estudios han reportado mejoría clínica con suplementación, sin embargo esto no ha sido corroborado en todos los ensayos

clínicos realizados, sobre todo si la suplementación dada únicamente contiene omega 3 u omega 6 y no los dos suplementos juntos.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de primera línea en la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo es el tratamiento farmacológico, sin embargo hasta un 20% de los pacientes con TDAH con tratamiento farmacológico presentan efectos adversos que dificultan el apego al mismo, causan recelo en los padres sobre su uso y ocasiona la suspensión del tratamiento.

En el TDC no existe tratamiento farmacológico establecido, siendo las terapias para adquisición de habilidades y destrezas el tratamiento más utilizado, con resultados diversos.

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

La información disponible en las guías clínicas y artículos de revisión es controversial, y no es suficiente para conocer la eficacia clínica de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo (TDAH y TDC).

3.- JUSTIFICACIÓN

El conocer la eficacia y seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo permitirá conocer si existe evidencia suficiente para que se cuente con la suplementación con omega 3/6 en pacientes con trastornos del neurodesarrollo (TDAH y TCD) como una opción terapéutica adicional para el tratamiento de estos trastornos.

4.- OBJETIVO.

Evaluar la información disponible sobre la eficacia y seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo mediante una revisión sistemática de la literatura.

5.- METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

Cumpliendo con el objetivo planteado se realizó una revisión sistemática en base a los lineamientos del grupo Cochrane para revisiones sistemáticas (Higgins, 2011) mediante la búsqueda de ensayos clínicos en las bases de datos MEDLINE/pubMed, COCHRANE DATA-BASE y ARTEMISA y en la bibliografía de los artículos encontrados, en el intervalo de tiempo de 1990 al 2011.

5.1 Pregunta de Investigación.

La Pregunta en formato PICO fue la siguiente:

POBLACIÓN	Pacientes de 6 a 18 años con trastorno del neurodesarrollo: * Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad * Trastorno del Desarrollo de la Coordinación
INTERVENCIÓN	Suplementación con ácidos grasos esenciales de cadena larga omega 3 y omega 6
COMPARACIÓN	* Placebo * Omega 3 * Omega 3 y Omega 6
DESENLACE	* Respuesta clínica * Seguridad

5.2 Búsqueda en base de datos.

Los términos utilizados para la búsqueda de los ensayos clínicos fueron:

1. Términos para la enfermedad.
 - Trastornos del neurodesarrollo.
 - Trastorno por déficit de atención.
 - TDAH
 - Trastorno del Desarrollo de la Coordinación.
 - TDC.

2. Términos de la intervención.
 - Ácidos grasos esenciales.
 - Omega 3 y omega 6
 - Ácido docosahexaenóico.
 - DHA
 - Ácido eicosapentaenóico
 - EPA
 - Ácidos grasos de cadena larga
 - Ácido Gama Linolénico

3. Términos para medida de eficacia:
 - Respuesta clínica.

4. Términos para seguridad de la intervención.

A continuación se muestran ejemplos de las estrategias de búsqueda de las diferentes combinaciones de términos:

- Estrategia 1: 67 artículos, incluidos 2.
 - ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "ADHD"[All

Fields]) AND ("Omega"[Journal] OR "Omega 3(Westport)"[Journal] OR "omega6"[All Fields]).

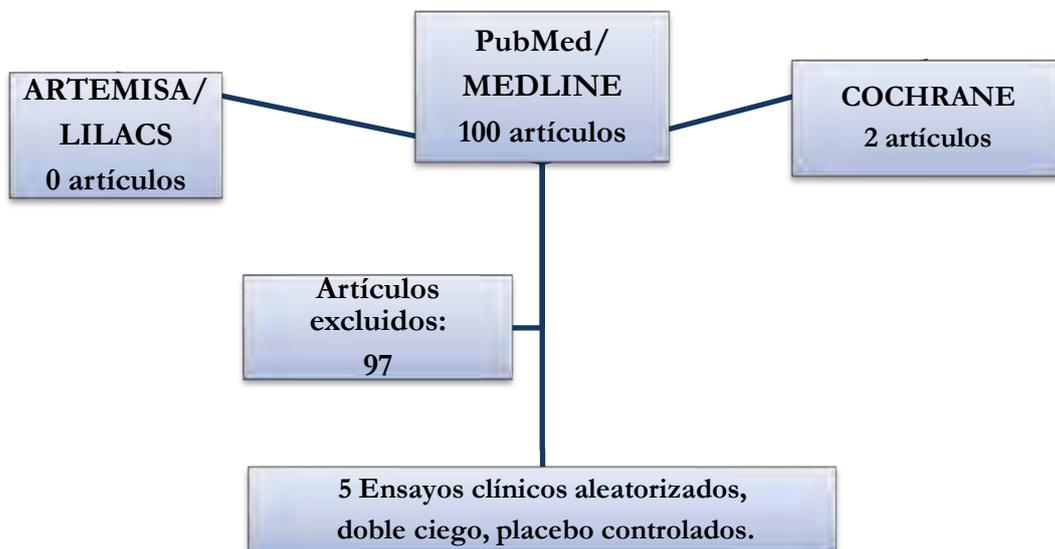
- Estrategia 2: 3 artículos, incluidos 2.
 - (Neurodevelopmental[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "disorder"[All Fields])) AND ("fatty acids, omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "omega-3"[All Fields]) OR "omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "omega 3"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))
- Estrategia 3: 1 artículo, incluido 1.
 - neurodevelopmental disorders AND ("docosahexaenoic acids"[MeSH Terms] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] "docosahexaenoic acids"[All Fields])
- Estrategia 4: 3 artículos, 1 incluido
 - ("motor skills disorders"[MeSH Terms] OR "developmental coordination disorder"[All Fields]) AND ("fatty acids, unsaturated"[MeSH Terms] OR "unsaturated fatty acids"[All Fields] OR "PUFAs"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms]).

La búsqueda de las bases de datos mencionadas se limitó al periodo de tiempo de 1990 al 2011, a ensayos clínicos publicados en inglés y español realizados en humanos, en edad pediátrica. Para la revisión de los ensayo clínicos sobre la suplementación de ácidos grasos esenciales se consideraron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de comparación entre la administración de ácidos grasos esenciales y administración de placebo en donde se evaluara la eficacia clínica de la intervención descrita y la seguridad de la misma. Además al revisar el texto 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. (Schulz K. , 2010)

5.3 Selección de Artículos

Posterior a la búsqueda en las bases de datos ya mencionadas, realizada mediante 2 revisores, se obtuvieron 102 artículos de los cuales se excluyeron 97 artículos, eligiendo 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, placebo controlados para la realización de la revisión. (Ver diagrama 1).

Diagrama 1. Selección de artículos sobre la eficacia y seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo.



Dentro de los motivos de exclusión de los artículos se encontraron:

- Ensayo clínico en proceso: 1.
- Estudio piloto : 1
- Muestra no significativa: 4
- No intervención deseada : 42
- No controlado con placebo: 13
- Diferentes enfermedades: 28
- No humanos: 1
- Adultos: 7

6.- RESULTADOS.

Se analizaron 6 ensayos clínicos cuyo objetivo fuera establecer la eficacia de la suplementación con ácidos grasos esenciales poliinsaturados de cadena larga (omega3/omega 6) en los trastornos del neurodesarrollo. (Ver tabla 8. Características comparadas de los artículos analizados).

De estos estudios en 4 se analizó el efecto de la suplementación en niños con diagnóstico de TDAH y síntomas relacionados a la misma, mientras que un estudio analizó el efecto en niños con diagnóstico de TCD.

En los artículos que analizaron el efecto de la suplementación en niños con diagnóstico de TDAH existió un amplio rango de edad desde los 6 a 18 años, con predominio en edad escolar entre 6 y 12 años.

Todas las poblaciones estudiadas en estos artículos fueron del número de pacientes necesarios para tener un poder del estudio calculado de 80% con intervalo de confianza de 95%, sin embargo en 1 de ellos no se encontró un buen tamaño de la muestra al momento de intentar analizar los resultados en subgrupos según las características clínicas evaluadas.

Dentro de los criterios de exclusión en 3 de los 5 artículos se encontró el uso de estimulantes como tratamiento del TDAH. Así mismo, la suplementación con omega 3 y omega 6 en los 3 meses previos al inicio del estudio fue considerado un criterio de exclusión en los 5 artículos.

Dentro de la metodología del estudio existieron 2 diferentes tipos de distribución de los grupos, realizándose en todos ellos una aleatorización adecuada; en 3 de los artículos se dividió el estudio en 2 grupos, uno de los cuales recibió placebo y otro la suplementación por cierto periodo de tiempo, con posterior administración de los suplementos a todos los participantes por el mismo tiempo que en el primer periodo, mientras que en 2 de los artículos se realizó comparación entre grupo placebo y de intervención en un solo periodo.

6.1. Tabla 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS

NOMBRE	AUTOR	AÑO	POBLACIÓN	TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO	TX CON ESTIMULANTES	DISEÑO	MEDIDA DE INTERVENCIÓN	PLACEBO	MEDICIÓN DE EFECTO	RESULTADO	MEDICIÓN DE PUFAS EN PLASMA	EA
Efecto de Suplementación con DHA en niños con TDAH	Voigt, Robert, et al.	2001	57 niños (grupo intervención 27, placebo 27) Poder: 80%	TDAH	Presente durante todo el estudio	Aleatorizado Doble ciego, placebo controlado	345mg/d de DHA por 4 meses	Cápsulas (no se especifica contenido)	TOVA (omisión/comisión)	Aumento omisión (p < 0.0013)	Aumento en niveles DHA 2.6 veces (p < 0.001)	NO
									TCCT	NDS		
									CBCL	NDS		
									Conners	NDS		
Efecto de administración de DHA en los síntomas del TDAH	Hirayama S, et al.	2004	40 niños de 6 a 12 años. Poder 80%	TDAH	Solo 2 niños	Aleatorizado Doble ciego, placebo controlado	3600mg d DHA+700mg EPA/sem por 2 meses	Cápsulas de aceite de oliva	Percepción visual	NDS	NO	NO
									Memoria auditiva y visual	NDS		
									Integración visual-motora	NDS		
									Continuidad	Aumento errores comisión (p < 0.001)		
									Impulsividad	NDS		
Efecto de suplementación con PUFAS y micronutrientes en problemas de aprendizaje y conducta en niños con TDAH	Sinn, Natalie, et al.	2007	104 niños de 7 a 12 años (primera etapa 15 semanas), 87 niños (segunda etapa 30 semanas)	Síntomas de TDAH	No	Aleatorizado Doble ciego, placebo controlado	558mg EPA +174mgDHA + 60mgGLA +10.8mg vitE/d	+ si MV	Escala de Conners padres y maestros	Mejoría 30 a 40% en escala de padres	NO	NO
							558mg EPA +174mgDHA + 60mgGLA +10.8mg vitE/d + MV	Escala de Conners padres y maestros	Mejoría 40 a 50% en escala de padres			

NOMBRE	AUTOR	AÑO	POBLACIÓN	TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO	TX CON ESTIMULANTES	DISEÑO	MEDIDA DE INTERVENCIÓN	PLACEBO	MEDICIÓN DE EFECTO	RESULTADO	MEDICIÓN DE PUFAS EN PLASMA	EA
Ácidos grasos Omega 3 y Omega 6 para TDAH	Jonhson Mats, et al	2008	64 niños de 8 a 18 años (35 TDAH mixto y 40 con TDAH inatento)	TDAH y subgrupos	No	Aleatorizado Doble ciego, placebo controlado.	558mg EPA + 174mg DHA/d. 60mg GLA. 10.8mg Vit. E/d por 3 meses	Cápsulas de aceite de oliva	TDAH-RS-IV (mayor respuesta en TDAH inatento y trastorno del neurodesarrollo)	NDS en primer periodo Segundo periodo 47% de pacientes mejoraron	No	Dispepsia diarreas
							Misma dosis en los 2 grupos por 3 meses					
El Estudio Oxford Durham: Ensayo clínico Controlado, aleatorizado de la suplementación de ácidos grasos en niños con TDC	Richardson, et al	2005	117 niños de 5 a 12 años (Primera etapa 3 meses) 100 niños (segunda etapa 3 meses)	TDC	No	Aleatorizado doble ciego, placebo controlado	558mg EPA + 174mg DHA + AGL 60mg + 9.6mg Vit E por 3 meses	Cápsulas de aceite de oliva	Función motora (MABC) Lectura y deletreo (WORD) CTRS-L	Incremento de puntaje del percentil 8 al 12 Incremento en 1 DE en escritura y 0.5 DE en deletreo Disminución de más de 0.5 DE	No	No
							558mg EPA + 174mg DHA + AGL 60mg + 9.6mg Vit E por 3 meses		MABC Lectura y deletreo (WORD) CTRS-L	Sin cambios Incremento en 0.5 DE en escritura y deletreo Disminución de menos de 0.5 DE		

- DHA: Ácido Docosahexaenoico, PUFAS: ácidos grasos esenciales poliinsaturados, EPA: Ácido eicosapentaenoico. MV: multivitámico, TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, EA: efectos adversos, TDC: Trastorno del Desarrollo de la Coordinación, TOVA: Test de variables de atención, TCCI: Test Infantil de prisa de Colours, CBCL: Child Behavior Checklist, TDAH-RS-IV: Escala de TDAH versión IV para padres, CGI: Impresión clínica global, MABC: Batería de Valoración Motora para niños, WORD: Dimensiones Objetivas de Lectura de Wechsler, CTRS-L: Test de Conner para maestros, NDS: No diferencia estadística.

El diseño de los 5 artículos analizados fue de ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado.

En cuanto a las intervenciones realizadas el suplemento administrado, las dosis y el tiempo de administración fueron diferentes en todos los estudios, variando este último desde 2 meses hasta 6 meses. (Ver tabla 7 y 8).

Tabla 5. Diferencias entre tipo de suplementación, dosis y tiempo de administración.

ARTÍCULO	INTERVENCIÓN	DOSIS	TIEMPO
Sinn, et al (2007)	EPA + DHA + GLA + VIT E.	558mg EPA +174mg DHA + 60mg GLA +10.8mg Vit. E por día	2 Periodos: 15 y 30 semanas
Jonhson, et al (2008)	EPA + DHA + GLA + VIT E.	558mg EPA + 174mg DHA, 60mg GLA, 10.8mg Vit. E por día	2 Periodos: cada uno de 3 meses
Hirayama, et al (2004)	DHA + EPA	100mg EPA + 514 mg DHA por día	1 Periodo: 2 meses
Voigt, et al (2001)	DHA	345mg DHA por día	1 Periodo: 4 meses
Richardson, et al (2005) (TDC)	EPA + DHA + GLA + Vit E.	558mg EPA + 174mh DHA + AGL 60mg + 9.6mg Vit E	2 Periodos: cada uno de 3 meses

Para evaluar la eficacia de la suplementación los métodos y escalas utilizadas en los artículos también mostraron muchas diferencias:

- Test de Conners para padres y maestros: 3 artículos.
- Escala de TDAH-VI para padres: 1 artículo.
- Impresión Clínica Global: 1 artículo.
- Escalas clínicas de atención y percepción visual, memoria auditiva y visual, integración visual-motora, continuidad e impulsividad: 1 artículo.
- Test de variables de atención, Test Infantil de Pistas de Colores, Child Behavior Cheklist: 1 Artículo.
- Batería de Valoración Motora para niños, Dimensiones Objetivas de Lectura de Wechsler: 1 Artículo.

En la mayoría de los artículos no se encontró diferencia significativa en la mejoría de síntomas de TDAH entre el grupo placebo y de la intervención (Ver tabla 9), sin embargo al evaluar la respuesta clínica en el grupo de la intervención se encontró mejoría clínica importante, llegando a ser tan notoria que los padres decidieron tras terminar el estudio continuar con la suplementación con ácidos grasos esenciales poliinsaturados.

En el estudio realizado por Sinn y colaboradores en el que se administraron 558mg EPA +174mg DHA + 60mg GLA + 10.8mg de vitamina E por día durante 15 semanas se detectó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y el grupo 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 2 realizándose la misma intervención en los 2 grupos se encontró mejoría clínica en el test de Conners en todos los grupos con suplementación, con disminución de más de una desviación estándar en el 40 a 50% de los niños, sin embargo no se observó diferencia significativa en el test de Conners para maestros. Así mismo Johnson y colaboradores encontraron respuesta clínica favorable (no significativa estadísticamente) en el subgrupo de paciente con TDAH de predominio con inatención (26% de los pacientes) mostrando reducción de al menos 25% del puntaje en la escala ADHD-RS, dentro del mismo grupo existiendo otro pequeño grupo (12%) que presentaron reducción de los síntomas en 50% tras 3 meses de tratamiento, aumentando a 47% y 12% respectivamente tras 6 meses de tratamiento.

En cuanto a la suplementación de multivitamínicos + PUFAs, Sinn y colaboradores no encontraron beneficio.

Al analizar cada síntoma de TDAH por separado se encontró que existe un mayor grado de mejoría de los siguientes síntomas: inatención, escritura, coordinación e hiperactividad-impulsividad.

Al analizar la seguridad de la administración de los suplementos ningún efecto adverso grave fue reportado encontrando únicamente efectos adversos gastrointestinales (diarrea y dispepsia), en 3 pacientes, sin compromiso clínico.

6.2. TABLA 6. COMPARACIÓN DE RESULTADOS

AUTOR/ PATOLOGÍA	POBLACION	GRUPOS	INTERVENCIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADO
Primera etapa (15 semanas)					
Sim (2007)	N=104	PUFAs + MVM n=41	558mg EPA +174mg DHA + 60mg GLA +10.8mg vitE/d + MVM	Conners padres	Mejoría en atención, impulsividad e hiperactividad en >1 DE en el 30 a 40% de los niños
				Conners maestros	No mejoría significativa
TDAH	N=36	PUFAs N=36	558mg EPA +174mg DHA + 60mg GLA +10.8mg vitE/d	Conners padres	Mejoría en atención, impulsividad e hiperactividad en >1 DE en el 30 a 40% de los niños
				Conners maestros	No mejoría significativa
				Placebo N=27	Placebo
Segunda etapa (30 semanas)					
	N=87	PUFAs + MVM	558mg EPA +174mg DHA + 60mg GLA +10.8mg vitE/d + MVM	Escala de Conners padres	Mejoría 40 a 50% de los pacientes, sobre todo en síntomas de inatenCIÓN, y en hiperactividad/impulsividad
Voigt (2001)	N= 57	DHA N=27	345mg/d 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)
				TCTT	Disminución de tiempo de realización en prueba 1 de 2 DE y de 3 DE en prueba 2 (NS)
TDAH	N=27	Placebo N=27	Placebo	CBCL	Disminución en internalización de 2 DE, conducta exterior de 2 DE, socialización de 3 DE, pensamiento de 2 DE, atención 1.5 DE (NS)
				Conners	No muestra resultado (NS)
Hirayama (2004)	N=40	DHA N=20	3600mg DHA+700mg EPA/sem por 2 meses	Atención	Aumento de respuestas correctas en 6
				Memoria auditiva y visual	Sin aumento en número de objetos recordados
				Integración visual-motora	Aumento de 9 puntos hacia edad normal
TDAH	N=20	Placebo N=20	Aceite de oliva	Continuidad	Sin cambios en errores de omisión o comisión
				Impaciencia	Disminución de número de errores en 1

AUTOR/ PATOLOGÍA	POBLACION	GRUPOS	INTERVENCIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADO
Johnson (2008)	Primera etapa (3 meses)				
	N=75	PUFAs N=37	558mg EPA + 174mg DHA/d, 60mg GLA, 10.0mg 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	Acete de oliva	TDAH-RS-IV	7% presentaron más de 25% de mejoría en puntaje
	Segunda etapa (3 meses)				
	N=59		558mg EPA + 174mg DHA/d, 60mg GLA, 10.0mg Vit E	TDAH-RS-IV	47% mejoraron el puntaje y de estos el 12% mejoraron en más del 50% los síntomas.
Richardson (2005)	Primera Etapa (3 meses)				
	N= 117	PUFAs N=60	558mg EPA + 174mg DHA + AGL 60mg + 9.6mg Vit E	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 ($z=5.48, p<0.0001$)
		Placebo N=57	Acete de Oliva	Función motora (MABC)	Sin cambios
				Lectura y deletreo (WORD)	Discreta mejoría (menor a 0.5 DE)
				Síntomas ADH maestros CTRS-L	Sin cambios
Segunda Etapa (3 meses)					
TDC	N=100		558mg EPA + 174mg DHA + AGL 60mg + 9.6mg Vit E	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

- DHA: Ácido Docosahexaénoico, PUFAs: ácidos grasos esenciales poliinsaturados, EPA: Ácido eicosapentaenoico. MV: multivitamínico. TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, EA: efectos adversos, TDC: Trastorno del Desarrollo de la Coordinación. TOVA: Test de variables de atención., TUCT: Test Infantil de pistas de Colores, CBCL: Child Behavior Checklist, TDAH-RS-IV: Escala de TDAH versión IV para padres, CGI: Impresión clínica global, MABC: Batería de Valoración Motora para niños, WORD: Dimensiones Objetivas de Lectura de Wechsler, CTRS-L: Test de Comers para maestros. NS: No significativo, DE: Desviación estándar.

Tabla 7. Efectos adversos tras suplementación con omega3/omega 6.

EFEECTO ADVERSO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE SOBRE TOTAL DE PACIENTES (n=382)
Diarrea	2	0.52%
Dispepsia	1	0.26%

En cuanto al TDC, fue revisado un artículo, el primero realizado en el que se evalúa la eficacia de la suplementación de PUFAs en el TDC. Constó así mismo de 2 fases: en la primera en donde se comparó administración de PUFAs contra placebo y la segunda con administración de PUFAs a todos los participantes.

Los parámetros de eficacia utilizados fueron: habilidades motoras, habilidad de lectura y deletreo y síntomas relacionados a TDAH.

Al analizar las habilidades motoras no se encontró diferencia estadísticamente significativa tras 6 meses de tratamiento sin embargo si fue encontrada diferencia estadísticamente significativa en las habilidades de lectura y deletreo mejorando 9.5 meses comparada con 3.3 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa $z= 2.87$, p menor de 0.004, mejoría de 1 DE) y en el deletreo mejoró 6.6 meses comparado con 1.2 meses ($z= 3.36$, p menor 0.001, mejoría de 0.5 DE). Los síntomas relacionados con TDAH fueron valorados mediante el test de Connors para maestros, con una mejoría en el puntaje de 74.7 a 58.1 (reducción de más de 0.5 desviaciones estándar) durante los 3 meses de tratamiento. ($z=5.48$, p menor a 0.0001). Durante el periodo de suplementación a todos los participantes de los 3 a los 6 meses no hubo diferencia en adquisición de habilidades motoras y las habilidades de lectura, deletreo y comportamiento en el grupo previamente tratado con placebo mejoraron como lo reportado en los primeros 3 meses.

7.- DISCUSIÓN.

Como se ya comento anteriormente no existen características similares en los artículos para poder llevar a cabo un metanálisis y evaluación acertada sobre la eficacia de la suplementación con ácidos grasos esenciales de cadena larga, omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo.

Los artículos revisados presentan un rango de edad grande (6 a 18 años), la suplementación con la que se realiza la intervención, la dosis de la misma y el tiempo administrado van desde 2 hasta 6 meses y los métodos de evaluación de la eficacia son muy diversos, anulando esto la posibilidad de poder comparar los resultados entre los estudios y poder definir la eficacia de la suplementación.

Si bien es cierto que en los estudios analizados no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los artículos que evalúan eficacia en TDAH, entre el grupo de la intervención y el placebo en la mejoría de los síntomas evaluados, si existió mejoría clínica evidente, principalmente en los campos de la hiperactividad/impulsividad, inatención y trastornos de la coordinación.

Al estudiar la eficacia de la suplementación en TDC, se encontró diferencia estadísticamente significativa en las habilidades de lectura y deletreo así como en síntomas relacionados con TDAH entre el grupo de la intervención y el grupo placebo.

En los estudios en los que se analizaron resultados mediante el test de Conners para padres y maestros, el test de Conners para maestros no obtuvo los mismos resultados que el test de padres, no encontrando mejoría en síntomas en el test de maestros. Se encuentra descrito que la gran variabilidad en los resultados obtenidos en estas 2 pruebas puede deberse a la diferencia de ambientes en los que se valoran los niños mediante estas pruebas, siendo valorados por los maestros en situaciones sociales, lo cual incrementa las manifestaciones de habilidades sociales y comportamiento exterior. (Firmin, 2005)

La combinación más utilizada y recomendada para la mejoría de síntomas en TDAH es la de ácidos grasos esenciales poliinsaturados es la de aceites de pescado con

EPA y DHA (omega 3), además de AA y GLA (omega 6). La dosis más frecuentemente utilizada es 558mg EPA + 174mg DHA/d, 60mg GLA, 10.8mg Vit. E.

Es de importancia recalcar que ningún efecto adverso grave fue encontrado en los estudios analizados, únicamente presentándose efectos gastrointestinales menores.

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 para continuar con el tratamiento de suplementación con ácidos grasos esenciales de cadena larga, omega 3 y omega 6, aún ya terminados los estudios, todo esto aunado a su gran seguridad y ausencia de efectos adversos significativos.

8.- CONCLUSIÓN.

Con los resultados obtenidos de la presente revisión sistemática, no se puede afirmar categóricamente que el uso de suplementación 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 solo fue encontrada diferencia estadísticamente significativa entre grupo placebo y la suplementación en habilidades de lectura y deletreo, la mejoría clínica en diversos aspectos como hiperactividad/impulsividad e inatención, sugieren la posibilidad de administración de suplementación 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, puede ser útil su tratamiento en niños con TDAH y TDC con predominio de la sintomatología mencionada, sin sustituir al tratamiento médico de primera línea.

Es necesaria la realización de más estudios en donde se evalué la eficacia de los ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6 en TDAH y TDC, siguiendo las características clínicas, modelos de intervención, tipo de intervención y tiempo de intervención de los estudios ya realizados, con el fin de lograr un análisis adecuado de los resultados y poder compararlos.

La suplementación con ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6 puede considerarse segura, al únicamente presentar efectos adversos menores 3 pacientes de 382 (0.78%).

APÉNDICE 1A

Criterios Diagnósticos del TDAH.

A. Cumplir con los criterios de 1 o 2.

1. Seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención han estado presentes por al menos 6 meses, llegando a ser mal adaptativos e inconsistentes con el nivel del desarrollo.

Inatención

- a. A menudo fracasa poniendo atención a los detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
- b. Frecuentemente tiene dificultad para sostener la atención en tareas o en juegos.
- c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- d. A menudo no sigue las instrucciones y no termina las tareas, oficios o responsabilidades en el lugar de trabajo (no explicable por presencia de comportamiento desafiante o por dificultades para comprender las instrucciones).
- e. Frecuentemente tiene dificultades para organizar tareas y otras actividades.
- f. A menudo evita, le disgusta o rechaza el comprometerse en tareas que requieran concentración o esfuerzo mental sostenido (como actividades académicas en la escuela o en casa).
- g. Con frecuencia pierde los materiales necesarios para realizar una tarea o actividad (Ej. Juguetes, tareas escolares, lápices, libros o herramientas).
- h. Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
- i. Es frecuentemente olvidadizo en las actividades de la vida diaria.

2. Seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante seis meses hasta el punto de ser mal adaptativos o inconsistentes con el nivel de desarrollo.

Hiperactividad

- a. Molesta moviendo las manos y los pies mientras esta sentado.
- b. Se levanta del puesto en las clases o en otras situaciones donde debe estar sentado.
- c. Corretea y trepa en situaciones inadecuadas (en adolescentes o adultos, podría ser sensación subjetiva de inquietud).
- d. Dificultades para relajarse o practicar juegos donde deba permanecer quieto.
- e. Esta permanentemente en marcha como si tuviera un motor por dentro.
- f. Habla demasiado.

Impulsividad

- a. Contesta o actúa antes de que se terminen de hacer las preguntas.
- b. Tiene dificultades para hacer filas o esperar turnos.
- c. Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás.

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed (DSM IV), American Psychiatric Academy

APÉNDICE 1B

Criterios diagnósticos del Trastorno de la Coordinación del Desarrollo

A) El rendimiento en las actividades cotidianas que requieren coordinación motora es sustancialmente inferior al esperado dados la edad cronológica del sujeto y su cociente intelectual. Puede manifestarse por retrasos significativos en la adquisición de los hitos motores (p. ej., caminar, gatear, sentarse), caérsele los objetos de la mano, torpeza, mal rendimiento en deportes o caligrafía deficiente.

B) El trastorno del criterio A interfiere significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana.

C) El trastorno no se debe a una enfermedad médica (p. ej., parálisis cerebral, hemiplejía o distrofia muscular) y no cumple los criterios de trastorno generalizado del desarrollo.

D) Si hay retraso mental, las deficiencias motoras exceden de las asociadas habitualmente a él.

Nota de codificación: Si hay una enfermedad médica (p.ej., neurológica) o un déficit sensorial, se codificarán en el Eje III.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed (DSM IV). American Psychiatric Academy

APÉNDICE 1C

Lista CONSORT 2010 para el reporte de ensayos clínicos. (Schulz, 2010)

Sección	Item	Sinn	Johnson	Hirayama	Voigt	Richardson
Título y Resumen	Identificación como ensayo clínico	•	•	•	•	•
	Resumen con diseño, método, resultados y conclusiones	•	•	•	•	•
Introducción	Marco teórico con fundamento científico	•	•	•	•	•
	Objetivos o hipótesis específicos	•	•	•	•	•
Métodos/ Diseño	Descripción		•	•	•	•
	Cambios en métodos posterior a elección de muestra y razón del mismo	•	•	•	•	•
Participantes	Criterios de inclusión	•	•	•	•	•
	Lugar de obtención de datos	•	•	•	•	•
Intervención	Intervención describiendo todas las características para ser reproducidas	•	•	•	•	•
Resultados	Métodos de evaluación de resultados	•	•	•	•	•
	Cambios en resultados posterior al inicio del estudio y el por qué	•	•	•	•	•
Tamaño de muestra	Como fue determinada el tamaño de la muestra	•	•	•	•	•
	Cuando aplique, descripción de análisis internos	•	•	•	•	•
Aleatorización						
Generación de secuencias	Método utilizado para aleatorización	•	•	•	•	•
	Tipo de aleatorización, detalles de restricciones	•	•	•	•	•
Medidas de cegado	Medidas realizadas para asegurar la aleatorización	•	•	•	•	•
Implementación	Quien generó la aleatorización, quien enlistó a los participantes, quien asignó las intervenciones	•	•	•	•	•
Cegado	Tipo de cegado	•	•	•	•	•
	Si relevante, descripción de la similitud de intervenciones	•	•	•	•	•
Métodos estadísticos	Métodos estadísticos usados para comparar resultados de los grupos	•	•	•	•	•
	Métodos para análisis adicional	•	•	•	•	•
Resultados						
Gráfica de participantes	División de grupos, número de integrantes, intervención y análisis	•	•	•	•	•
	Pérdidas y exclusiones después de la aleatorización y la razón de las mismas	•	•	•	•	•
Reclutamiento	Fechas del periodo de reclutamiento y seguimiento					

	Por qué termina el estudio o si finaliza antes de tiempo	•	•	•	•	•
Características basales de la población	Características clínicas y demográficas del estudio al inicio del estudio	•	•	•	•	•
Participantes analizados	En cada grupo, número de participantes y forma de análisis y si se realizó como inicialmente acordado	•	•	•	•	•
Resultados y estimaciones	Resultados en cada grupo, su efecto estimado y precisión	•	•	•	•	•
	Para resultados binarios, presentar efectos absolutos y relativos	•	•	•	•	•
Análisis adicionales	Resultados de análisis adicionales realizados, por subgrupo o ajustados	•	•	•	•	•
Seguridad	Daños o efectos no deseados en cada grupo	•	•	•	•	•
Discusión						
Limitaciones	Limitaciones, sesgos posibles, imprecisión, etc.	•	•	•	•	•
Generalización	Validez externa y aplicabilidad de los resultados	•	•	•	•	•
Interpretación	Resultados, beneficios y daños, otra evidencia relevante	•	•	•	•	•
Otra Información						
Registro	Registro de número y nombre del estudio	•	•	•	•	•
Protocolo	Donde puede revisarse el protocolo completo			•		
Patrocinio	Fuentes de patrocinio, papel y profesión de los autores	•		•	•	•

• : Presencia del apartado en el Artículo.

APÉNDICE 2A

Descripción de Artículos Seleccionados.

- **Efecto de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados y micronutrientes en problemas de Aprendizaje y de conducta asociados a TDAH (Sinn, 2007).**

El objetivo principal del estudio fue identificar los efectos de la suplementación de ácidos grasos de cadena larga en niños con síntomas de TDAH identificados mediante el test de Conners. Como objetivo secundario fue identificar efectos adicionales con la suplementación de micronutrientes.

El estudio fue realizado en niños del sur de Australia entre 7 y 12 años, siendo 167 niños (128 hombres y 39 mujeres) los estudiados por presentar un puntaje en test de Conners mayor de 2 desviaciones estándar comparados con la población general, siendo distribuidos de manera aleatoria en 3 grupos por orden secuencial. Los criterios de exclusión utilizados fueron el tratamiento con estimulantes o la suplementación con omega 3 o 6 en los últimos 3 meses. De estos completaron 104 niños la primera fase del estudio con duración de 15 semanas en la cual se dividieron 3 grupos: administración de placebo, administración de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados y administración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y multivitamínicos, la intervención en estos grupos fue de características doble ciego. La segunda fase del estudio la completaron 89 niños con duración de 30 semanas en la que se administró a todos los grupos ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados.

La eficacia fue valorada mediante padres y maestros al llenar el test de Conners en la semana 0, 15 y 30.

En los resultados del estudio se detectó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y el grupo placebo en el test de Conners para padres tras 15 semanas de suplementación, con mejoría de más de una desviación estándar en 30 a 40% de los niños, sin encontrar diferencia con la suplementación de multivitamínicos. En la fase 2 se encontró mejoría clínica en el test de Conners en todos los grupos con

suplementación, con disminución de más de una desviación estándar en el 40 a 50% de los niños. No se observó diferencia significativa en el test de Conners para maestros. Cabe destacar que la mayor eficacia fue observada en los síntomas de inatención, hiperactividad-impulsividad. No se encontraron efectos adversos tras la suplementación.

El estudio fue revisado siguiendo los lineamientos del Grupo CONSORT para el reporte de ensayos clínicos, encontrando todos los puntos necesarios para la correcta publicación del mismo, lo cual facilita su interpretación y asegura su correcto diseño y elaboración de resultados. (Ver Apéndice 1C)

Tabla 8. Promedios y desviaciones estándar en el test de Conners para padres a las 0, 15 y 30 semanas y Resultados ANOVA tras suplementación con PUFAs de la semana 16 a 30 en todos los grupos.

Subescala	Grupo	Inicio		15 semanas		30 semanas		2x2 RM ANOVA 16-30 sem	
		Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	F(1,26) ^a	Tamaño efecto ^b
Problemas cognitivos/ inatención	PUFAs	25.26	6.41	21.04	7.62	18.5	8.74	17.78**	.31
	Placebo	24.86	7.08	24.49	6.78	18.64	7.52	26.95**	0.82
Hiperactividad	PUFAs	14.28	6.45	11.07	6.18	9.71	6.04	9.45**	0.22
	Placebo	13.32	5.93	12.45	5.29	9.8	5.82	9.48**	0.48
Índice ADAH	PUFAs	26.68	6.19	21.9	7.44	18.88	8.37	19.74**	0.38
	Placebo	26.67	6.26	25.76	5.17	19.53	6.77	35.47**	1.03
Global: Impulsividad	PUFAs	13.82	4.61	11.22	4.49	9.84	4.69	15.4**	0.30
	Placebo	13.18	3.07	12.95	2.77	10.5	4.11	14.54**	0.70
Global: Labilidad emocional	PUFAs	4.13	2.48	3.22	2.44	2.89	2.17	2.38	0.14
	Placebo	3.18	2.54	3.09	2.41	2.77	2.25	1.15	0.14
Global total	PUFAs	17.95	6.38	14.45	5.84	12.72	6.1	13.73**	0.29
	Placebo	16.36	4.42	16.05	4.5	13.27	5.59	11.54**	0.50
Inatención DSM	PUFAs	20.34	4.94	16.028	6.22	14.38	7.13	13.3**	0.28
	Placebo	19.5	5.6	19.41	4.53	14.41	5.37	40.67**	1
Hiperactividad/ impulsividad DSM	PUFAs	15.87	6.26	12.71	6.13	11.15	6.24	10.86**	0.25
	Placebo								

	Placebo	14.77	5.15	14.54	4.71	11.93	5.76	9.6**	0.5
Total DSM	PUFAs	36.19	9.71	29.01	10.86	25.54	11.87	14.65**	0.31
	Placebo	34.33	8.55	33.97	6.12	26.37	9.69	33.89**	0.94
Oposicionista	PUFAs	15.99	7.4	12.79	7.08	11.7	6.73	3.78	0.16
	Placebo	14.81	7.42	15.05	8.32	12.81	7.17	6.78*	0.29
Ansiedad/timidez	PUFAs	6.84	4.77	5.26	4.24	4.76	4.16	1.98	0.12
	Placebo	5.49	4.27	4.66	4.52	3.45	3.94	7.23*	0.29
Perfeccionismo	PUFAs	5.74	4.61	4.78	4.44	4.13	4.09	5.88*	0.15
	Placebo	4.64	4.5	4.47	3.59	2.95	3.43	9.04**	0.43
Problemas sociales	PUFAs	5.38	4.14	4.65	3.98	4.52	3.93	0.15	0.03
	Placebo	5.27	4.37	5.95	4.34	4.19	3.9	17.41**	0.43
Psicosomatico	PUFAs	4.58	3.74	3.48	3.18	3.08	3.23	1.88	0.12
	Placebo	3.64	3.46	3.77	2.89	2.59	3.11	5.24*	0.39

Rm ANOVA, analisis de varianza con mediciones repetidas, PUFAs, acidos grasos polinsaturados. ^a Valor F representa los cambios en los grupos de la emana 16 a 30. ^b Tamaño deñ efecto calculado como d de Cohen. *p <0.05, **p<0.01.

(Sinn, 2007)

- **Ácidos grasos omega 3 y omega para TDAH. Ensayo aleatorizado placebo controlado en niños y adolescentes.** (Johnson, 2008).

El objetivo principal del estudio fue determinar la efectividad de suplementación con omega 3 y omega 6 para reducir los síntomas de TDAH en niños y adolescentes y si existe alguna diferencia en la eficacia según el subgrupo de TDAH presentado.

El estudio fue realizado en 75 pacientes (64 hombres y 11 mujeres), entre 8 y 18 años, de los cuales 35 padecían TDAH mixto y 40 TDAH con predominio de inatención. Fue realizado en 3 lugares al oeste de Suecia. Se realizaron valoraciones clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la intervención. El primer periodo del estudio se realizó de manera doble ciego dividiendo a los pacientes aleatoriamente en 2 grupos, el primero con tratamiento con omega 3 y 6 y el segundo con tratamiento con placebo. En el segundo periodo del estudio se administró ácido grasos omega 3 y 6 a todos los pacientes.

Dentro de los resultados valorados mediante la mejoría clínica en la Escala de TDAH Versión IV para padres (ADHD-RS) y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en estas escalas a los 3 o 6 meses de la intervención en ninguno de los grupos. Sin embargo existieron datos de respuesta favorable en un subgrupo del grupo con la intervención (26% de los pacientes) que mostraron reducción de al menos 25% del puntaje en la escala ADHD-RS, dentro del mismo grupo existiendo otro pequeño grupo (12%) que presentaron reducción de los síntomas en 50%.

El estudio fue revisado siguiendo los lineamientos del Grupo CONSORT para el reporte de ensayos clínicos, encontrando todos los puntos necesarios para la correcta publicación del mismo, a excepción de especificar si existió algún patrocinio en el estudio, lo cual facilita su interpretación y asegura su correcto diseño y elaboración de resultados. (Ver Apéndice 1C)

Tabla 9. Cambios en el puntaje de las escalas ADHD-RS y CGI en el grupo activo y de placebo después de 3 y 6 meses.

Cambios en ADHD-RS y CGI	Activo (M)	DE	Placebo (M)	DE	Wilcoxon
Periodo de Estudio 1					
ADHD-RS-IV total	-3.78	7.14	-1.65	4.54	0.14
Inatención	-2.69	3.59	-1.68	2.87	0.4
Hiperactividad/impulsividad	-1.28	5.1	-0.12	2.38	0.25
CGI	-0.58	0.87	-0.13	0.5	0.02
Periodo de Estudio 2					
ADHD-RS-IV total	-7.82	8.07	-5.81	7.16	0.36
Inatención	-5.35	4.18	-4.41	4.47	0.42
Hiperactividad/impulsividad	-3.32	5.30	-1.52	3.60	0.08
CGI	-1.24	1.07	-0.93	0.92	0.28

Nota: ADHD-RS, Escala de rating de TDAH, CGI: impresión clínica global. DE desviación estándar.

(Johnson, 2008)

- **Efectos de la administración de alimentos con DHA en los síntomas de TDAH. Doble ciego placebo controlado.** (Hirayama, 2004)

Para cumplir con el objetivo del estudio, 40 niños en edad escolar (6 a 12 años) con TDAH, fueron incluidos en el estudio, obtenidos de un campamento de verano de niños con trastornos psiquiátricos. Se realizó división en 2 grupos de forma aleatoria administrando de forma doble ciega en un grupo omega 3 (3600mg DHA y 700mg EPA por semana y en otro grupo placebo con aceite de oliva por 2 meses. La eficacia fue valorada mediante la valoración de: la memoria visual a corto plazo, percepción visual, integración visual-motora, errores de omisión y por comisión y test de impaciencia. Como se puede observar en la tabla 6 no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el de la suplementación.

El estudio fue revisado siguiendo los lineamientos del Grupo CONSORT para el reporte de ensayos clínicos, encontrando todos los puntos necesarios para la correcta publicación del mismo, lo cual facilita su interpretación y asegura su correcto diseño y elaboración de resultados. (Ver Apéndice 1C)

Tabla 10. Puntaje de los síntomas de TDAH al inicio y final del estudio.

	Control (n=20)		Valor p diferencia Intragrupo	DHA (n=20)		Valor p diferencia intragrupo	Valor p diferencia intergrupo
	Inicio	Fin		Inicio	Fin		
Rating de padres y maestros							
Prom. No. de síntomas DSM IV							
Déficit de atención	8 (6, 10)	8 (4, 10)		11(7.5, 14.5)	12 (6, 16)		
Hiperactividad	2 (1.5, 6)	2 (0, 5)		2 (0, 6)	2 (2, 4)		
Impulsividad	2 (0, 2.5)	1 (0, 2)		0 (0, 4)	0 (0, 4)		
Agresión	0 (0, 3)	0 (0, 2)		1 (0, 4)	0 (0, 2)	0.053	
Valorado por el mismo examinador							
Atención (Frosting et al, 1966)							
No. De respuestas correctas	4.5 (3, 7.5)	15 85, 18)	0.001	4 (3, 7)	10 84, 13)	0.02	
Memoria corto plazo (Miller 1956)							

Visual (no. De ítems recordados)	3.5 (2, 6)	5 (3, 7)	0.02	2.5 (1, 6)	3 (2, 4)	0.02
Auditiva (No. De ítems recordados)	2 (1, 2.3)	2 (1, 3)	0.09	2 (1, 3)	2 (1, 2)	0.07
Integración visual motora (Beery, 1967)						
Normalizada de acuerdo edad	95 (75, 105)	105 (76, 127)		77 (48, 96) ^a	86 (60, 99)	0.06
Desempeño continuo (Corkum 191 (0, 2)93)						
Respuesta antes de segundo no.	0 (0, 5.3)	0 (0, 4)		0.5 (0, 4)	0 (0, 3.3)	
No. Errores por omisión	0 (0, 1.3)	0 (0, 1)	0.02	0 (0, 1)	0.5 (0, 1)	0.06
No. D errores por comisión	0 (0, 2)	0 (0, 0.3)	0.01	(0.5 (0, 1)	1 (0, 2)	0.07 0.001
Impaciencia						
No. De respuestas antes de tiempo	1.5 (0, 4.3)	0 (0, 4)	0.09	2 (0, 4)	1 (0, 4.3)	

A los valores del grupo con DHA tendieron a ser menores que el grupo control (p=0.06), el resto sin diferencia significativa.

(Hirayama, 2004)

- **Ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo controlado sobre la suplementación de DHA en niños con TDAH (Voight, 2001)**

En el estudio participaron 63 niños con diagnóstico de TDAH asignados de forma aleatoria en 2 grupos doble ciego, el primero recibiendo 345 mg de DHA al día y el segundo placebo por 4 meses. La eficacia tras la suplementación con DHA fue valorada mediante cambios en el Test de Variables de atención (TOVA) medidas mediante errores de omisión (inatención) y de comisión (impulsividad) y el test Infantil de pistas de color. Además fueron utilizados el test de Conners para padres y el Checklist de conducta infantil. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos mediante el TOVA como puede observarse en la Tabla 6, sin embargo se encontró en el Test infantil de pistas de color mejoría al requerir menos tiempo para completar las pistas tras los 4 meses de suplementación, sin diferencia significativa entre los dos grupos. No existió diferencia estadísticamente significativa en la aplicación del Test de Conners ni el checklist de conducta infantil. Durante el estudio no se observaron efectos adversos.

El estudio fue revisado siguiendo los lineamientos del Grupo CONSORT para el reporte de ensayos clínicos, encontrando todos los puntos necesarios para la correcta publicación del mismo, lo cual facilita su interpretación y asegura su correcto diseño y elaboración de resultados. (Ver Apéndice 1C)

Tabla 11. Puntaje de TOVA y test infantil de pistas de colores al inicio y tras 4 meses de suplementación con DHA o administración de placebo.

	Inicio	4 Meses
TOVA		
Errores de omisión		
DHA (n=25)	33.6±7.6	56±12.8 a
Placebo (n=24)	37±13.3	41.5±10.6
Errores de comisión		
DHA (n=25)	24.5±4.2	20.8±4.6
Placebo (n=24)	26.1±3.1	12.5±2.8 b
Tiempo total de respuesta (ms)		
DHA (n=25)	598.2±25.4	637.6±30.6
Placebo (n=24)	562.5±21.5	610±25.4 a
Variabilidad del tiempo de respuesta		
DHA (n=25)	223.9±15.2	240.3±17.6
Placebo (n=24)	215.9±13.6	217.3±14.9
Pistas de color 1 (s)		
DHA (n=27)	33.9±2.3	29.4±2.8 a
Placebo (n=27)	28.9±2.1	26.2±2.4
Pistas de color 2 (s)		
DHA (n=27)	74.6±7.3	52.9±4.8 c
Placebo (n=27)	67.3±5.3	50.5±3.7 b

a. Diferencia desde el valor inicial es estadísticamente significativa (p=0.03-0.01)

b. Diferencia desde el valor inicial es estadísticamente significativa (p<0.0003)

c. Diferencia desde el valor inicial es estadísticamente significativa (p=0.001)

(Voight, 2001)

- **Estudio aleatorizado controlado sobre la suplementación dietética con ácidos grasos en niños con trastorno del desarrollo de la Coordinación.** (Richardson, 2005).

El objetivo fue comparar 2 grupos de pacientes en dos fases, siendo la primera fase doble ciego placebo controlada y aleatorizada durante 3 meses en los cuales se dividió la muestra en 2 grupos: el primero con administración de placebo y el segundo con administración de suplementos de ácidos grasos omega 3 y omega 6, 80% aceite de pescado y 20% aceite de prímula. Durante la segunda fase de 3 meses de duración se administró suplementación a todos los participantes. La muestra fue de 117 niños (78 hombres y 39 mujeres) de 5 a 12 años con diagnóstico de Trastorno del Desarrollo de la Coordinación en Durham, Inglaterra. La eficacia clínica se observó a los 3 meses mediante test estandarizados para evaluación de función motora, lectura y deletreo y test de maestros de síntomas relacionados con TDAH. No se observó ningún efecto adverso.

En el mejoramiento de las funciones motoras hubo un incremento del percentil 6 al percentil 12 durante los 3 meses de tratamiento., sin embargo no hubo diferencia entre los dos grupos. En las habilidad de lectura tras los 3 meses de suplementación la edad en la presentación de estas habilidades mejoró 9.5 meses comparada con 3.3 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa $z= 2.87$, p menor de 0.004) y e el deletreo mejoró 6.6 meses comparado con 1.2 meses ($z= 3.36$, p menor 0.001). Los síntomas relacionados con TDAH fueron valorados mediante el test de Conners para maestros versión larga, con una mejoría en el puntaje de 74.7 a 58.1 (reducción de más de 0.5 desviaciones estándar) durante los 3 meses de tratamiento. ($z=5.48$, p menor a 0.0001). Durante el periodo de suplementación a todos los participantes de los 3 a los 6 meses no hubo diferencia en adquisición e habilidades motoras, las habilidades de lectura, deletreo y comportamiento en el grupo previamente tratado con placebo mejoraron como lo reportado en los primeros 3 meses.

El estudio fue revisado siguiendo los lineamientos del Grupo CONSORT para el reporte de ensayos clínicos, encontrando todos los puntos necesarios para la correcta publicación del mismo, lo cual facilita su interpretación y asegura su correcto diseño y elaboración de resultados. (Ver Apéndice 1C)

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ageranioti, S. (2009). Omega 3 fatty acid treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Paediatr Child Health* , 89-98.
2. Barragán-Pérez. (2007). Primer consenso Latinoamericano de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Bol Med Hosp Infant Mex* , 326-343.
3. Biederman, J. (2005). Attention Deficit Hyperactivity disorder. *Lancet* , 395-405.
4. Bourre, J. M. (1993). function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *prostaglandins, leucotriens and essential fatty acids* , 5-15.
5. Cole, M. e. (2005). *The Development of Children*. New York: Worth Publishers.
6. Das, U. N. (2003). long chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition* , 62-65.
7. Firmin, M. (2005). A comparison of parents and teachers ratings of children behaviors. *Educ Res Q* , 18-28.
8. Floet, A. M. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *American Academy of Pediatrics* , 56-69.
9. Gustafsson, P. (2010). EPA supplementation improves teacher rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatrica* , 1540-1549.
10. Hibbeln, J. e. (1998). Hibbeln, Jr, et al. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects and early and late onset alcoholics. *Biol Psychiatry* , 235-42.
11. Hibbeln, J. R. (2006). «Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity». *American Journal of Clinical Nutrition* (American Society for Nutrition) 83 (6, supplement): pp. 1483S–1493S. PMID 16841858. [htt](#).
12. Higgins, J. P. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
13. Hirayama. (2004). Effect of docosahexaenoic acid containing food administration on symptoms of attention deficit hyperactivity disorder, a placebo controlled double blind study. *European Journal of clinical nutrition* , 467-473.
14. Huss, M. (2010). Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention deficit/hyperactivity problems. An observational cohort study. *Lipids in Health and Disease* , 105-117.
15. Johnson, M. (2008). Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder A Randomized Placebo-Controlled Trial in Children and Adolescents. *Journal of Attention Disorders* .

16. Kirby. (2010). A DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFECTS OF OMEGA 3 SUPPLEMENTATION IN CHILDREN AGED 8-10 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE UNA ECUELA REGULAR. *research and Development disabilities* , 718-730.
17. Mandich. (2001). Treatment of Children with Developmental Coordination Disorder: What Is the Evidence?. *Phys Occup* , 51-68.
18. Masson. (2003). *American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV TR*. Barcelona.
19. Richardson, A. J. (2005). The Oxford-Durham Study: A Randomized, Controlled Trial of Dietary Supplementation With Fatty Acids in Children With Developmental Coordination Disorder. *American Academy of Pediatrics* , 1360-1366.
20. Schulz, K. (2010). Consolidated Standards of Reporting Trials.
21. Schulz, K. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLOS Medicine* , 1-7.
22. Simopoulos, A. P. (2002). «The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids». *Biomedicine & Pharmacotherapy* , 365-379.
23. Sinn, N. (2007). Effect of supplementation with Polyunsaturated Fatty Acids and Micronutrients on Learning and Behavior problems Associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* , 82-91.
24. Sugden, D. (2007). Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* , 467.
25. Voight. (2001). a randomized, double blind, placebo controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatrics* , 189-196.