

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

El papel de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el tratamiento del TDAH

Revisión bibliográfica

Egilea /Autor:

Ainhoa Echenique Clerigué

Zuzendaria / Director/a:

Itxaso Martí Carrera

© 2021, Ainhoa Echenique Clerigué

Leioa, 2021ko apirilaren 20a / Leioa, 20 de abril de 2021

RESUMEN

Introducción: El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia, afectando aproximadamente al 5% de los niños a nivel mundial. La terapia farmacológica es la base del tratamiento del TDAH, pero en los últimos años, terapias no farmacológicas como la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 PUFA) han suscitado un creciente interés.

Hipótesis y objetivos: El objetivo principal de este trabajo ha consistido en revisar la evidencia bibliográfica disponible sobre el beneficio de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 como tratamiento para el TDAH.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed para identificar revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados relacionados con el tema.

Resultados: Se examinaron 58 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 79 ensayos clínicos aleatorizados. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y realizar una lectura crítica basada en los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses), se seleccionaron 5 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 4 ensayos clínicos aleatorizados adicionales para ser analizados. Los resultados fueron heterogéneos, y la mayoría de estudios no llegaron a mostrar diferencias estadísticamente significativas a favor de la suplementación con ω -3 PUFA. Los estudios que lograron resultados positivos, describieron un tamaño del efecto pequeño-moderado (ES 0.16-0.38) y se limitaron, en su mayoría, a evaluaciones parentales.

Conclusión: A día de hoy, no parece haber evidencia suficiente para recomendar, de manera general, el uso de suplementos de ω -3 PUFA para el tratamiento del TDAH. No obstante, diversos factores apuntan a una posible implicación de estos ácidos grasos en la fisiopatología del trastorno, por lo que se necesitan más investigaciones para determinar su relación con el TDAH.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	1
1.1.1. Epidemiología	1
1.1.2. Etiología	1
1.1.3. Fisiopatología	3
1.1.4. Clínica	3
1.1.5. Diagnóstico	5
1.1.6. Tratamiento	7
1.2. LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3	14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
3.3. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	19
4. RESULTADOS	22
4.1. EFECTO EN LOS SÍNTOMAS PRINCIPALES DEL TDAH	22
4.1.1. Resultados de las revisiones sistemáticas	22
4.1.2. Resultados de los ensayos clínicos adicionales	26
4.2. MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS	29
4.2.1. Niveles de omega-3 basales e implicaciones de la suplementación	29
4.2.2. Seguridad	34
4.2.3. Suplementación más adecuada	35
5. DISCUSIÓN	39
6. CONCLUSIONES	47
7. BIBLIOGRAFÍA	49

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

1.1.1. Epidemiología

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia (1).

Se estima que en la niñez su prevalencia ronda el 5% (2), aunque varía dependiendo del estudio y la metodología empleada. En dos de cada tres casos, la enfermedad persiste total o parcialmente en la edad adulta, en la que su prevalencia desciende al 2.8% (1).

El TDAH tiene una mayor incidencia en el sexo masculino, oscilando los ratios entre 1:3 y 1:9. En adultos, esta diferencia se reduce y el ratio es más próximo a 1:1, indicando que posiblemente exista un infradiagnóstico en niñas. Este fallo en su diagnóstico se podría explicar por presentar éstas menos síntomas hiperactivo-impulsivos que tienden a resultar más llamativos para el entorno y la alta concurrencia de otros trastornos psiquiátricos, como la baja autoestima o la ansiedad, con los que se pueden llegar a confundir los primeros síntomas (1).

1.1.2. Etiología

1.1.2.1. Genética

A día de hoy, se acepta que la genética desempeña un papel importante en el desarrollo del TDAH. De hecho, en base a la evidencia proveniente de los estudios realizados en gemelos homocigotos, se estima que la heredabilidad ronda el 70-80% (3).

Las variaciones genéticas de los receptores de dopamina D4 y D5 son las que más consistentemente se han relacionado con el trastorno (4). Por otro lado, en un estudio de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), en el que se estudiaron 20.000 sujetos con TDAH y 35.000 controles, se identificaron 12 *loci* de riesgo, así como diversas variaciones infrecuentes (presentes en menos del 1% de la población) en el número de copias que podrían estar implicadas en el trastorno. Aun

así, estas asociaciones solo explican el 22% de la herencia que se cree que el TDAH conlleva (1).

Respecto a las modificaciones epigenéticas, se han visto diferencias de metilación del ADN de los genes implicados en los sistemas monoaminérgicos y GABAérgicos, así como en los genes implicados en los procesos del neurodesarrollo (3).

1.1.2.2. Factores ambientales

Se cree que varios factores de riesgo prenatales como la exposición a alcohol y drogas, el ácido valproico, la hipertensión y estrés maternos, así como el bajo peso al nacer y el nacimiento prematuro pueden jugar un papel en el desarrollo del TDAH. Aún no se ha concluido si estas asociaciones reflejan efectos directos o riesgos genéticamente relacionados (1).

Por otro lado, un estudio publicado en 2016 por Kennedy *et al.* que estudió los efectos de la privación intensa en adoptados rumanos de finales de los 80, concluyó que aquellos que habían sufrido más de seis meses de privación a edades tempranas tenían 7 veces más posibilidades de padecer TDAH que aquellos que la sufrieron durante menos tiempo (5). De todos modos, la adversidad a la que fueron expuestos es extraordinaria y no está claro si estos resultados son extrapolables a riesgos menos severos (3).

Las interacciones entre la genética y el medio ambiente que por el momento se desconocen, podrían explicar la diferencia entre las estimaciones de heredabilidad concluidas en los estudios de gemelos homocigotos (76%) y las variaciones genéticas concretas encontradas por el momento (22%) (1).

En los últimos años, se está investigando su relación con factores nutricionales, y la evidencia parece apuntar a que deficiencias de ciertos minerales como zinc, hierro, magnesio y yodo, así como aportes insuficientes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, pueden guardar relación con el TDAH (6). Igualmente, la lactancia materna, e incluso la duración de la misma, se han asociado a un menor riesgo de TDAH en el recién nacido (7).

1.1.3. Fisiopatología

El córtex prefrontal ha sido una de las áreas más estudiadas por su importante relación con las funciones ejecutivas que parecen estar alteradas en el TDAH. Los estudios de neuroimagen han confirmado que existen anomalías funcionales y madurativas en dicha región, pero no parece ser la única afectada. De hecho, se han encontrado alteraciones en diversas regiones corticales, subcorticales, e incluso cerebelosas (1,3,8).

Se estima que el grosor cortical de los niños con TDAH alcanza su máximo unos 3 años más tarde que el resto, a pesar de seguir siendo algo menor que la población sana incluso en la edad adulta. En cuanto a las regiones subcorticales, un meta-análisis reciente concluyó que las diferencias son sutiles y parecen disiparse con el paso de los años y la maduración (1,8,9).

En los últimos años, se ha prestado especial atención a los circuitos neuronales que unen diversas partes del cerebro y las interacciones entre éstas. Así, se ha visto que la llamada “red neuronal por defecto” (DMN por sus siglas en inglés), estructura implicada en la divagación mental y la introspección, podría tener conectividad reducida y una maduración retardada en niños con TDAH, además de interferir con las estructuras encargadas de mantener la atención (3).

La disregulación de la neurotransmisión de catecolaminas como la dopamina y la norepinefrina, ha sido frecuentemente vinculada al trastorno, y es la base de las principales terapias farmacológicas usadas para su tratamiento. Asimismo, la serotonina, el glutamato, y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), son otros de los neurotransmisores que también se han relacionado con TDAH (8,10).

Por último, estudios más recientes indican que la neuroinflamación y el estrés oxidativo podrían también estar implicados en su fisiopatología (8,11).

1.1.4. Clínica

El cuadro clínico del TDAH, como su propio nombre indica, se caracteriza por una incapacidad de concentración e hiperactividad. Aun así, el trastorno afecta a muchas más áreas y, a día de hoy, el cuadro clínico se podría definir de la siguiente manera (1):

- Inatención e hiperconcentración: lentitud de pensamiento e incapacidad para dar explicaciones sin perderse en detalles o distraerse. Sobreconcentración en actividades que producen una gratificación instantánea (juegos de ordenador o chatear online).
- Hiperactividad: en la infancia el niño “no puede estar quieto” mientras que a medida que pasan los años se transforma en sensación de intranquilidad e inhabilidad de relajarse o conciliar el sueño, acompañado de una actividad mental continua.
- Impulsividad: tiende a crear conflictos interpersonales con la familia, amigos e incluso en el ámbito laboral. Puede además acarrear problemas económicos, comportamientos de riesgo y atracones de comida potenciados también por la necesidad de gratificación inmediata.
- Disregulación emocional: incapacidad de regular emociones como la irritabilidad, la frustración o el enfado. Inestabilidad emocional y cambios de humor continuos durante el día.
- Excesiva divagación mental: pensamientos no relacionados entre sí que dificultan la concentración en los sucesos externos.
- Autorregulación conductual: problemas de las funciones ejecutivas como la inhibición y la memoria de trabajo.

Por otro lado, el TDAH se asocia frecuentemente con otras comorbilidades, llegando a presentarse éstas en el 60-80% de los pacientes a lo largo de la vida. En un estudio con 26.744 participantes, Fayyad *et al.* (12) concluyeron que los más comunes eran los trastornos emocionales 22%, los trastornos de ansiedad 34%, los trastornos de abuso de sustancias 11% y los trastornos de comportamiento 15%. Los trastornos psiquiátricos concomitantes parecen además contribuir a la persistencia del TDAH en la edad adulta (12).

En niños, el TDAH se relaciona con problemas de aprendizaje, problemas de lenguaje, trastorno de espectro autista, trastorno del desarrollo de la coordinación, tics, trastornos del sueño, depresión y pensamientos suicidas, ansiedad, uso de sustancias, trastorno oposicional desafiante y trastorno de la conducta (13).

La carga de la enfermedad es notable ya que a menudo implica fracaso escolar y laboral, problemas financieros, fatiga crónica, problemas con el juego y el uso de internet, accidentes de tráfico, embarazos indeseados y enfermedades de transmisión sexual, mayor consumo de tabaco, intentos de suicidios en adolescentes, criminalidad, enfermedades autoinmunes, obesidad y problemas de salud derivados de un estilo de vida inadecuado (1). De todos modos, las consecuencias del trastorno no se limitan al paciente que lo sufre, dado que frecuentemente conlleva una disminución de la calidad de vida para los pacientes y sus familiares, mayores tasas de personalidad antisocial y criminalidad en la edad adulta (14), y un gran coste económico tanto para el servicio sanitario como para la comunidad (15), llegándose a calcular en EEUU una pérdida de \$19.5 mil millones de capital humano por absentismo laboral (16).

1.1.5. Diagnóstico

La evidencia disponible a día de hoy indica que el TDAH se debe entender como el extremo de un espectro de características que se distribuyen continuamente en la población. De todos modos, tanto el DSM-V como el ICD-11, los dos principales manuales usados para su diagnóstico, lo siguen considerando un diagnóstico categórico, con límites precisos que determinan si se padece o no el trastorno. Los límites clínicos actuales se basan en que los síntomas sean lo suficientemente severos como para causar malestar personal o interferir en el funcionamiento psicosocial (3,17).

En Europa, la Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD) se usa mayoritariamente para estadísticas en mortalidad, morbilidad y para gestiones de las agencias de seguros; mientras que el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) es la principal herramienta diagnóstica usada en la práctica clínica (1).

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) define en su DSM-V que para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad se necesitan al menos 6 síntomas de hiperactividad e impulsividad y/o inatención. La cantidad de síntomas necesarios se reduce a 5 en la edad adulta (**Tabla 1**). Entre los cambios de la última actualización del manual, destacan el retraso de la edad de comienzo de los síntomas de 7 a 12 años y la necesidad de solo 5 de ellos en los pacientes adultos para

facilitar diagnósticos tardíos. Por otro lado, se ha sustituido el término “subtipo” por “presentación” para enfatizar que los síntomas predominantes pueden cambiar a lo largo de la vida (3).

Para confirmar el diagnóstico, los síntomas de inatención y/o hiperactividad-impulsividad deben cumplir los siguientes criterios (13) :

- Ocurrir frecuentemente.
- Estar presentes en más de un escenario.
- Estar presentes desde hace al menos 6 meses.
- Comenzar antes de los 12 años.
- Limitar el funcionamiento académico, social y/u ocupacional.
- Ser excesivos para el nivel de desarrollo del individuo.
- Excluir otras condiciones que puedan manifestarse con este cuadro clínico.

INATENCIÓN	HIPERACTIVIDAD E IMPULSIVIDAD
<ul style="list-style-type: none"> - No presta la debida atención a detalles, comete errores por descuido. - Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas. - Parece no escuchar cuando se le habla directamente. - No sigue las instrucciones y no termina las tareas y quehaceres. - Tiene dificultad para organizar tareas y actividades. - Evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido. - Pierde cosas necesarias para tareas o actividades. - Se distrae con facilidad por estímulos externos. - Olvida realizar las actividades cotidianas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Golpea o juguetea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento. - Se levanta en situaciones en las que se espera que permanezca sentado. - Corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. - Es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas. - Tiende a estar “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor”. - Habla excesivamente. - Responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta. - Le es difícil esperar su turno. - Interrumpe a otros.

Tabla 1. Síntomas diagnósticos del TDAH según el DSM-V. Modificado de: DSM-V, 2013 (18).

Los síntomas hiperactivos se materializan para los 4 años y alcanzan su máxima intensidad alrededor de los 8 años, para luego disminuir hasta transformarse en una inquietud interna que puede pasar inadvertida (**Figura 1**). Los síntomas impulsivos y de inatención en cambio, tienden a mantenerse de por vida (13).



Figura 1. Evolución de los síntomas de hiperactividad. Reproducido de: Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el TDAH, 2017 (19).

Dependiendo de los síntomas predominantes se clasifica en 3 presentaciones (18):

- **PREDOMINANTEMENTE INATENTO:** al menos 6 síntomas de inatención y 5 o menos de hiperactividad-impulsividad.
- **PREDOMINANTEMENTE HIPERACTIVO-IMPULSIVO:** al menos 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad y 5 o menos de inatención.
- **COMBINADO:** 6 o más síntomas tanto de inatención como de hiperactividad-impulsividad.

1.1.6. Tratamiento

El desconocimiento por el que los factores de riesgo hereditarios y no hereditarios interactúan para causar el trastorno, así como la heterogeneidad de las presentaciones de éste, hacen que el TDAH sea difícil de tratar y subrayan la importancia de tratamientos individualizados (3,20).

A día de hoy, el tratamiento recomendado para el TDAH es multimodal y multidisciplinar, combinando tradicionalmente psicoeducación, terapia cognitivo-

conductual y farmacoterapia. Idealmente, el tratamiento debería incluir también a la familia o entorno del paciente (1).

1.1.6.1. Tratamiento farmacológico

La recomendación del uso de fármacos en el tratamiento del TDAH es compartida por diversas organizaciones médicas. La mayoría de ellas, recomiendan la farmacoterapia como segunda línea de tratamiento si la psicoeducación y la terapia conductual no son suficientes. En niños menores de 6 años, todas las guías concuerdan en que la terapia conductual debería ser la primera opción terapéutica (3).

Los fármacos usados hoy en día se clasifican como estimulantes o no estimulantes.

1.1.6.1.1. Psicoestimulantes

Los estimulantes se usan desde la década de 1930 en niños y se basan en diferentes formulaciones de metilfenidato y anfetamina. El metilfenidato bloquea los transportadores presinápticos de dopamina y norepinefrina mientras que las anfetaminas bloquean ambos transportadores además de incrementar el flujo presináptico de dopamina.

La eficacia a corto plazo de los psicoestimulantes ha sido demostrada en diversos estudios tanto en niños como en adultos (3). Una revisión sistemática y meta-análisis reciente que comparó la eficacia y tolerabilidad de los fármacos usados para tratar el TDAH, propuso el metilfenidato en niños y las anfetaminas en el caso de los adultos como fármacos de primera elección (21).

1.1.6.1.2. No estimulantes

Los efectos de los fármacos de este grupo son más sutiles y conllevan una menor tasa de respuesta, por lo que se reservan a aquellos que no responden bien a los estimulantes o los que no los toleran adecuadamente. Pertenecen a este grupo la atomoxetina, inhibidor del transportador de norepinefrina, y los $\alpha 2$ agonistas (guanfacina y clonidina). Ambos se usan a día de hoy como adyuvantes en pacientes que no responden bien a la monoterapia o en pacientes con comorbilidades (1,3).

1.1.6.2. Tratamiento conductual

La terapia cognitivo-conductual y la psicoeducación son básicas para un abordaje multimodal del TDAH, y son el tratamiento de primera línea en los niños preescolares y en los casos leves-moderados.

Diversos estudios apoyan el uso de la terapia combinada por mejorar el rendimiento académico y las relaciones sociales más que el tratamiento farmacológico por sí solo. De igual manera, la terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser eficaz en la reducción de síntomas del TDAH, así como la disregulación emocional, la ansiedad, la depresión y las dificultades funcionales frecuentemente asociadas a él al usarse en combinación con la terapia farmacológica en adultos. Por ahora, la utilidad de dichas terapias como único tratamiento no se ha podido demostrar (1,3).

1.1.6.3. Limitaciones del tratamiento actual del TDAH

A pesar de que la eficacia y la seguridad de la terapia farmacológica se haya demostrado a corto plazo en diversos ensayos clínicos y que parezca ser coste-efectiva y la mejor opción para tratar el TDAH hoy en día, muchos pacientes siguen experimentando síntomas que interfieren en su vida diaria, y se calcula que hasta un 20-40% no se benefician de ella (1,22).

Los fármacos estimulantes se han asociado a efectos adversos como pérdida de apetito, insomnio, pérdida de peso, dolor abdominal, cefalea e irritabilidad, que tienden a disiparse con el tiempo en la mayoría de los casos (23). La eficacia y seguridad a largo plazo, en cambio, no se ha establecido por el momento, por lo que tanto padres como profesionales de la salud tienen reservas sobre su uso (14,24).

Las dudas sobre las implicaciones clínicas de los fármacos, surgen a causa de la tolerancia adquirida a los tratamientos crónicos y la baja adherencia observada en los pacientes que los toman, reduciendo la efectividad real de estos fármacos respecto a la inicialmente esperada (25). Se estima que el 30-50% de los pacientes dejan de tomar la medicación a los 12 meses, y 66-80% a los 3 años (26).

Las conclusiones de los estudios sobre la efectividad a largo plazo son divergentes. Un meta-análisis de 34 estudios encontró que solo se conseguían pequeñas e inconsistentes mejoras en el rendimiento escolar, con una mejora de la productividad

general y de las habilidades matemáticas pero no de la capacidad lectora (25). Además, el número de abandonos escolares y el riesgo de desempleo no parecen disminuir con el uso de terapias farmacológicas (3,26). Los registros nacionales de diversos países en cambio, han encontrado relación entre el uso de estimulantes y el descenso de la criminalidad (Suecia), la tasa de accidentes de tráfico (EEUU) y el riesgo de depresión (Taiwan) entre otros (3).

En lo que se refiere a los posibles efectos adversos a largo plazo, el uso prolongado de estimulantes parece tener efecto en el crecimiento reduciendo 1-3cm la altura final y se correlaciona con incrementos significativos del IMC (3). Existe una preocupación general por el posible riesgo de abuso de sustancias, riesgos cardiovasculares y empeoramiento de síntomas comórbidos como los tics (14,23,27,28). Además, también se han mencionado el temor a posibles pensamientos suicidas (23,28), muerte súbita (23) y efectos en el desarrollo cerebral (14). De todos modos, estudios recientes parecen indicar que el abuso de sustancias no parece correlacionarse, e incluso llega a disminuir con el tratamiento con psicoestimulantes (3) y las complicaciones cardíacas graves son raras 0.2-0.4% (1).

En los adultos, hay que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas, puesto que la alta tasa de comorbilidad de estos pacientes conlleva frecuentemente polimedicación. Las interacciones con el metilfenidato son poco comunes, pero las anfetaminas y la atomoxetina, ambas metabolizadas mediante la vía enzimática hepática CYP2D6, pueden llegar a ser más problemáticas (1).

1.1.6.4. La dieta como posible tratamiento

1.1.6.4.1. Las intervenciones dietéticas estudiadas

Las limitaciones asociadas a los fármacos disponibles para el TDAH, implican que las familias busquen frecuentemente tratamientos alternativos (23). Los tratamientos dietéticos son parte de estos, y han sido investigados durante décadas como método para reducir los síntomas del trastorno (**Figura 2**). Las intervenciones dietéticas se agrupan en dos principales categorías: las que, basándose en la idea de que algunos niños pueden ser sensibles a ciertos alimentos, consisten en eliminar elementos de la dieta y las que consisten en aumentar el consumo de nutrientes concretos para suplir deficiencias derivadas de un requerimiento mayor o un menor consumo (29).

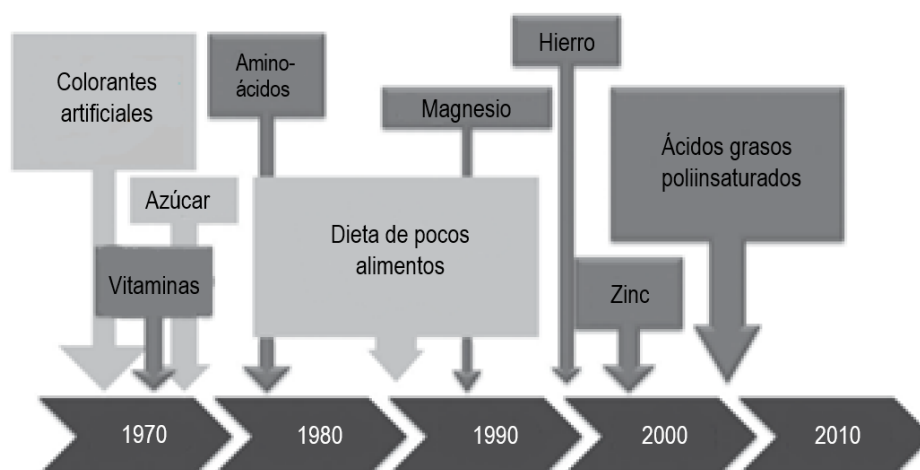


Figura 2. Evolución temporal de las intervenciones dietéticas aplicadas en el TDAH. La flecha hace referencia al momento de auge de las investigaciones en ese campo y el tamaño del cuadro, el número de estudios sobre el tema. El color indica el tipo de intervención, representando el gris claro dietas de eliminación y el gris oscuro dietas de suplementación. Modificado de: Heilskov Rytter *et al.*, 2015 (29).

1.1.6.4.1.1. Dietas de eliminación

Las investigaciones comenzaron en los años 70 con la dieta Feingold, también llamada dieta Kaiser permanente o dieta K-P, que se basa en descartar alimentos con salicilatos y colorantes artificiales (20,29). Desde entonces, se han propuesto múltiples dietas (dieta oligoantigénica, dieta de pocos alimentos...) que consisten en eliminar diferentes compuestos, siguiendo la hipótesis de que algunos niños pueden ser sensibles a ciertos alimentos y que esta sensibilidad puede ser la causante de los síntomas del TDAH (20).

Otro de los compuestos que se ha probado excluir es el azúcar, basándose en las creencias de varios padres que consideraban que sus hijos se volvían hiperactivos al consumirlo en grandes cantidades (29). Un sustituto del azúcar que también ha sido investigado es el edulcorante aspartamo, cuyos componentes actúan como neurotransmisores excitadores y se han relacionado con alteraciones de neurotransmisores como las monoaminas dopamina y serotonina (20).

1.1.6.4.1.2. Dietas de suplementación

Las vitaminas del grupo B, especialmente la piridoxina (B6), el folato (B9) y la cobalamina (B12), están implicadas en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos y sus deficiencias podrían tener consecuencias negativas para las funciones cognitivas. La vitamina C parece ser otro de los posibles tratamientos para el trastorno por sus efectos antioxidantes (29). Estudios recientes han investigado también la suplementación con vitamina D, después de haber observado desequilibrios en las vías dopaminérgicas y reducción de la acetilcolina, implicada en el mantenimiento de la atención y las funciones ejecutivas, asociados a deficiencias de vitamina D (28).

Por otro lado, el hecho de que neurotransmisores monoaminérgicos implicados en los síntomas del TDAH como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina se sintetizan desde los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano originó algunos estudios que analizaron su posible aplicación en el trastorno (29).

En cuanto a los estudios sobre minerales, el zinc, y en menor medida, el hierro, han sido estudiados. Estudios observacionales han encontrado menores niveles de ambos en niños con TDAH y sus deficiencias se han relacionado a disfunciones cognitivas en la infancia (29). El zinc inhibe la recaptación de dopamina y modula la producción de serotonina y melatonina, ambas implicadas en la fisiopatología del TDAH (30,31). El hierro, por su parte, es precursor de la dopamina y la norepinefrina (30).

En los últimos años, se ha tendido a investigar el papel de los ácidos grasos esenciales como tratamiento para el TDAH. Los primeros estudios comenzaron en los años 80, con suplementos de omega-6 (ω -6 PUFA) derivados de aceites vegetales, pero las investigaciones en este campo se han centrado principalmente en los ácidos grasos de cadena larga omega-3 (ω -3 PUFA), siendo su suplementación una de las terapias dietéticas más prometedoras para el tratamiento del TDAH (29).

1.1.6.4.2. Las conclusiones de las intervenciones dietéticas

Las dietas de eliminación han sido estudiadas en diversas revisiones sistemáticas (20,24,26,29,32) y a pesar de que las conclusiones hayan sido en su mayoría favorables, su uso se contempla como un método para identificar niños sensibles a

ciertos alimentos y no como un tratamiento por sí solo. La dudosa calidad de la evidencia, la falta de explicación para una plausibilidad biológica y la ausencia de alimentos concretos identificados como posibles causantes, justifican que la implementación a gran escala no sea una recomendación verosímil a día de hoy y que su estudio se esté dejando de lado (26,29).

Los resultados de las diversas revisiones (15,20,29) que han examinado la implicación del azúcar son divergentes. A pesar de que el azúcar por sí mismo no se haya relacionado a cambios en los síntomas principales del TDAH (20,29), consumos mayores de refrescos se han asociado a un riesgo 40% mayor de TDAH (15). Los refrescos son una fuente importante de colorantes, conservantes y cafeína además de azúcar, por lo que éste último podría no ser el causante de los efectos (15).

Estudios que analizaron mega-dosis de vitaminas B3, B5, B6 y C no encontraron efecto, e incluso llegaron a mencionar deterioro de algunos síntomas y posible toxicidad hepática (29). En cuanto a la vitamina D, a pesar de que su deficiencia sea prevalente en la infancia, sobre todo en países en vías de desarrollo (28), las concentraciones parecen ser aún menores en niños que padecen TDAH (33). La suplementación de vitamina D como tratamiento complementario al metilfenidato demostró mejoras pequeñas, pero estadísticamente significativas, sin efectos adversos aparentes, en una revisión sistemática reciente, pero la baja calidad de la literatura analizada subraya la necesidad de ensayos adecuadamente diseñados para determinar la eficacia y seguridad de este tratamiento (28).

Las investigaciones sobre aminoácidos son, por el momento, escasas, y no parece haber evidencia para justificar un posible beneficio (29,32).

Los estudios que investigan el efecto de la suplementación con hierro también son limitados, y diversas revisiones (29,32,34), analizan un único estudio que encuentra una tendencia a la mejora que no llega a ser significativa, a pesar de que los niveles séricos de ferritina, pero no de hierro ni transferrina, parezcan ser significativamente menores en niños con TDAH y que la severidad de los síntomas se correlacione negativamente con dichos niveles (35). El zinc ha sido más estudiado e incluido en diversas revisiones (29,31,32,34), encontrando algunos estudios mejora especialmente en casos con menores concentraciones basales de este mineral (29). De todos modos,

la evidencia utilizada es escasa y de muy baja calidad, por lo que se necesitan más estudios para demostrar su efectividad en el tratamiento del TDAH (31,32).

Por último, a pesar de contar con estudios relativamente grandes y recientes (29), y haber sido analizado en diversas revisiones sistemáticas (22,23,38–41,24,26,27,29,32,34,36,37), el uso de suplementación de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) no es frecuente en la práctica clínica. La inconsistencia de las conclusiones en cuanto al uso de los ω -3 PUFA como tratamiento, así como la aparente plausibilidad biológica de su implicación en el TDAH, implican que se hayan considerado de interés para ser analizados en este trabajo.

1.2. LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son un tipo de ácidos grasos poliinsaturados que se caracterizan por una doble unión de la cadena de carbono en la tercera posición del extremo metilo. Los tres tipos de ácidos grasos omega-3 relevantes en la fisiología humana son el ácido α -linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). La otra familia de PUFA son los ácidos grasos omega-6, que se caracterizan por una doble unión de la cadena de carbono en la sexta posición del extremo metilo. Dentro de los omega-6 encontramos el ácido linoleico (LA) y el ácido araquidónico (AA) (27). El proceso de conversión de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 se detalla en la **Figura 3**.

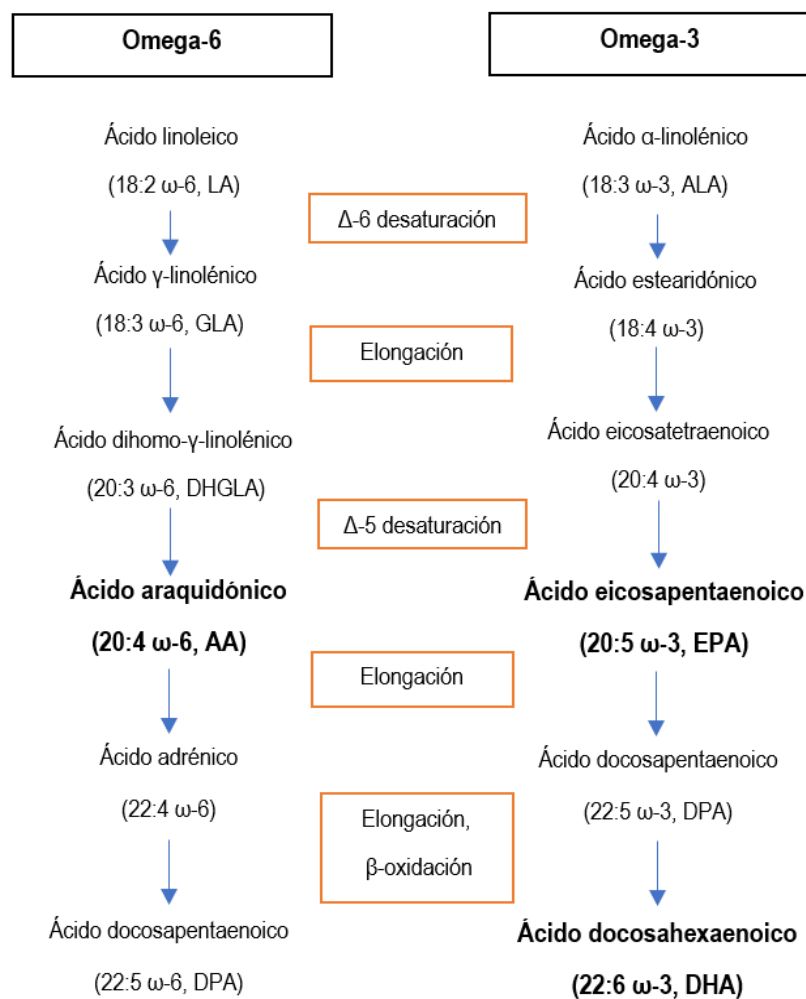


Figura 3. Proceso de conversión de ácidos grasos esenciales a ácidos grasos de cadena larga (EPA, DHA, AA). Modificado de: Hawkey y Nigg, 2014 (36).

Los omega-3 EPA y DHA, cumplen funciones antiinflamatorias mediante la inhibición de la síntesis de radicales libres y la reducción del estrés oxidativo (22). También son componentes importantes de la membrana celular neuronal y participan en la regulación de la neurogénesis, la supervivencia celular y la neurotransmisión. Las propiedades beneficiosas de los omega-3 en el sistema nervioso, cardiovascular e inflamatorio han sido reconocidas por diversas investigaciones (42). Los omega-6, por el contrario, son precursores de eicosanoides proinflamatorios como las prostaglandinas o los tromboxanos. Por lo tanto, los PUFA son precursores de moléculas tanto anti- como proinflamatorias, y el balance entre estos dos componentes antagonistas parece ser el determinante del desenlace final (37).

Los omega-3 y omega-6, son ácidos grasos esenciales (EFA) para los mamíferos, porque la ausencia de las enzimas desaturasa $\Delta 12$ y $\Delta 15$, implica que su síntesis endógena no sea factible y haya que consumirlos mediante la dieta (37). Se considera que la que a día de hoy se conoce como “dieta occidental”, contiene un ratio aproximado de omega-6:omega-3 de 15-16.7:1 (27), a pesar de que el ratio óptimo se considere 4:1 (23). Un ratio equilibrado de ω -6: ω -3 PUFA es fundamental para el adecuado desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central (42), y una proporción mayor de omega-6:omega-3 en la dieta altera el estado fisiológico de los tejidos hacia estados protrómbicos, proinflamatorios y proconstrictivos (27).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En los últimos años, ligado a la previsión de que los trastornos mentales aumentarían gradualmente en las próximas décadas, ha habido un interés creciente en cuanto a la posible asociación entre los ácidos grasos omega-3 y diversos trastornos mentales como la depresión, el trastorno bipolar, los trastornos de ansiedad, el trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (37,42).

El vínculo entre el TDAH y los ω -3 PUFA fue propuesto por primera vez en 1981 por Colquhoun y Bunday (43), que plantearon que muchas de las características clínicas del TDAH podrían derivarse de una anomalía en el metabolismo de los ácidos grasos y que el tratamiento con PUFA podría tener valor terapéutico (14,40). Desde entonces, múltiples estudios han observado niveles reducidos de omega-3 en niños con TDAH, así como una relación negativa entre los niveles de omega-3 y los síntomas del trastorno (22,37). Por otro lado, la suplementación de ω -3 PUFA parece mejorar las concentraciones de EPA, DHA y PUFA totales (27), y algunos estudios parecen advertir mejoras en los síntomas clínicos y función cognitiva con la suplementación (22).

De todos modos, a día de hoy, los mecanismos subyacentes del efecto de los ácidos grasos poliinsaturados siguen sin ser del todo conocidos (42). A nivel cerebral, se cree que influyen en la neurotransmisión de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos (39). Las concentraciones de los omega-3 parecen afectar especialmente a la neurotransmisión en el córtex prefrontal, área especialmente significativa en el TDAH por su implicación en las funciones ejecutivas (41,44).

Asimismo, algunos estudios han encontrado anomalías inflamatorias como el aumento en los niveles de algunas citoquinas proinflamatorias en el TDAH, además de asociación a enfermedades como el asma o la dermatitis atópica. En esta línea, se ha visto que la suplementación de omega-3 en niños con TDAH reduce los niveles de IL-6 y PCR, apoyando la teoría de que el posible beneficio de los PUFA podría ser consecuencia de sus propiedades antiinflamatorias (22,45).

En base a lo anteriormente expuesto, la hipótesis de este trabajo es que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 podría ser de utilidad en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo de fin de grado consiste en revisar la evidencia disponible acerca del uso de la suplementación de omega-3 en el tratamiento del TDAH.

Los objetivos concretos de este trabajo son:

Objetivo principal:

- Analizar el efecto de la suplementación con omega-3 en los síntomas principales del TDAH (inatención, hiperactividad e impulsividad).

Objetivos secundarios:

- Evaluar si los niveles de omega-3 son menores en la población con TDAH.
- Evaluar si la suplementación aumenta los niveles de omega-3 en sangre y/o eritrocitos.
- Confirmar que la suplementación omega-3 es una opción terapéutica segura.
- Determinar si el beneficio se obtiene con composiciones de la suplementación concretas o se limita a pacientes con características específicas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Antes de concretar los objetivos, se realizó una búsqueda inicial de la evidencia disponible sobre el uso de la dieta como posible tratamiento para el TDAH. Tras una primera lectura crítica, se consideró que las conclusiones acerca de algunas intervenciones dietéticas se basaban en estudios antiguos, escasos y de dudosa metodología, por lo que se optó por centrar el presente trabajo en los ácidos grasos omega-3. Esta decisión se justifica por ser los omega-3 la intervención dietética más

estudiada en los últimos años, y la que cuenta con estudios y revisiones de mayor calidad. Además, las diversas explicaciones para una plausibilidad biológica de su efecto terapéutico en el TDAH apoyan el hecho de que los posibles efectos encontrados no sean casuales.

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica final se llevó a cabo en febrero de 2021 en la base de datos PubMed, usando la siguiente combinación de descriptores: (“*PUFA*” OR “*polyunsaturated fatty acid*” OR “*polyunsaturated fatty acids*” OR “*omega-3*” OR “*omega-6*” OR “*fish oil*” OR “*oil*” OR “*docosahexaenoic acid*” OR “*DHA*” OR “*eicosapentaenoic acid*” OR “*EPA*” OR “*arachidonic acid*” OR “*AA*” OR “*diet*”) AND (“*ADHD*” OR “*attention deficit hiperactivity disorder*” OR “*hyperkinetic*” OR “*hyperactivity*”).

Utilizando estas palabras clave se realizaron dos búsquedas independientes. Por un lado, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA), por ser ambos estudios de gran evidencia científica. No obstante, se realizó una segunda búsqueda para localizar ensayos clínicos aleatorizados (RCT) que, por ser más recientes o no cumplir los criterios de inclusión, podían no haber sido incluidos en dichas revisiones sistemáticas y meta-análisis. La búsqueda se limitó a los últimos 10 años para obtener la última evidencia disponible. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de los artículos relacionados y referencias bibliográficas de los artículos relevantes.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Que fuesen revisiones sistemáticas, meta-análisis o ensayos clínicos aleatorizados.
2. Que se hubiesen publicado en los últimos 10 años (2011-2021).
3. Que estuviesen escritos en inglés o castellano.
4. Que los participantes padeciesen cualquier presentación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se incluyeron también estudios que contaban con individuos no diagnosticados mediante el DSM o el ICD si se precisaban las herramientas utilizadas para su diagnóstico de presunción.

5. Que se analizase la implicación de los ácidos grasos omega-3 como tratamiento en monoterapia o como adyuvante a otro tratamiento. Se incluyeron también estudios con una suplementación mixta de omega-3 y omega-6.
6. Que se examinasen los efectos de la suplementación en los síntomas principales del TDAH.
7. Que el texto completo estuviese disponible.

Los artículos que presentaban las siguientes características fueron excluidos:

1. Estudios observacionales, revisiones, comentarios o estudios con otros diseños que no fuesen RS, MA o RCT.
2. Estudios que no se centrasen en pacientes con TDAH (por incluir individuos sanos o por incluir individuos con otras patologías).
3. Estudios que no tuviesen como objetivo principal estudiar el cambio en los síntomas principales del TDAH.
4. Estudios que suplementasen con otros compuestos cuya composición no fuese conocida o no se basase en ácidos grasos omega-3.

3.3. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Los términos de búsqueda aplicados resultaron en un total de 58 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 79 ensayos clínicos aleatorizados. Tras un primer cribado mediante lectura de título y *abstract*, se seleccionaron 17 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 16 ensayos clínicos para lectura de texto completo. La lectura y aplicación de criterios de inclusión y exclusión resultó en 9 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 9 ensayos clínicos. Por último, se excluyeron ensayos clínicos ya incluidos en las revisiones seleccionadas, dando lugar a 3 artículos no mencionados anteriormente. La búsqueda manual aportó otros 4 artículos que, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se redujeron a un solo ensayo clínico aleatorizado adicional.

El proceso de selección se detalla en la **Figura 4**.

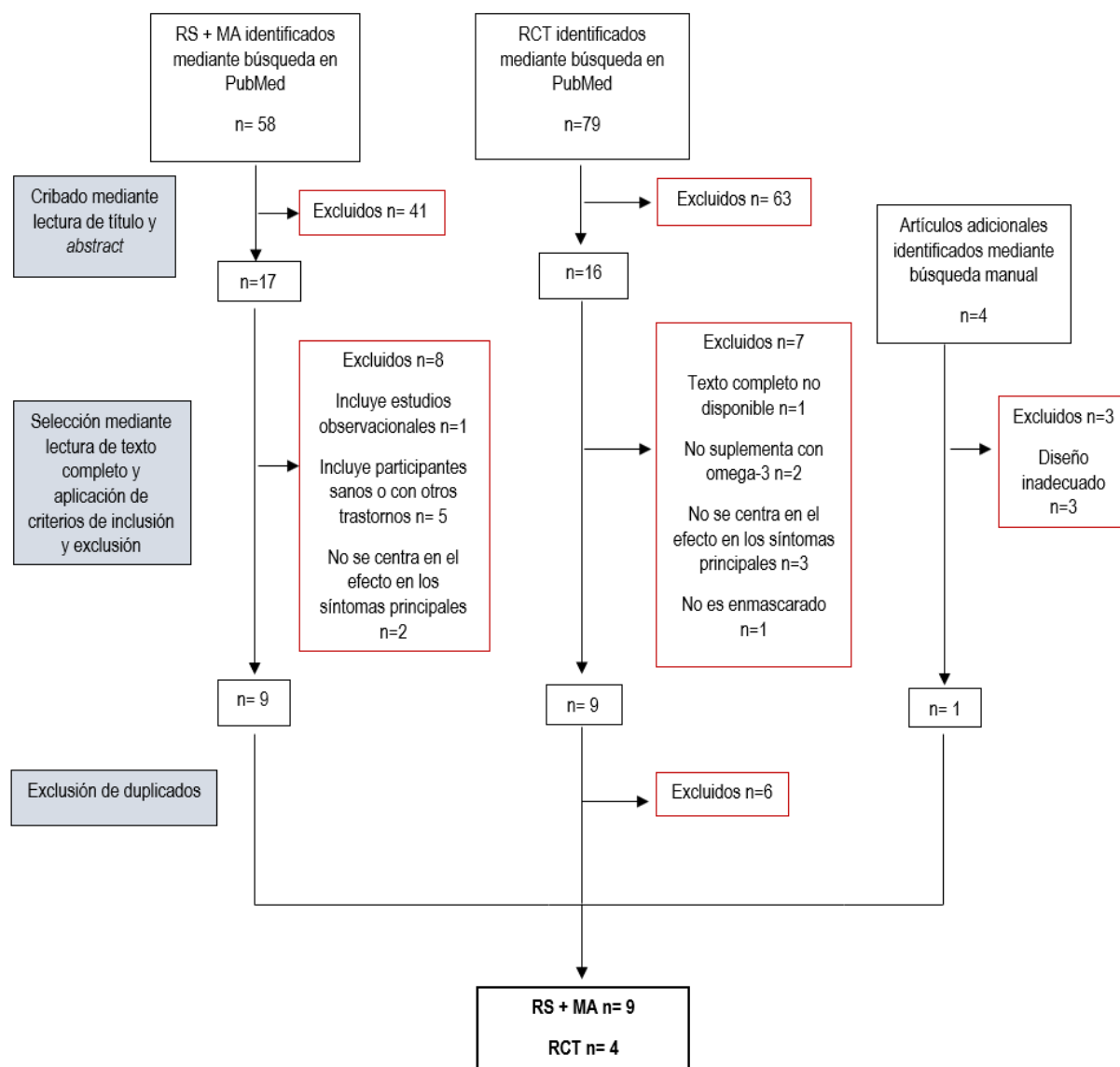


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección. RS: Revisiones sistemáticas. MA: Meta-análisis. RCT: ensayos clínicos aleatorizados.

Posteriormente, tras realizar una lectura crítica de las revisiones sistemáticas, se decidió excluir las revisiones realizadas por Sarris *et al.*, 2011 (34); Ortega *et al.*, 2012 (40); Grassmann *et al.*, 2013 (39) y Bozzatello *et al.*, 2019 (42); ya que, a pesar de ser catalogadas como revisiones sistemáticas, no cumplían la mayoría de los criterios de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y se limitaban a realizar una narración de los estudios incluidos.

El resumen de los estudios analizados por las revisiones sistemáticas y meta-análisis elegidos se detalla en la **Tabla 2**. Los ensayos clínicos adicionales incluidos en el

trabajo fueron Crippa *et al.*, 2019 (44); Rodríguez *et al.*, 2019 (46); Matsudaira *et al.*, 2015 (47) y Milte *et al.*, 2015 (48).

	Abdullah <i>et al.</i> , 2019 (27)	Chang <i>et al.</i> , 2018 (22)	Pelsser <i>et al.</i> , 2017 (26)	
			Sonuga-Barke <i>et al.</i> , 2013 (24)	Gillies <i>et al.</i> , 2012 (23)
Cornu <i>et al.</i> , 2017 (49)	X			
Salehi <i>et al.</i> , 2016 (50)	X			
Anand y Sachdeva, 2016 (51)	X			
Bos <i>et al.</i> , 2015 (52)		X		
Widenhorn-Muller <i>et al.</i> , 2014 (53)		X		
Manor <i>et al.</i> , 2012 (54)	X	X	X	X
Perera <i>et al.</i> , 2012 (55)		X		
Gustafsson <i>et al.</i> , 2010 (56)	X	X	X	X
Bélangier <i>et al.</i> , 2009 (57)	X		X	X
Johnson <i>et al.</i> , 2009 (58)			X	X
Raz <i>et al.</i> , 2009 (59)			X	X
Vaisman <i>et al.</i> , 2008 (60)		X		X
Sinn <i>et al.</i> , 2008 (61)		X		X
Sinn y Bryan, 2007 (62)			X	X
Hirayama <i>et al.</i> , 2004 (63)			X	X
Stevens <i>et al.</i> , 2003 (64)			X	X
Richardson y Puri, 2002 (65)		X		

Voigt <i>et al.</i> , 2001 (66)			X	X
Brue, 2001 (67)				X
Arnold <i>et al.</i> , 1989 (68)			X	X
Aman <i>et al.</i> , 1987 (69)			X	X

Tabla 2. Resumen de las revisiones sistemáticas y meta-análisis analizados y los estudios incluidos en ellos. Las revisiones sistemáticas y meta-análisis se detallan en la fila superior. Los estudios incluidos en ellos se concretan en la primera columna.

4. RESULTADOS

4.1. EFECTO EN LOS SÍNTOMAS PRINCIPALES DEL TDAH

4.1.1. Resultados de las revisiones sistemáticas

La primera revisión sistemática y meta-análisis de la biblioteca Cochrane (23), publicada en el año 2012, analizó la evidencia disponible sobre los efectos de los ácidos grasos omega-3 en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes. Se incluyeron 18 artículos que describían 13 estudios con un total de 1011 participantes. La conclusión global fue que no existía evidencia suficiente para apoyar la existencia de beneficios de la suplementación de ω -3 PUFA para los niños y adolescentes con TDAH.

La medida de resultado primaria analizada en dicha revisión de Gillies *et al.* (23), fue el cambio de los síntomas del TDAH medido por una escala validada. Diferentes estudios analizaron la mejora general y los síntomas calificados por los padres, profesores o clínicos. En las calificaciones parentales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas totales (5 estudios, 413 participantes; diferencia de medias estandarizada (SMD) -0.17, IC 95% -0.38 a 0.03) (ver **Figura 12** en el apartado de “Suplementación más adecuada”); inatención (6 estudios, 469 participantes; SMD -0.04, IC 95% -0.29 a 0.21); o hiperactividad-impulsividad (5 estudios, 416 participantes; SMD -0.04, IC 95% -0.25 a 0.16). Tampoco resultaron significativas las valoraciones realizadas por los profesores en los síntomas totales (4 estudios, 324 participantes; SMD 0.05, IC 95% -0.18 a 0.27); inatención (3 estudios,

260 participantes; SMD 0.26, IC 95% -0.22 a 0.74); o hiperactividad-impulsividad (3 estudios, 259 participantes; SMD 0.10, IC 95% -0.16 a 0.35). Por último, un único estudio de 64 participantes analizó las evaluaciones de los clínicos en los síntomas totales (64 participantes; diferencia media (MD) 0.30, IC 95% -0.80 a 0.19); inatención (64 participantes; MD -1.01, IC 95% -2.59 a 0.57); e hiperactividad-impulsividad (64 participantes; MD -1.15, IC 95% -3.06 a 0.76), obteniendo, una vez más, resultados no concluyentes.

Un año más tarde, en 2013, Sonuga-Barke *et al.* (24) publicaron una revisión sistemática y meta-análisis en la *American Journal of Psychiatry*, en la que analizaron diversos tratamientos dietéticos y psicológicos con el objetivo de “preparar guías clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento no farmacológico del TDAH”. Al igual que en la revisión de Gillies *et al.* (23), los criterios de inclusión se limitaban a estudios realizados en niños y adolescentes con un diagnóstico certero o síntomas dentro de límites reconocidos en escalas validadas. Todos los ensayos incluidos en el apartado de la suplementación con PUFA, once en total, habían sido incluidos ya en la revisión de Gillies *et al.* (23) del año anterior. Cinco de los ensayos suplementaban con omega-3, dos lo hacían con omega-6, y los cuatro restantes empleaban una combinación de ambos. Todos ellos obtuvieron una puntuación igual o mayor a 3 en la escala de Jadad, indicando que la calidad de los estudios incluidos era adecuada.

Los efectos de la suplementación de ácidos grasos mostraron una mejora pequeña, pero estadísticamente significativa tanto en el evaluador más próximo (SMD 0.21, IC 95% 0.05 a 0.36), como en el que fue considerado “probablemente enmascarado” (SMD 0.16, IC 95% 0.01 a 0.31). Dichos efectos probablemente enmascarados continuaron siendo significativos al limitar el análisis a los 9 estudios con poca o nula medicación (SMD 0.17, IC 95% 0.01 a 0.34). Ambos resultados se muestran en la **Figura 5**.

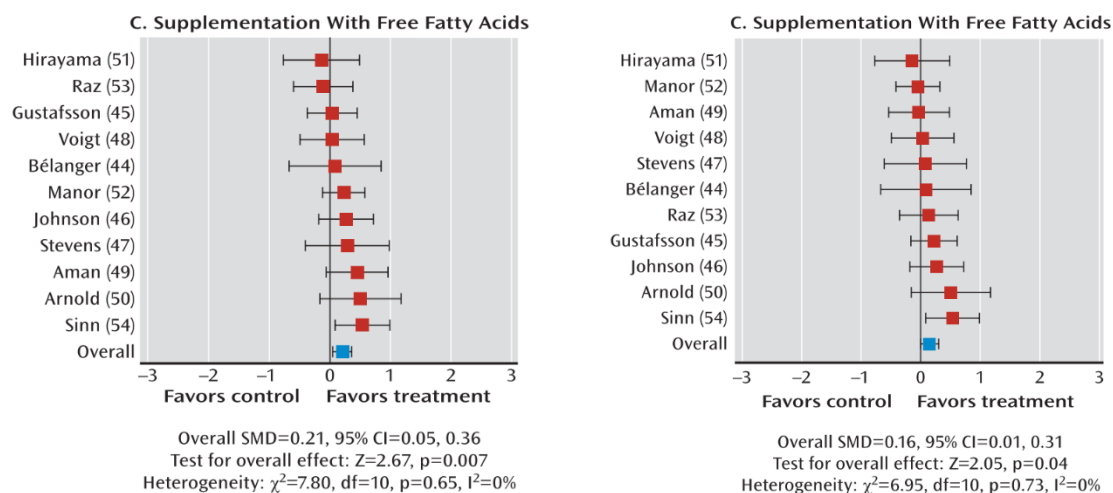


Figura 5. Diagramas de bosque que muestran la diferencia media estandarizada de los estudios individuales (cuadrados rojos) y la conjunta (cuadrados azules) junto con sus intervalos de confianza del 95%. La figura de la izquierda representa los resultados obtenidos de los evaluadores más próximos y la de la derecha los de los evaluadores considerados probablemente enmascarados. Reproducido de: Sonuga-Barke *et al.*, 2013 (24).

Posteriormente, Pelsser *et al.* (26) publicaron una revisión sistemática y meta-análisis del efecto de los tratamientos dietéticos en el comportamiento de los niños con TDAH. Los dos meta-análisis incluidos para evaluar el impacto de los ácidos grasos poliinsaturados fueron los de Gillies *et al.* (23) y Sonuga-Barke *et al.* (24). El tamaño del efecto conjunto, representado mediante la diferencia de medias estandarizada (SMD) fue de 0.17 (IC 95% -0.03 a 0.38) al ser calificados por los padres, -0.05 (IC 95% -0.27 a 0.18) en las evaluaciones de los profesores y 0.16 (IC 95% 0.01 a 0.31) si se consideraban en conjunto. Los autores concluían que el tamaño del efecto de la suplementación con PUFA era desdeñable y no debería recomendarse como tratamiento para el TDAH.

Las revisiones sistemáticas más actuales, publicadas en 2018 (22) y 2019 (27), se centraron en el posible beneficio de los ácidos grasos omega-3, analizando suplementaciones basadas mayoritariamente en ω -3 PUFA (22) o excluyendo combinaciones con otros PUFA (27).

De los ocho estudios con un total de 628 niños incluidos en la revisión sistemática de Chang *et al.* (22), siete (534 participantes), se incluyeron en el meta-análisis de los

síntomas totales de TDAH; siete (590 participantes), en el de síntomas de inatención; y seis (551 participantes) en el de síntomas de hiperactividad. Los hallazgos principales de esta revisión sistemática fueron que la suplementación con omega-3 PUFA mejoró significativamente las calificaciones parentales de síntomas totales de TDAH (7 estudios, 534 participantes; $g=0.38$, $p<0.0001$), inatención (7 estudios, 590 participantes; $g=0.42$, $p<0.0001$), e hiperactividad (6 estudios, 551 participante; $g=0.48$, $p=0.04$) (ver **Figura 14** en el apartado de “Suplementación más adecuada”). De todos modos, el análisis conjunto de los tres estudios (53,54,56) que examinaron las evaluaciones de los profesores en los síntomas globales, los de inatención y los de hiperactividad no llegó a mostrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos (3 estudios, 334 participantes; $p=0.2$).

La revisión sistemática de Abdullah *et al.* (27), se limitó a ensayos que suplementaban exclusivamente con omega-3 y evaluaban los síntomas mediante la escala de Conners. Se incluyeron valoraciones realizadas tanto por los padres mediante la CPRS (Conners Parent Rating Scale) como por los profesores utilizando la CTRS (Conners Teacher Rating Scale). De los seis ensayos clínicos incluidos en su trabajo, tres (49–51) no habían sido examinados por ninguna de las revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema. A pesar de incluir estudios diferentes, el análisis cualitativo concluyó, una vez más, que la evidencia para sugerir que la suplementación con ω -3 PUFA fuese beneficiosa para los síntomas de TDAH en niños y adolescentes era, por el momento, insuficiente. De hecho, pese a que cinco de los seis estudios incluidos mostrasen una reducción cuantitativa mayor a favor de la intervención, ninguno llegó a mostrar significación estadística. Una vez más, los estudios que analizaron evaluaciones tanto de padres como profesores (54,56), mostraron mayor reducción en las calificaciones parentales. Si bien los autores planeaban realizar un meta-análisis de los resultados, la falta de datos relevantes en los artículos publicados y la heterogeneidad derivada de la utilización de diversas versiones de la escala de Conners, imposibilitaron su realización.

Los resultados de uno de los artículos incluidos en esta revisión, el publicado por Cornu *et al.* (49), fueron los más sorprendentes. Esta publicación describía el ensayo clínico con más participantes (149 participantes) y era, junto con Manor *et al.* (54), uno de los dos que habían sido calificados como bajo riesgo de sesgo en todos los

aspectos evaluados mediante la herramienta de la colaboración Cochrane. Sorprendentemente, la reducción de los síntomas evaluados mediante la escala de Conners (CPRS), aun sin llegar a ser estadísticamente significativa, fue mayor en el grupo control que en el experimental tras tres meses de suplementación (149 participantes; MD 5.4, IC 95% -3.6 a 14.3, $p=0.24$). Por otro lado, la medida de resultado primaria del estudio, el cambio en los síntomas medido por la escala ADHD-RS-IV, sí resultó estadísticamente significativa a favor del grupo placebo (157 participantes; MD 9.3, IC 95% 0.3 a 18.3, $p=0.039$). De todos modos, los autores de dicho estudio, concluyeron que no existía explicación biológica para un mayor efecto en el grupo placebo por lo que el resultado podría ser incidental.

4.1.2. Resultados de los ensayos clínicos adicionales

El artículo publicado en 2015 por Milte *et al.* (48), describía los resultados de un ensayo cruzado de 12 meses en el que cada participante fue suplementado durante cuatro meses con EPA, cuatro con DHA y otros cuatro con placebo (basado en LA). Los participantes de este ensayo fueron niños con un diagnóstico de TDAH o síntomas que superaban el percentil 90 en la escala de Conners parental (CPRS) y tuviesen problemas de aprendizaje a juzgar por sus padres. 87 niños de entre 6 y 13 años fueron incluidos en el análisis, de los cuales 75 consintieron la extracción de sangre para valorar los niveles de PUFA. Una de las medidas de resultado primarias del estudio fueron los síntomas de TDAH evaluados mediante la versión larga de la CPRS, en la que no se llegaron a observar diferencias entre los diversos grupos.

Matsudaira *et al.* (47) realizaron un ensayo clínico de 12 semanas en chicos adolescentes (12-16 años) con TDAH. El grupo activo (33 participantes) recibió una combinación de ω -3 y ω -6 PUFA junto con vitamina E y el grupo control (36 participantes) triglicéridos de cadena media. La regresión lineal del índice TDAH de la CTRS no mostró diferencias significativas entre grupos ($p=0.671$) (**Figura 6**).

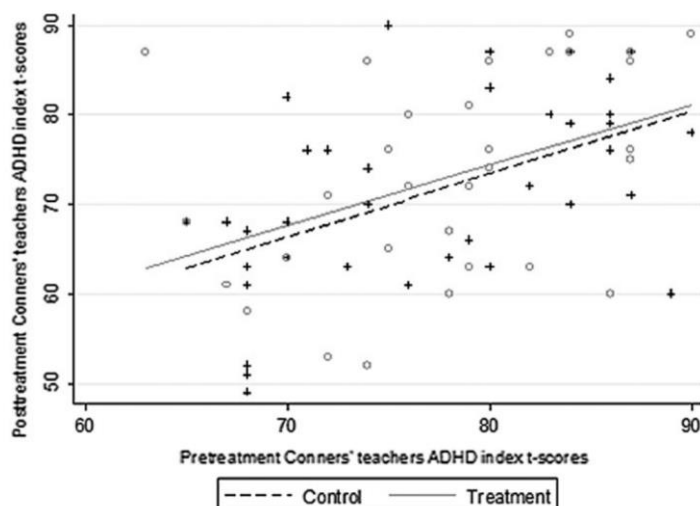


Figura 6. Puntuaciones de la CTRS previas y posteriores al tratamiento. Los resultados del grupo activo se representan con la línea continua y los del grupo control con la línea discontinua. La diferencia entre los dos grupos se muestra mediante la distancia vertical entre las dos líneas. Reproducido de: Matsudaira *et al.*, 2015 (47).

Los dos ensayos clínicos más recientes, Crippa *et al.* (44) y Rodríguez *et al.* (46), basaron su intervención en una suplementación de DHA, argumentando que era el omega-3 más abundante en el tejido cerebral y el que parecía relacionarse más con la fisiopatología de diversos trastornos neuropsiquiátricos.

50 participantes de entre 7 y 14 años diagnosticados mediante el DSM-IV fueron incluidos en el ensayo clínico de 6 meses de Crippa *et al.* (44). El grupo de intervención recibió 500mg de DHA y el grupo control aceite de germen de trigo estabilizado con vitamina E. El estudio fue calificado por sus autores como “sustancialmente negativo”, ya que no encontraron diferencias significativas entre grupos en la Escala de Valoración del TDAH ($p > 0.05$), ni en otras escalas de valoración de los síntomas del trastorno como la CPRS (**Figura 7**).

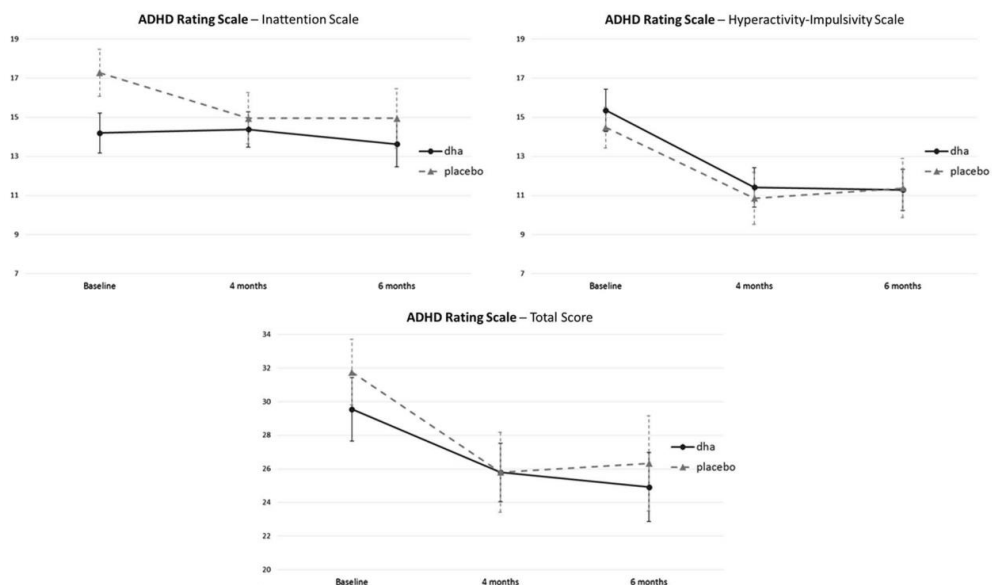


Figura 7. Progresión de la puntuación de la Escala de Valoración del TDAH en el grupo suplementado con DHA (línea continua) y con placebo (línea discontinua). El análisis del modelo lineal mixto demostró el efecto del tiempo en la escala de hiperactividad-impulsividad (figura superior derecha, $p < 0.001$) y en la de síntomas totales (figura inferior, $p < 0.01$), en las que participantes de ambos grupos mostraron mejoras similares en el curso de los seis meses. No se encontró un efecto significativo del tratamiento recibido ($p > 0.05$). Reproducido de: Crippa *et al.*, 2019 (44).

El artículo más recientemente publicado por Rodríguez *et al.* (46), contenía un ensayo clínico realizado en participantes entre 6 y 18 años reclutados mediante la universidad de Oviedo. Todos los participantes habían sido diagnosticados de TDAH mediante el DSM-V. De los 66 participantes que completaron el estudio, 32 habían sido asignados al grupo que recibió placebo (aceite de oliva) y 34 al que recibió un suplemento basado DHA (1000mg) junto con EPA, DPA, vitamina E y carbohidratos. Los resultados de este estudio, apoyaron la hipótesis de que la suplementación con ω -3 PUFA podría ser un tratamiento complementario beneficioso para niños con TDAH, ya que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las calificaciones parentales de los síntomas evaluados mediante la Escala para la evaluación del Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH). Las diferencias en las puntuaciones en la escala de Conners (CPRS), a pesar de no mostrar diferencias entre grupos, indicaron una tendencia a la mejora en el grupo de intervención y un empeoramiento de las

calificaciones en el grupo placebo. Los resultados del análisis de la población por intención de tratar (ITT) fueron parecidos.

4.2. MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS

4.2.1. Niveles de omega-3 basales e implicaciones de la suplementación

Chang *et al.* (22) incluyeron nueve estudios que analizaban los niveles de ω -3 PUFA basales en su meta-análisis, sumando un total de 558 participantes (297 menores con TDAH y 261 controles). El análisis global indicó que los niveles de DHA eran los únicos reducidos en jóvenes con TDAH (8 estudios, 486 participantes; $g=-0.56$, $p=0.05$) (**Figura 8**).

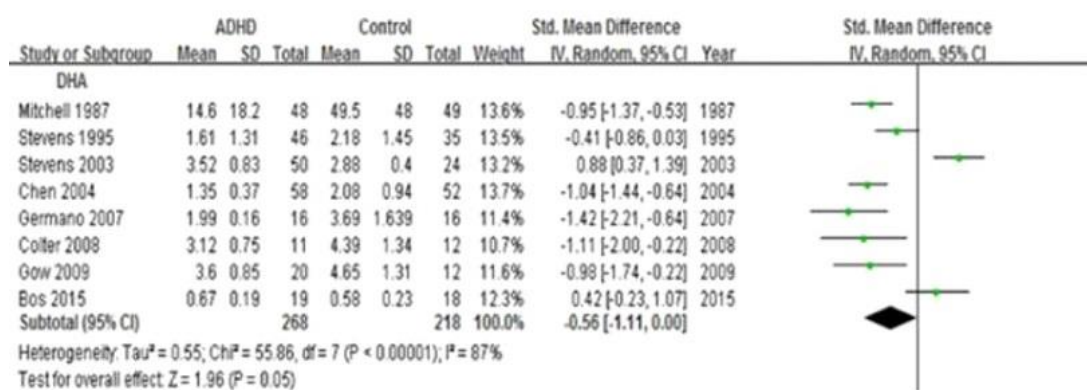
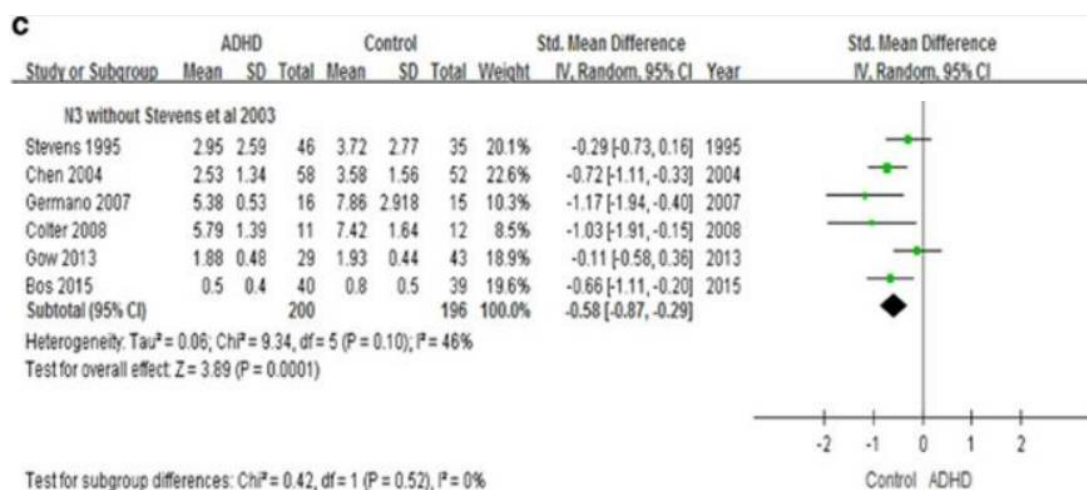
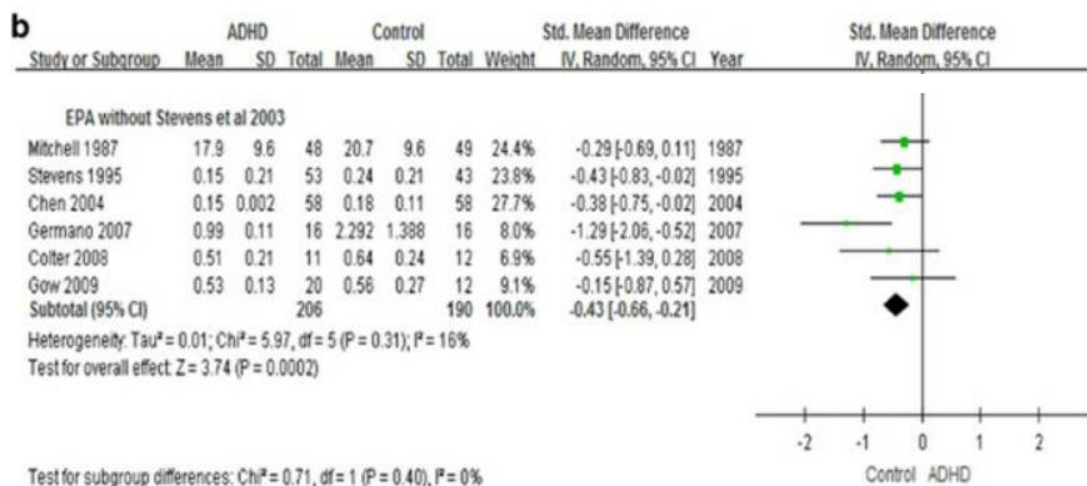
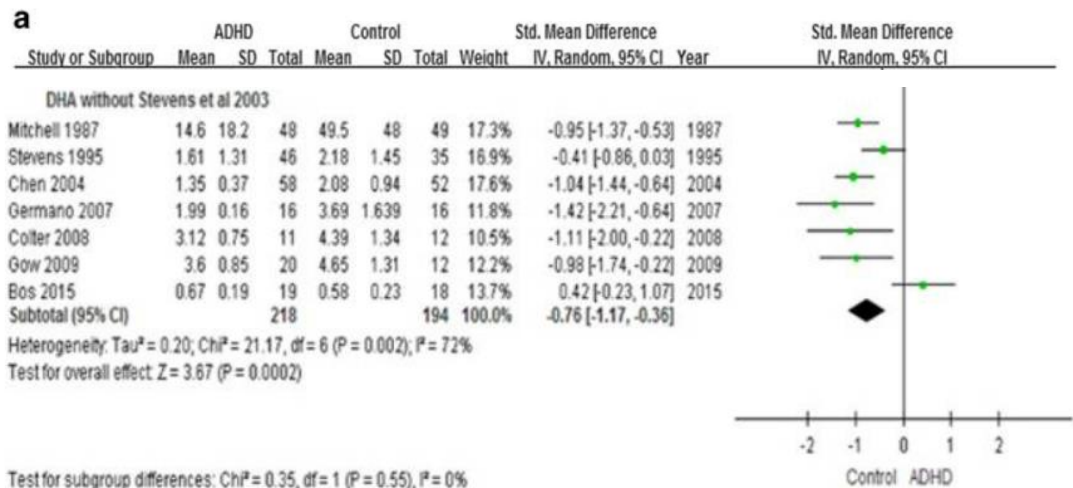


Figura 8. Diagramas de bosque de niveles de DHA basales. Se muestran el tamaño del efecto (g de Hedges) e intervalos de confianza del 95% de estudios individuales y resultados conjuntos de los niveles basales de DHA. Modificado de: Chang *et al.*, 2018 (22).

No obstante, al excluir Stevens *et al.* (64), un análisis secundario reveló que, además de los niveles de DHA (7 estudios, 412 participantes; $g=-0.76$, $p=0.0002$), también los de EPA (7 estudios, 468 participantes; $g=-0.38$, $p=0.0008$), omega-3 totales (6 estudios, 396 participantes; $g=-0.58$, $p=0.0001$) y AA (7 estudios, 493 participantes; $g=-0.41$, $p<0.0001$) resultaron ser significativamente menores en los niños con TDAH (**Figura 9**). No se encontraron diferencias significativas entre grupos en los niveles totales de omega-6 (7 estudios, 425 participantes; $p=0.8$). Los autores justificaron la decisión de excluir el ensayo de Stevens *et al.* (64), en el que se encontraron niveles

mayores de PUFA en los pacientes con TDAH que en los sujetos sanos, por incluir pacientes no apropiadamente diagnosticados de TDAH.



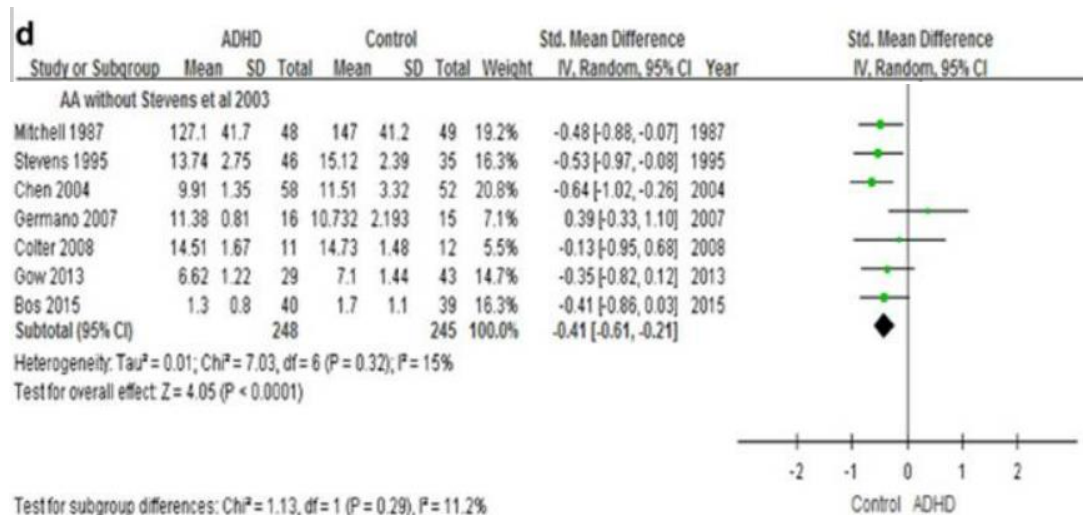
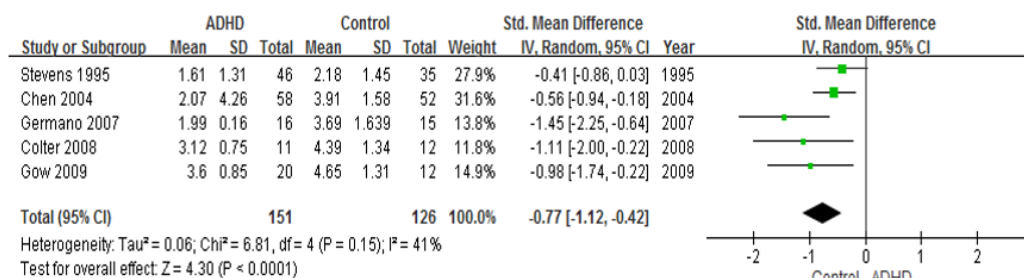


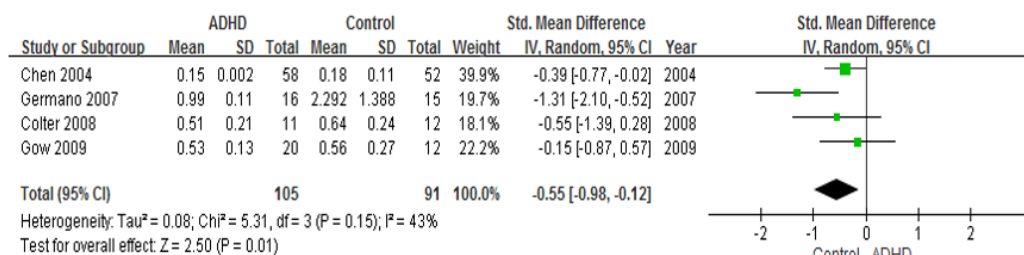
Figura 9. Diagramas de bosque de niveles de ω -3 PUFA basales. Se muestran el tamaño del efecto (g de Hedges) e intervalos de confianza del 95% de estudios individuales y resultados conjuntos (tras la exclusión de Stevens *et al.*) de los niveles basales de ω -3 PUFA: a) DHA, b) EPA, c) omega-3 totales, d) AA. Modificado de: Chang *et al.*, 2018 (22).

El subanálisis por separado de los niveles de PUFA en eritrocitos y plasma, reveló que solo los hematíes mostraban niveles significativamente menores de DHA (5 estudios, 277 participantes; $g = -0.77$, $p < 0.0001$), EPA (4 estudios, 196 participantes; $g = -0.55$, $p = 0.01$) y omega-3 totales (4 estudios, 245 participantes; $g = -0.7$, $p = 0.0002$) (**Figura 10**).

A



B



C

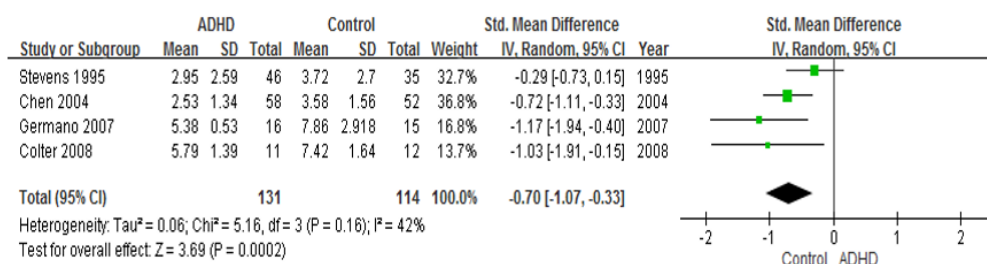


Figura 10. Diagramas de bosque de los niveles de omega-3 basales en eritrocitos. Se muestran tamaños del efecto (g de Hedges) e intervalos de confianza del 95% de estudios individuales y resultados conjuntos de los niveles de omega-3 eritrocitarios: a) DHA, b) EPA, c) omega-3 totales. Reproducido de: Chang *et al.*, 2018 (22).

De igual manera, Crippa *et al.* (44) confirmaron que todos los participantes de su estudio tenían niveles sanguíneos de DHA anormalmente bajos, en comparación a un grupo control de 22 niños sanos emparejados mediante género, edad y coeficiente intelectual, al comienzo del estudio.

Ni Crippa *et al.* (44) ni Chang *et al.* (22) llegaron a analizar el efecto de la suplementación con omega-3 en los niveles de PUFA y su correlación con la respuesta

clínica a la intervención. Otros estudios que no compararon los niveles basales de los pacientes con TDAH con los de la población sana, por el contrario, sí mencionaron los cambios en los niveles de omega-3 obtenidos con la suplementación y sus implicaciones clínicas.

Milte *et al.* (48), a pesar de no encontrar mejoras con la suplementación de DHA o EPA tras 4 meses de suplementación con cada uno, mencionaron que modificaciones en los niveles de PUFA eritrocitarios se asociaban significativamente a cambios en el comportamiento de los sujetos. Niveles mayores de omega-3 totales y EPA se asociaron a mejoras tanto en el comportamiento global evaluado mediante la CPRS como a subescalas de inatención e hiperactividad del DSM-IV. Las puntuaciones en estas dos últimas escalas empeoraron significativamente con el aumento del ratio ω -6: ω -3 PUFA. Los autores concluían, por tanto, que aumentar el contenido eritrocitario de EPA y DHA mediante un aumento del consumo de omega-3 y reducción del omega-6 en la dieta podría mejorar el comportamiento en niños con síntomas de TDAH.

Matsudaira *et al.* (47) observaron un aumento significativo ($p < 0.01$) de los niveles totales de omega-3, EPA y DHA en el grupo que recibió la suplementación, pero no en el grupo control. El omega-6 DPA (ácido docosapentaenoico), que comparte la enzima de conversión con DHA, mostró una reducción significativa en el grupo activo. El GLA (ácido γ -linolénico), por el contrario, no aumentó significativamente (**Figura 11**).

TABLE 2. OMEGA-3 LEVELS IN RED BLOOD CELL PHOSPHATIDYLCHOLINE

	Before		After	
	Control	Active	Control	Active
c16:0	32.95 ± 3.35	32.32 ± 3.84	33.52 ± 4.14	34.12 ± 3.07
c18:0	11.86 ± 2.88	12.56 ± 4.84	11.76 ± 1.58	11.71 ± 1.57
Total-saturated	45.38 ± 4.35	45.64 ± 5.95	45.83 ± 5.11	46.57 ± 3.15
c18:1 ω 9	15.56 ± 1.57	14.88 ± 3.53	15.49 ± 1.16	16.05 ± 1.26
c18:1 ω 7	1.26 ± 0.36	1.21 ± 0.359	1.20 ± 0.38	1.28 ± 0.36
Total-mono	17.57 ± 1.60	17.14 ± 3.42	17.45 ± 1.34	18.04 ± 1.31
Omega-6				
c18:2	21.67 ± 2.84	20.24 ± 4.96	22.23 ± 2.10	21.66 ± 2.59
c18:3	0.12 ± 0.11	0.14 ± 0.15	0.16 ± 0.21	0.11 ± 0.08
c20:3	2.18 ± 0.45	2.06 ± 0.60	2.17 ± 0.43	2.04 ± 0.44
AA	6.81 ± 2.22	6.82 ± 2.19	6.78 ± 1.16	6.27 ± 1.07
c22:4	0.44 ± 0.32	0.57 ± 0.63	0.46 ± 0.30	0.37 ± 0.33
DPA	0.39 ± 0.32	0.61 ± 1.52	0.40 ± 0.32	0.35 ± 0.35*
Total ω -6	31.86 ± 1.97	30.78 ± 3.68	32.36 ± 2.73	31.06 ± 2.88
Omega-3				
c18:3	0.19 ± 0.11	0.20 ± 0.10	0.23 ± 0.07	0.18 ± 0.07
EPA	0.41 ± 0.18	0.44 ± 0.21	0.46 ± 0.20	1.04 ± 0.65**
DHA	1.45 ± 0.46	1.42 ± 0.76	1.54 ± 0.45	1.93 ± 0.59**
Total ω -3	2.57 ± 0.75	2.60 ± 1.16	2.73 ± 0.73	3.62 ± 1.21**

Figura 11. Niveles medios de omega-3 \pm desviación estándar (SD) en los eritrocitos. Los niveles basales ("Before") se muestran en la segunda (grupo control) y tercera (grupo activo) columna y los niveles posteriores a la intervención ("After") en la cuarta (grupo control) y quinta (grupo activo) columna. Se observan aumentos estadísticamente significativos (** $p < 0.01$) en los niveles de DHA, EPA y niveles totales de omega-3. Los niveles de DPA muestran también una reducción estadísticamente significativa (* $p < 0.05$). El cambio en los niveles de GLA (Omega-6 c18:3) no llega a ser significativo. Modificado de: Matsudaira *et al.*, 2015 (47).

Rodríguez *et al.* (46), por su parte, confirmaron que el grupo suplementado con DHA incrementó sus niveles de DHA significativamente (5.7 [0.7] vs 3.7 [0.6]; $p < 0.001$) al compararlo con el grupo que recibió placebo.

4.2.2. Seguridad

El meta-análisis de Gillies *et al.* (23) no encontró diferencias entre el grupo control y el de intervención en cuanto a reacciones adversas. El efecto adverso mencionado por el mayor número de estudios (54,56,59), fueron las náuseas (3 estudios, 306 participantes; RR 1.02, IC 95% 0.39 a 2.70). También se analizaron la posible relación con la cefalea, la dermatitis, la diarrea, las molestias gastrointestinales, la hiperactividad, la epistaxis, los tics y los efectos secundarios generales, sin llegar a encontrar diferencias entre grupos. Estos autores tampoco encontraron asociación entre la suplementación recibida y la probabilidad de abandonar el estudio (7 estudios, 589 participantes; RR 0.95, IC 95% 0.69 a 1.31).

Ninguno de los ensayos clínicos analizados por separado mostró efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Ni Crippa *et al.* (44) ni Rodríguez *et al.* (46) registraron ningún efecto adverso en el curso de los 6 meses que duraron sus ensayos. Milte *et al.* (48) contabilizaron 12 efectos adversos durante los 12 meses que duró su ensayo, de los que la mayoría (83.2%) ocurrieron en uno de los dos grupos activos (suplementados con DHA o EPA). Matsudaira *et al.* (47) registraron el mismo número de efectos adversos, pero esta vez la mayoría (58.3%) ocurrieron en el grupo placebo. El test de Fisher realizado por estos últimos no demostró una diferencia significativa entre los efectos adversos y el tratamiento en el nivel de significación del 5% ($p=1.000$).

4.2.3. Suplementación más adecuada

4.2.3.1. Combinación omega-3 y omega-6

La revisión sistemática de la biblioteca Cochrane (23), a pesar de no encontrar mejoras evidentes en las calificaciones realizadas por los padres en cuanto a los síntomas totales, sí destacó una mejora significativa en el subgrupo de los estudios que compararon una combinación de omega-3 y 6 con el placebo (2 estudios, 120 participantes; SMD -0.48, IC 95% -0.88 a -0.08) (**Figura 12**).

Analysis 1.2. Comparison 1 PUFA versus placebo - parallel trials, Outcome 2 ADHD symptoms: total - parent.

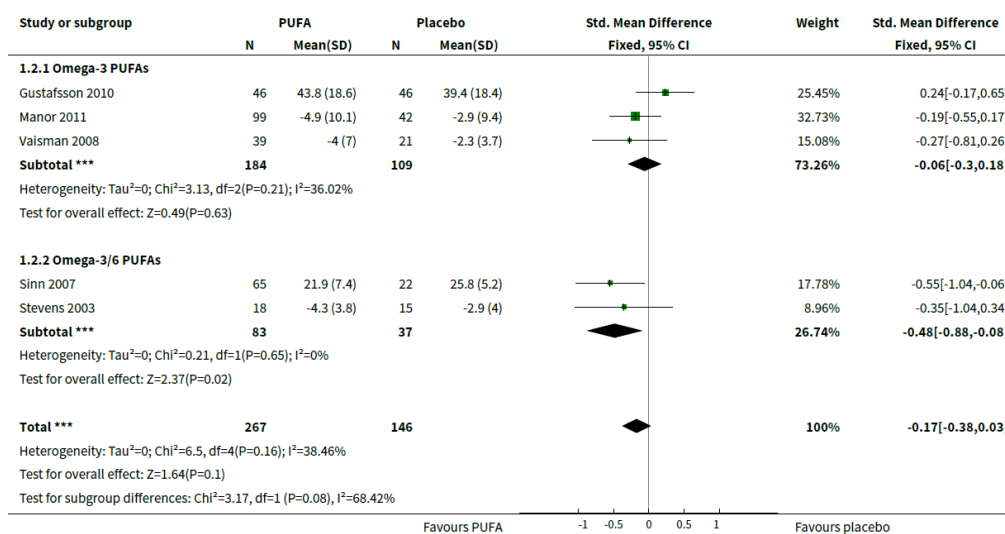


Figura 12. Diagramas de bosque que muestran los resultados de la suplementación con omega-3 (apartado 1.2.1) y con una combinación de omega 3 y 6 (apartado 1.2.2) en los síntomas totales de TDAH evaluados por los padres. También se muestran los efectos conjuntos de cada subgrupo y los totales. Los resultados se representan mediante la diferencia de medias estandarizada (SMD) con un intervalo de confianza (CI) del 95%. Reproducido de: Gillies *et al.*, 2012 (23).

En esta línea, también el análisis conjunto de dos estudios que analizaron la mejora general en los síntomas tras la suplementación combinada de omega-3 y omega-6 mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de intervención (2 estudios, 97 participantes; Risk Ratio (RR) 2.19, IC 95% 1.04 a 4.62) (**Figura 13**).

Analysis 1.1. Comparison 1 PUFA versus placebo - parallel trials, Outcome 1 Improvement.

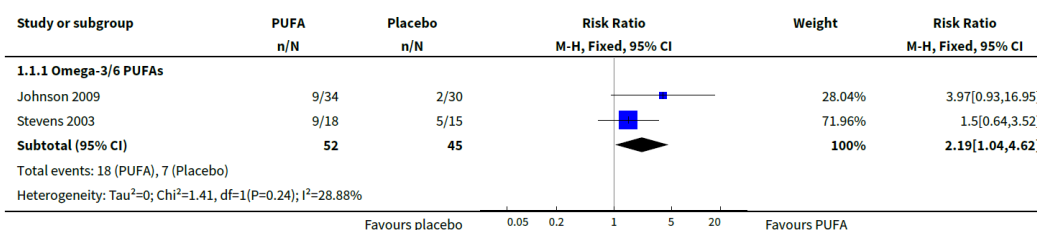
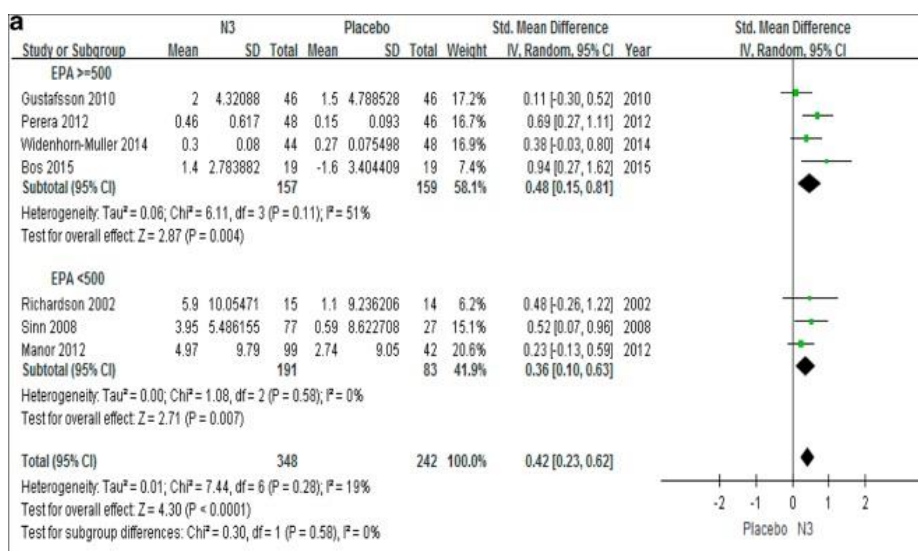


Figura 13. Diagramas de bosque que muestran la mejora global tras la suplementación con omega-3 y omega-6. Se muestran los resultados de los estudios individuales en la mejora global y su efecto conjunto, ilustrados mediante el Risk Ratio (RR) y un intervalo de confianza (CI) del 95%. Reproducido de: Gillies *et al.*, 2012 (23).

De todos modos, Gillies *et al.* (23) recalcan que la evidencia de un posible mayor beneficio de la suplementación combinada de omega-3 y omega-6, provenía de tan solo tres pequeños ensayos clínicos con menos de una centena de participantes (58,62,64), por lo que estos datos debían interpretarse con cautela.

4.2.3.2. Dosis mayores de EPA

Chang *et al.* (22) realizaron un análisis por subgrupos separando estudios que suplementaron con dosis de EPA mayores a 500mg/día de aquellos que usaron dosis menores. Se vio que, mientras que las suplementaciones con menores dosis seguían reduciendo significativamente las calificaciones de síntomas de TDAH totales y los específicos de inatención, solo aquellos que suplementaban con dosis mayores a 500mg/día (53,55,56) conseguían reducciones significativas de los síntomas de hiperactividad (**Figura 14**). Los autores destacaron además, que uno de los estudios incluidos, el de Perera *et al.* (55), mostró mejoras significativas tanto en síntomas de inatención (93 participantes; $g=0.69$, $p=0.001$) como de hiperactividad (93 participantes, $g=1.22$, $p<0.00001$) utilizando exclusivamente EPA como fuente de omega-3.



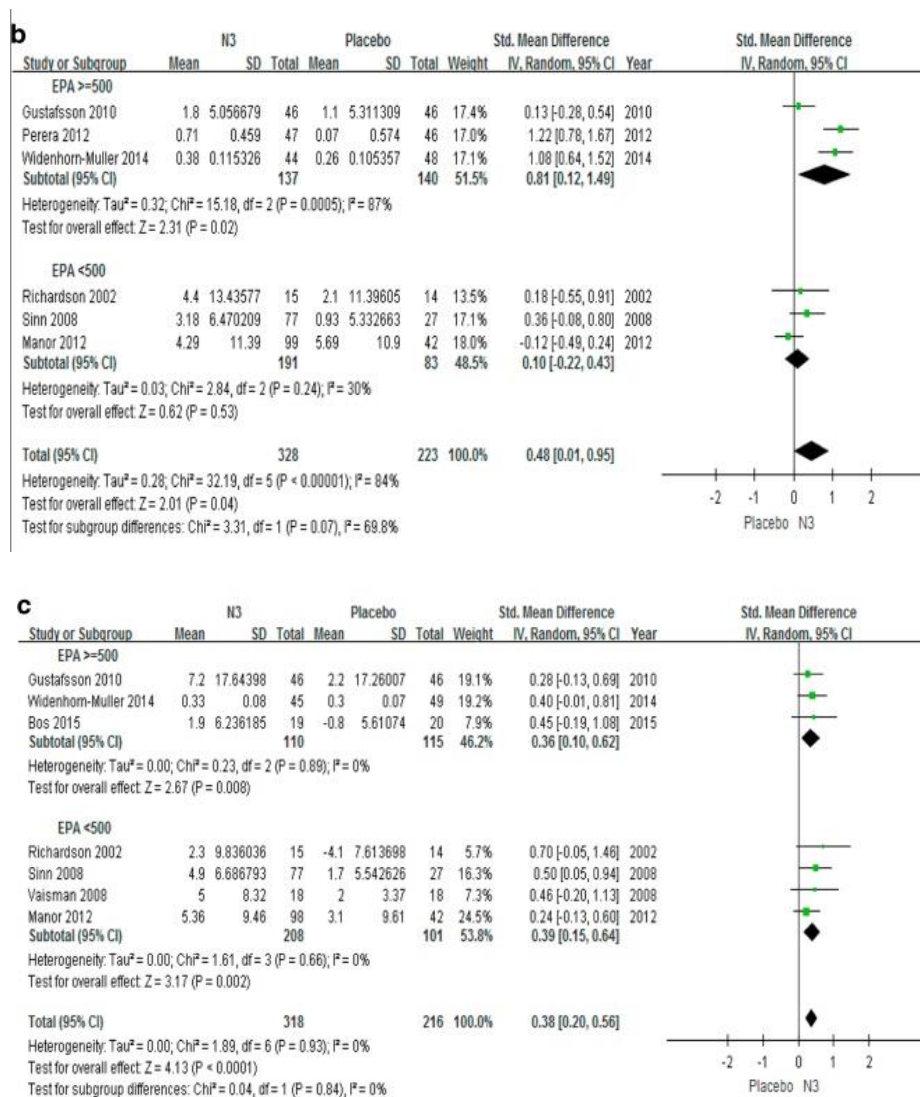


Figura 14. Diagramas de bosque que muestran el cambio en los síntomas clínicos del TDAH tras la intervención. Se muestran el tamaño del efecto (g de Hedges) e intervalo de confianza (CI) del 95% de los estudios individuales y resultados conjuntos que comparan los síntomas clínicos del TDAH entre el grupo suplementado con omega-3 y el suplementado con placebo: a) síntomas de inatención, b) síntomas de hiperactividad, c) síntomas totales de TDAH. Reproducido de: Chang *et al.*, 2018 (22).

Contrariamente a las conclusiones derivadas de los resultados del meta-análisis de Chang *et al.* (22), Milte *et al.* (48) constataron que sus resultados indicaban que el DHA era un importante contribuidor del beneficio encontrado y tanto Rodríguez *et al.* (46) como Crippa *et al.* (44) basaron sus ensayos en la suplementación con DHA, argumentando que era el omega-3 más relevante en la estructura y función cerebral.

4.2.3.3. Tipo de pacientes

Dos estudios (51,54) incluidos en Abdullah *et al.* (27), encontraron que los varones se beneficiaban más que las mujeres de la suplementación con omega-3, a pesar de que los resultados no llegasen a ser siempre estadísticamente significativos. Manor *et al.* (54), encontraron una reducción significativa de la subescala de Conners de inatención y efectos favorables pero no significativos en el índice TDAH y la escala de DSM total solamente en varones. Anand y Sachdeva (51) encontraron mejoras (no estadísticamente significativas) en las puntuaciones de TDAH de los varones incluidos en el estudio, pero no hubo diferencias entre el grupo activo y pasivo en el caso de las mujeres. Rodríguez *et al.* (46), por el contrario, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas que justificasen una interacción entre el sexo y la respuesta al tratamiento.

Milte *et al.* (48), comentaron que, al igual que en el caso de Richardson y Puri (65), sus resultados podrían indicar que niños con TDAH y problemas de aprendizaje comórbidos podrían ser mejores respondedores al tratamiento con omega-3.

Por otro lado, Johnson *et al.* (58) encontraron mejoras solo en el subgrupo de niños con la presentación predominantemente inatenta del trastorno y Gustafsson *et al.* (56) lo hicieron en los subgrupos de pacientes con comportamiento oposicional y con menor hiperactividad-impulsividad.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de la literatura disponible a día de hoy no parecen apoyar la hipótesis de que la suplementación de omega-3 sea beneficiosa para el control de los síntomas del TDAH. Los estudios que justifican su beneficio, obtienen, en el mejor de los casos, un tamaño del efecto pequeño (24,26) o modesto (22), o se limitan a escalas o evaluadores concretos (22,46).

Las revisiones acerca del tema coinciden en varias limitaciones que pueden explicar los resultados negativos.

Por un lado, los constituyentes de la suplementación varían dependiendo del estudio, utilizando fórmulas de omega-6, omega-3 o una combinación de ambos. Además, no todos los estudios utilizan suplementaciones puras de PUFA, y los componentes

adicionales no siempre se replican en el placebo. Por otro lado, numerosos estudios emplean sustancias no del todo inertes como placebo, como pueden ser los ω -6 PUFA (48,55,57,62), los aceites de oliva (46,49,58,63–65) o de colza (56,60) o la vitamina C (59).

Aun habiendo probado diferentes combinaciones en busca de la suplementación más adecuada, no parece haber consenso en cuanto a la composición óptima. Mientras que las primeras investigaciones parecían apuntar al potencial beneficio de una suplementación combinada de PUFA omega-3 y omega-6 (23), los ensayos más recientes se han centrado en administrar únicamente ω -3 PUFA. Dentro de esta línea de investigación, algunos autores (22), concluían que dosis concretas de EPA eran necesarias para una mejora global; al tiempo que otros investigadores atribuían únicamente al DHA los posibles beneficios de la suplementación (44,46). De todas maneras, ni los estudios que suplementaron con dosis mayores a 500mg de EPA (47–49,52,53,55–58,62), ni los que basaron su suplementación en DHA (44,46,48,63,66) llegaron a mostrar resultados consistentes.

La corta duración de los estudios disponibles es otra de las limitaciones reiteradamente mencionadas en las revisiones sistemáticas. La mayoría de los estudios no superan los tres o cuatro meses de suplementación, duración que permite incrementar los niveles de PUFA en plasma y hematíes, pero que posiblemente resulta insuficiente para influir en los niveles cerebrales. Se estima que al menos tres meses son necesarios para corregir deficiencias crónicas de PUFA, periodo que puede ser incluso más largo si se busca incrementar los niveles del sistema nervioso central en niños, en los que el recambio cerebral de ácidos grasos parece ser especialmente limitado (23,27,40). Al mismo tiempo, se desconoce la persistencia de los posibles efectos de la suplementación con omega-3, por lo que los ensayos de diseño cruzado, pese a ser frecuentes (48,57,58,61,62,68,69), no parecen ser adecuados. Como ejemplo, Milte *et al.* (48) mencionaban no haber recuperado los niveles basales esperados tras interrumpir la suplementación con DHA, confirmando la posibilidad de un efecto de arrastre en las siguientes fases del ensayo.

En lo que respecta a la calidad de la evidencia disponible, diferentes autores observan riesgo de sesgo de deserción e información, y ninguno llega a analizar el sesgo de

publicación por no contar con suficientes estudios para realizar un gráfico en embudo. Adicionalmente, si bien la incertidumbre de un adecuado enmascaramiento llega a ser una preocupación constante entre los académicos, la evidencia parece indicar que es posible replicar el distintivo regusto de los PUFA en el placebo y evitar así el sesgo de detección (23,24,27,48,70).

Pocos autores justifican el uso de los ácidos grasos omega-3 para el control sintomático del TDAH, recomendándolo, en el mejor de los casos, como adyuvante a otros tratamientos con mayor evidencia científica (37,41,71). De hecho, el tamaño del efecto estimado de la suplementación con PUFA ronda el 0.3, un efecto pequeño, y muy alejado del 0.9 atribuido a los fármacos estimulantes (24). En cualquier caso, el tamaño muestral de los ensayos parece ser demasiado pequeño para poder detectar los efectos esperados, puesto que la mayoría de los estudios cuentan con menos de cien participantes aun cuando el tamaño muestral recomendado en el meta-análisis de Bloch y Qawasmi (41) para obtener suficiente poder estadístico fue de 330 individuos. Al mismo tiempo, el pequeño tamaño muestral puede conducir a resultados falsos positivos, ya que impide la realización de análisis secundarios ajustados a diferentes comparaciones (44). Por consiguiente, por el momento no se ha podido determinar si ciertos subgrupos de pacientes, como pueden ser los sujetos con una presentación predominantemente inatenta o los varones, responden mejor a la intervención. En relación a estos últimos, estudios en animales parecen respaldar la teoría de ciertos autores (51,54) de que la suplementación con omega-3 podría ser más beneficiosa para pacientes del género masculino (72). De todos modos, el hecho de que más de dos tercios de los participantes de los estudios sean varones podría conducir a resultados equívocos.

El tamaño del efecto más prometedor (ES 0.38), el obtenido por Chang *et al.* (22), se limita, como en la mayoría de los estudios analizados, a las evaluaciones realizadas por los padres. En contraposición a aquellos que han advertido que los padres pueden llegar a magnificar el efecto del tratamiento (27), diversos expertos consideran las calificaciones parentales igual de válidas que las de otros evaluadores, argumentando que cada uno aporta diferente información acerca de los comportamientos del niño en distintas situaciones. Dichas evaluaciones son consideradas “métodos de evaluación ecológicamente válidos”, y son, de hecho, las empleadas para valorar los efectos de

los tratamientos farmacológicos en menores con TDAH (24,26). La baja concordancia de las evaluaciones entre padres, que oscila entre 0.59 y 0.35; así como la comparada a los profesores, estimada entre 0.33 a 0.03, subraya la naturaleza subjetiva de las calificaciones y el riesgo de sufrir un sesgo del evaluador. Por ello, es fundamental tener presente que las escalas de valoración utilizadas como medidas de resultado reflejan la percepción del evaluador y no son indicadores directos del comportamiento del sujeto (22). A pesar de que diversos autores (34,36) han propuesto la utilización de técnicas de neuroimagen que podrían revelar los efectos biológicos de los tratamientos antes de llegar a observar sus repercusiones en el comportamiento, éstas no se han llegado a implementar en la práctica y la evaluación sigue realizándose mediante los múltiples test aprobados para ello. Actualmente, más de una decena de escalas son aceptadas para la monitorización de la progresión de los síntomas y no parece haber consenso en cuanto a la más adecuada. El amplio abanico de escalas, junto con variaciones de las mismas, obstaculizan la homogeneidad entre estudios y un análisis conjunto de los datos obtenidos de ellos (27).

Sorprendentemente, a pesar de que varios autores justifiquen la suplementación de ácidos grasos omega-3 alegando que los sujetos con TDAH presentan niveles reducidos respecto a la población general, muy pocos realizan un control bioquímico del efecto de la suplementación. La revisión sistemática de Chang *et al.* (22) fue la única que comparó los niveles basales de PUFA de los sujetos con TDAH con los de la población general, confirmando niveles significativamente menores de ω -3 PUFA en los pacientes con el trastorno. Esta reducción solo se observó en los niveles eritrocitarios, que según los autores son mejor reflejo del consumo dietético a largo plazo y se correlacionan altamente con los niveles cerebrales de omega-3 en los estudios en animales. De todas maneras, otros autores han advertido que esta correlación no parece ser tan clara cuando se trata de sujetos menores de edad (72), lo cual podría explicar por qué la suplementación no llega a mejorar los síntomas del trastorno a pesar de incrementar los niveles eritrocitarios de ω -3 PUFA.

Dado que las diferencias en las concentraciones de omega-3 no parecen poder explicarse únicamente por diferencias dietéticas, se cree que los niños con TDAH podrían tener un procesamiento menos efectivo de los ácidos grasos poliinsaturados. Pese a que por el momento no se hayan podido esclarecer los mecanismos exactos, un

polimorfismo de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés) en la enzima FADS2, responsable de la conversión de EPA a DHA, se ha asociado significativamente al TDAH (45). Adicionalmente, la evidencia parece indicar que las mujeres tienen concentraciones mayores de DHA en comparación a los hombres. Estas diferencias, especialmente evidentes cuando el consumo dietético de ω -3 PUFA es menor, se deben a una mayor capacidad de conversión de ALA a DHA, que parece estar relacionada con las diferencias enzimáticas influenciadas por los estrógenos (73,74). Las diferencias entre sexos en el metabolismo de los ácidos grasos omega-3, concuerdan con la mayor prevalencia atribuida al género masculino, y a pesar de que dicha correlación no implique causalidad, añade evidencia al posible papel de los ω -3 PUFA en la fisiopatología del trastorno y explican por qué la suplementación con omega-3 podría ser más beneficiosa para los varones.

Teniendo en cuenta los múltiples factores genéticos y ambientales relacionados con el TDAH, así como sus diversas presentaciones clínicas, sería esperable encontrar también una respuesta heterogénea a los potenciales tratamientos para el mismo. Chan *et al.* (22) propusieron la estratificación mediante niveles de ω -3 PUFA o marcadores inmunes para optimizar los efectos terapéuticos de la suplementación, aduciendo que los pacientes con menores niveles de omega-3 o mayor inflamación podrían ser mejores respondedores al tratamiento. Si bien esta propuesta de estratificación ha sido mencionada también por otros autores (71), hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que haya podido confirmar o desmentir la hipótesis.

Múltiples estudios apoyan una posible asociación entre la inflamación y diversos trastornos neuropsiquiátricos. En lo que respecta al TDAH, se han encontrado varios marcadores de estrés oxidativo, así como un aumento en los niveles de ciertas citoquinas proinflamatorias como la IL-6, la IL-10, la IL-13 o la IL-16. Al mismo tiempo, se han encontrado anormalidades que podrían indicar un funcionamiento inadecuado de los mecanismos antioxidantes. En el cerebro, órgano especialmente susceptible al daño oxidativo por sus limitadas defensas antioxidantes y su constitución rica en lípidos, la neuroinflamación puede llegar a alterar la plasticidad neuronal y la neurogénesis, producir daños estructurales e impedir la adecuada regulación de neurotransmisores como la dopamina. Los efectos de la suplementación con omega-3 podrían explicarse, al menos en parte, por sus propiedades

antiinflamatorias y su capacidad de disminuir el estrés oxidativo que parece estar relacionado con la fisiopatología del TDAH (8,11,22,71,75–77). En contraposición a los omega-3, los ω -6 PUFA ejercen una acción predominantemente proinflamatoria en el ser humano. Parece ser que el consumo de grandes cantidades de omega-6 interfieren con las funciones de los ω -3 PUFA al competir por la misma enzima e incluso llegar a sustituirlos en la membrana neuronal (27,72,78).

Se estima que la dieta occidental contiene un cociente de omega-6:omega-3 de 15:1; más de tres veces la proporción recomendada (27,78). Este patrón dietético se ha asociado a un mayor riesgo de TDAH en diversos estudios observacionales, mientras que dietas consideradas saludables, caracterizadas, entre otros factores, por ser abundantes en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, disminuyen la probabilidad de padecerlo (30,79,80). El efecto protector de dichas dietas, además, parece ser mayor del que se ha podido demostrar con la suplementación exclusiva de compuestos como los ω -3 PUFA, subrayando la necesidad de entender el TDAH como un trastorno multifactorial y heterogéneo que difícilmente puede ser abordado únicamente por la suplementación de nutrientes concretos (81).

Recientemente, se han asociado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, conocidas como disbiosis, a diversos trastornos psiquiátricos. La evidencia indica que la microbiota responde rápidamente a cambios en la dieta, y parece tener una relación bidireccional con los ω -3 PUFA, por lo que los cambios en la composición de la microbiota intestinal podrían ser la base de los efectos terapéuticos de los abordajes dietéticos utilizados en el TDAH entre los cuales se encuentra la suplementación con omega-3. Pese a ser un campo aún incipiente, y no haber consenso en cuanto a las alteraciones concretas ligadas al trastorno, se cree que la disbiosis podría incrementar la inflamación sistémica e incluso llegar a alterar la neurotransmisión cerebral, explicando su posible relación con la fisiopatología del TDAH (26,75,82). Un resumen de la interacción entre la microbiota intestinal, los omega-3 y el TDAH se muestra en la **Figura 15**.

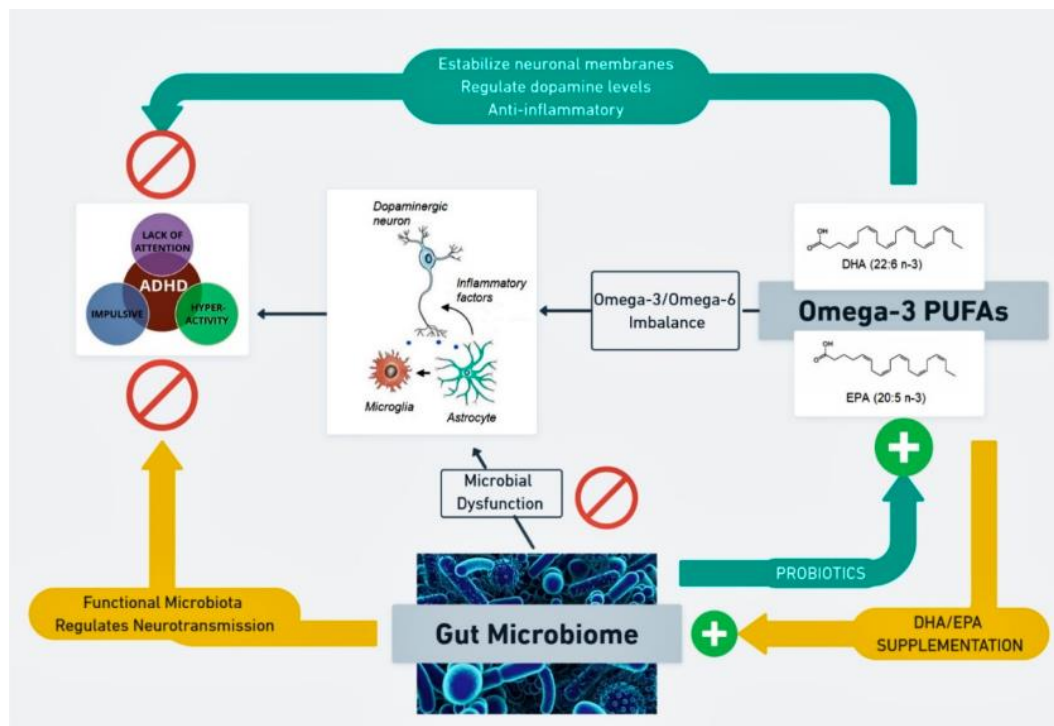


Figura 15. Interacciones entre la microbiota intestinal y los ω -3 PUFA, y su efecto en los síntomas del TDAH. Un desequilibrio en el ratio omega-6:omega-3 conduce a un estado de neuroinflamación y la consecuente disrupción del sistema dopaminérgico (flechas negras). Alteraciones en la composición de la microbiota también se han asociado con los síntomas de TDAH, al parecer por su influencia en la neurotransmisión mediante el eje intestino-cerebro. La administración de probióticos (flecha verde) podría aumentar los niveles de omega-3, corrigiendo el desequilibrio omega-6:omega-3 y mejorando los síntomas de TDAH por su efecto en la neurotransmisión y la neuroinflamación. De igual manera, la suplementación con EPA y DHA (flecha amarilla) podría inducir cambios en la composición de la microbiota intestinal, que resultarían beneficiosos para los síntomas de TDAH. Reproducido de: Checa-ros *et al.*, 2021 (75).

Aun cuando la evidencia parece indicar que los trastornos del neurodesarrollo comienzan en la época prenatal, la mayoría de los estudios se centran en la suplementación de omega-3 como un posible tratamiento frente a un diagnóstico ya establecido en lugar de utilizarlo como prevención a éste. Los PUFA, y en particular el DHA, comienzan a acumularse en el cerebro durante la segunda mitad del embarazo, coincidiendo con el máximo crecimiento de la sustancia gris, y el proceso continúa hasta los dos años, para luego mantenerse relativamente constantes de por vida. En esta época, los PUFA se obtienen a través de la madre, primero por la placenta y posteriormente a través de la leche materna. Un estudio reciente liderado por un equipo

del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) (78), observó una asociación positiva entre el ratio omega-6:omega-3 presente en el cordón umbilical y el riesgo de presentar síntomas subclínicos de TDAH a los siete años, concluyendo que la dieta materna durante el embarazo podría modular el riesgo de desarrollar síntomas relacionados con el trastorno. Pese a que diversos estudios hayan encontrado una asociación negativa entre la proporción prenatal de ω -6: ω -3 PUFA y el desarrollo cognitivo, mental y social (83–86), los resultados de la suplementación prenatal de omega-3 no parecen ser tan prometedores. De hecho, por el momento no se han podido demostrar mejoras en la atención (87,88), cognición (89–91), ni riesgo de TDAH (91) con la suplementación prenatal de ω -3 PUFA.

La época de desarrollo intrauterino es también un momento crítico para la instauración de la microbiota intestinal, ya que se cree que la relación simbiótica entre el huésped y la microbiota se establece paralelamente al neurodesarrollo, e incluso se ha llegado a proponer que alteraciones en estos momentos pueden acarrear disfunciones del eje intestino-cerebro mantenidas en la edad adulta (92,93). Una vez más, las alteraciones en la composición de la microbiota materna parecen transmitirse a la descendencia (75,94), recalcando la importancia de una adecuada alimentación en el embarazo. Por otro lado, las alteraciones cerebrales causadas por la inflamación pueden ocurrir también en la etapa prenatal. Si bien por el momento se desconocen las implicaciones directas de la inflamación intrauterina, factores que conducen a un perfil inflamatorio materno como las infecciones, el consumo de tabaco, la obesidad o ciertas enfermedades autoinmunes se han relacionado con un aumento de TDAH en el recién nacido (8,11). Del mismo modo, los estudios realizados en roedores parecen indicar que la exposición a la inflamación durante el desarrollo no solo se asocia a síntomas conductuales relacionados con el TDAH; sino que también se relaciona con cambios en estructuras cerebrales compatibles con los observados en pacientes con el trastorno (8). Por todo ello, los abordajes dietéticos destinados al TDAH podrían ser más efectivos si se implementasen en la época prenatal, años antes de la aparición de los primeros síntomas del trastorno. No obstante, la evidencia para respaldar su papel en la prevención del TDAH es aún muy limitada y se necesitan más estudios para obtener conclusiones definitivas.

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de la presente revisión sistematizada, en relación a los objetivos inicialmente planteados son las siguientes:

- La evidencia disponible a día de hoy no parece respaldar un beneficio claro de la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 para el manejo sintomático del TDAH. Los efectos observados se limitan, en la mayoría de los casos, a las evaluaciones realizadas por los padres (22,46) y obtienen un tamaño del efecto pequeño (ES 0.16) (24,26) o moderado (ES 0.38) (22) alejado del atribuido a los tratamientos actuales empleados en el trastorno.
- Los niveles de omega-3 parecen estar disminuidos en la población con TDAH (22,44). La suplementación aumenta dichos niveles (46,47), que a su vez parecen correlacionarse con mejoras de los síntomas del trastorno (48).
- La suplementación con ω -3 PUFA no se ha relacionado con ningún efecto adverso de manera significativa y parece ser una opción segura para niños con TDAH (23,44,46–48).
- No parece haber consenso en cuanto a la formulación más adecuada de la suplementación. Se han propuesto combinaciones de omega-3 y omega-6 (23), dosis de EPA superiores a 500mg/día (22) o suplementos basados principalmente en DHA (44,46) como responsables de los posibles beneficios de la intervención, pero ninguna ha mostrado resultados consistentes.
- Algunos autores han propuesto que ciertos subgrupos de pacientes como los varones (51,54) o los niños con una presentación predominantemente inatenta (56,58); así como pacientes con ciertas comorbilidades (48,56,65), podrían responder mejor a la suplementación con omega-3. De todos modos, estas hipótesis no han sido por el momento probadas y han de ser interpretadas con cautela.

A modo de resumen, podríamos concluir que la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 por sí misma no parece mostrar beneficios suficientes como para poder recomendarla de manera general, en la práctica clínica. En cualquier caso, los niveles plasmáticos bajos de omega-3 y su relación con un adecuado desarrollo

cerebral, la microbiota y la inflamación, respaldan una posible implicación en la fisiopatología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En esta línea, su potencial efecto terapéutico podría manifestarse al incluirlo de manera más crónica y como parte de abordajes más globales, como puede ser el consumo de una dieta más saludable, con un menor ratio de omega-6:omega-3, que previsiblemente mejoraría tanto la composición de la microbiota intestinal como la inflamación sistémica relacionada al trastorno. De todos modos, una mejor comprensión de la fisiopatología del trastorno es vital para poder identificar los factores etiológicos y, por ende, los potenciales abordajes para su manejo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kooij JJS, Bijnenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 1 de febrero de 2019;56:14-34.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007;164(6):942-8. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
3. Posner J, Polanczyk G V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10222):450-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
4. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* [Internet]. 15 de julio de 2006 [citado 10 de enero de 2021];15(14):2276-84. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/15/14/2276/2356050>
5. Kennedy M, Kreppner J, Knights N, Kumsta R, Maughan B, Golm D, et al. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 10 de enero de 2021];57(10):1113-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27264475/>
6. Konikowska K, Regulska-Ilow B, Rózańska D. The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children. Vol. 63, *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2012. p. 127-34.
7. Zeng Y, Tang Y, Tang J, Shi J, Zhang L, Zhu T, et al. Association between the different duration of breastfeeding and attention deficit/hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 23, *Nutritional Neuroscience*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [citado 28 de febrero

- de 2021]. p. 811-23. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577717/>
8. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL, Biochem P, Author B. Neuroinflammation as a Risk Factor for Attention Deficit Hyperactivity Disorder [Internet]. Elsevier Inc.; jul 1, 2019 p. 22-34. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103523/>
 9. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 5 de enero de 2021];4(4):310-9. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S2215036617300494/fulltext>
 10. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder [Internet]. Vol. 69, *Biological Psychiatry*. Elsevier; 2011 [citado 28 de febrero de 2021]. p. e145-57. Disponible en:
<http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322311002605/fulltext>
 11. Corona JC. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 9, *Antioxidants*. MDPI AG; 2020. p. 1-17.
 12. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit Hyperact Disord* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 17 de diciembre de 2020];9(1):47-65. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12402-016-0208-3>
 13. Zavadenko NN, Suvorinova NY. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2020;120(4):29-35.

14. Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2014 [citado 19 de febrero de 2021];90(5):179-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560325/>
15. Farsad-Naeimi A, Asjodi F, Omidian M, Askari M, Nouri M, Pizarro AB, et al. Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* [Internet]. 2020;53(August):102512. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102512>
16. Kessler RC, Adler L, Ames M, Barkley RA, Birnbaum H, Greenberg P, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers [Internet]. Vol. 47, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. *J Occup Environ Med*; 2005 [citado 22 de febrero de 2021]. p. 565-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951716/>
17. Asherson P. ADHD across the lifespan. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2020;48(11):737-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.08.013>
18. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. 2013. 33-37 p.
19. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2017. 168 p.
20. Uldall Torp NM, Thomsen PH. The use of diet interventions to treat symptoms of ADHD in children and adolescents—a systematic review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2020;74(8):558-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1769187>
21. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S,

- et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2018;5(9):727-38. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
22. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 20 de febrero de 2021];43(3):534-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741625/>
 23. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [citado 20 de febrero de 2021];2012(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786509/>
 24. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 13 de febrero de 2021];170(3):275-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23360949/>
 25. Kortekaas-Rijlaarsdam AF, Luman M, Sonuga-Barke E, Oosterlaan J. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 28, *European Child and Adolescent Psychiatry*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019 [citado 8 de enero de 2021]. p. 155-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1106-3>
 26. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Pereira RR. Diet and ADHD, reviewing the evidence: A systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD [Internet]. Vol. 12, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2017 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121994/>

27. Abdullah M, Jowett B, Whittaker PJ, Patterson L. The effectiveness of omega-3 supplementation in reducing ADHD associated symptoms in children as measured by the Conners' rating scales: A systematic review of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 20 de febrero de 2021];110(November 2018):64-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594823/>
28. Gan J, Galer P, Ma D, Chen C, Xiong T. The Effect of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(9):670-87.
29. Heilskov Rytter MJ, Andersen LBB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Molgaard C, et al. Diet in the treatment of ADHD in children-A systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 20 de febrero de 2021];69(1):1-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24934907/>
30. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;252(November 2018):160-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061>
31. Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. enero de 2013 [citado 14 de febrero de 2021];67(1):122-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169472/>
32. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Mayhew AD, Page MJ, Ridao M, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials [Internet]. *PLoS ONE Public Library of Science*; jul 1, 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700715/>

33. Khoshbakht Y, Bidaki R, Salehi-Abargouei A. Vitamin D status and attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies [Internet]. Vol. 9, *Advances in Nutrition*. Oxford University Press; 2018 [citado 16 de febrero de 2021]. p. 9-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438455/>
34. Sarris J, Kean J, Schweitzer I, Lake J. Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review of the evidence. *Complement Ther Med* [Internet]. agosto de 2011 [citado 20 de febrero de 2021];19(4):216-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2011.06.007>
35. Tseng PT, Cheng YS, Yen CF, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, et al. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-19096-x>
36. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2014 [citado 20 de febrero de 2021];34(6):496-505. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25181335/>
37. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int J Mol Sci* [Internet]. 4 de diciembre de 2017 [citado 20 de febrero de 2021];18(12):1-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207548/>
38. Goode AP, Coeytaux RR, Maslow GR, Davis N, Hill S, Namdari B, et al. Nonpharmacologic treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review [Internet]. Vol. 141, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2018 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848556/>
39. Grassmann V, Santos-Galduroz R, Carlos Fernandes Galduroz J. Effects of Low Doses of Polyunsaturated Fatty Acids on the Attention Deficit/Hyperactivity Disorder of Children: A Systematic Review. *Curr*

- Neuropharmacol [Internet]. 25 de abril de 2013 [citado 20 de febrero de 2021];11(2):186-96. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997753/>
40. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM. Effects of omega 3 fatty acids supplementation in behavior and non-neurodegenerative neuropsychiatric disorders. *Br J Nutr* [Internet]. junio de 2012 [citado 20 de febrero de 2021];107(SUPPL. 2). Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591900/>
 41. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2011 [citado 20 de febrero de 2021];50(10):991-1000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21961774/>
 42. Bozzatello P, Rocca P, Mantelli E, Bellino S. Polyunsaturated fatty acids: What is their role in treatment of psychiatric disorders? [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652770/>
 43. Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* [Internet]. 1981 [citado 25 de febrero de 2021];7(5):673-9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196985/>
 44. Crippa A, Tesei A, Sangiorgio F, Salandi A, Trabattoni S, Grazioli S, et al. Behavioral and cognitive effects of docosahexaenoic acid in drug-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 20 de febrero de 2021];28(4):571-83. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246216/>
 45. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Yang HT, Chiang YJ, et al. High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels. *Transl Psychiatry* [Internet]. 1 de

- diciembre de 2019 [citado 19 de febrero de 2021];9(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745072/>
46. Rodríguez C, García T, Areces D, Fernández E, García-Noriega M, Domingo JC. Supplementation with high-content docosahexaenoic acid triglyceride in attention deficit hyperactivity disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1193-209.
 47. Matsudaira T, Gow R V., Kelly J, Murphy C, Potts L, Sumich A, et al. Biochemical and Psychological Effects of Omega-3/6 Supplements in Male Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 20 de febrero de 2021];25(10):775-82. Disponible en: </pmc/articles/PMC4691649/>
 48. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC. Increased erythrocyte eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are associated with improved attention and behavior in children with ADHD in a randomized controlled three-way crossover trial. *J Atten Disord* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 20 de febrero de 2021];19(11):954-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214970/>
 49. Cornu C, Mercier C, Ginhoux T, Masson S, Mouchet J, Nony P, et al. A double-blind placebo-controlled randomised trial of omega-3 supplementation in children with moderate ADHD symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 20 de febrero de 2021];27(3):377-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1058-z>
 50. Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykhoslam H, Moshiri E, Dorreh F. Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2016 [citado 25 de febrero de 2021];5(1):22. Disponible en: <http://www.jrpp.net/text.asp?2016/5/1/22/176561>
 51. Anand P, Sachdeva A. Effect of poly unsaturated fatty acids administration on children with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(9):OC01-5.

52. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JMH, Demmelmair H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 14 de septiembre de 2015 [citado 20 de febrero de 2021];40(10):2298-306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25790022/>
53. Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E, Spitzer M, Bode H. Effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2014 [citado 20 de febrero de 2021];91(1-2):49-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958525/>
54. Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: A double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry* [Internet]. julio de 2012 [citado 20 de febrero de 2021];27(5):335-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807480/>
55. Perera H, Jeewandara KC, Seneviratne S, Guruge C. Combined ω 3 and ω 6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: A double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol* [Internet]. junio de 2012 [citado 14 de febrero de 2021];27(6):747-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596014/>
56. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchén K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. 1 de octubre de 2010 [citado 14 de febrero de 2021];99(10):1540-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20491709/>
57. Bélanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre M-PP, Lippé S, l'Heureux F, et al. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit

- hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. 1 de febrero de 2009 [citado 25 de febrero de 2021];14(2):89-98. Disponible en: <https://academic.oup.com/pch/article-lookup/doi/10.1093/pch/14.2.89>
58. Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö 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* [Internet]. marzo de 2009 [citado 25 de febrero de 2021];12(5):394-401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448859/>
59. Raz R, Carasso RL, Yehuda S. The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 1 de abril de 2009 [citado 25 de febrero de 2021];19(2):167-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364294/>
60. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: Effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de mayo de 2008 [citado 25 de febrero de 2021];87(5):1170-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18469236/>
61. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2008 [citado 25 de febrero de 2021];78(4-5):311-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514501/>
62. 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* [Internet]. abril de 2007 [citado 25 de febrero de 2021];28(2):82-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17435458/>
63. 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* [Internet]. marzo de 2004 [citado 25 de febrero de 2021];58(3):467-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985685/>
64. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA Supplementation in Children with Inattention, Hyperactivity, and other Disruptive Behaviors. *Lipids* [Internet]. 2003 [citado 25 de febrero de 2021];38(10):1007-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14669965/>
65. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2002 [citado 25 de febrero de 2021];26(2):233-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11817499/>
66. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* [Internet]. 2001 [citado 25 de febrero de 2021];139(2):189-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11487742/>
67. The Use of a Dietary Supplement Combination and an Essential Fatty Acid as an Alternative and Complementary Treatment for Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Brue, Alan: 9780530001135: Amazon.com: Books [Internet]. [citado 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.amazon.com/Supplement-Combination-Alternative-Complementary-Hyperactivityy/dp/0530001136>
68. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: Placebo-controlled comparison to d-amphetamine. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de enero de 1989 [citado 25 de febrero de 2021];25(2):222-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2539203/>
69. Aman MG, Mitchell EA, Turbo SH. The effects of essential fatty acid

- supplementation by efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. marzo de 1987 [citado 25 de febrero de 2021];15(1):75-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3553274/>
70. Liu JCJ, Raine A, Ang RP, Fung DSS. An analysis of blinding success in a randomised controlled trial of fish oil omega-3 fatty acids. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 20 de febrero de 2021];44(3):85-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882235/>
71. Banaschewski T, Belsham B, Bloch MH, Ferrin M, Johnson M, Kustow J, et al. Supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutr Health* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 6 de abril de 2021];24(4):279-84. Disponible en: </pmc/articles/PMC6291899/>
72. Königs A, Kiliaan AJ. Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1869-82.
73. Kitson AP, Stroud CK, Stark KD. Elevated production of docosahexaenoic acid in females: potential molecular mechanisms. *Lipids*. 2010;45(3):209-24.
74. Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC. Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. 2021 [citado 7 de abril de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0029665108005983>
75. Checa-ros A, Jer A, Molina-carballo A, Campoy C, Muñoz-hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. 2021;1-32.
76. Sa-Carneiro F, Calhau C, Coelho R, Figueiredo-Braga M. Putative shared mechanisms in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder, a systematic review of the role of oxidative stress. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2020;80(2):129-38.
77. J Verlaet AA, Maasackers CM, Hermans N, J Savelkoul HF. nutrients Rationale for Dietary Antioxidant Treatment of ADHD. [citado 6 de abril de

- 2021]; Disponible en: www.mdpi.com/journal/nutrients
78. López-Vicente M, Ribas Fitó N, Vilor-Tejedor N, Garcia-Esteban R, Fernández-Barrés S, Dadvand P, et al. Prenatal Omega-6:Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *J Pediatr*. 2019;209:204-211.e4.
 79. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a «Western» dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord* [Internet]. 14 de julio de 2011 [citado 14 de febrero de 2021];15(5):403-11. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054710365990>
 80. Shareghfarid E, Sangsefidi ZS, Salehi-Abargouei A, Hosseinzadeh M. Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;36:28-35.
 81. Rucklidge JJ, Kaplan BJ. Broad-spectrum micronutrient treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: Rationale and evidence to date. *CNS Drugs* [Internet]. 24 de julio de 2014 [citado 6 de abril de 2021];28(9):775-85. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-014-0190-2>
 82. Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, Lauritsen MB, Nyegaard M, Hagstrøm S, et al. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. [Internet]. Vol. 11, Gut Microbes. Taylor and Francis Inc.; 2020 [citado 6 de abril de 2021]. p. 1172-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329656/>
 83. Kim H, Kim H, Lee E, Kim Y, Ha EH, Chang N. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: Results of the MOCEH cohort study. *Nutr J* [Internet]. 18 de abril de 2017 [citado 7 de abril de 2021];16(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420388/>
 84. Sabel KG, Strandvik B, Petzold M, Lundqvist-Persson C. Motor, mental and

- behavioral developments in infancy are associated with fatty acid pattern in breast milk and plasma of premature infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 1 de abril de 2012;86(4-5):183-8.
85. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, et al. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*. 1 de septiembre de 2008;29(5):776-82.
86. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B, et al. The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort. *J Nutr [Internet]*. 2013 [citado 7 de abril de 2021];143(9):1481-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902952/>
87. Gould JF, Makrides M, Colombo J, Smithers LG. Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1 de abril de 2014 [citado 7 de abril de 2021];99(4):851-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/99/4/851/4637865>
88. Ramakrishnan U, Gonzalez-Casanova I, Schnaas L, DiGirolamo A, Quezada AD, Pallo BC, et al. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1 de octubre de 2016 [citado 7 de abril de 2021];104(4):1075-82. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/104/4/1075/4557107>
89. Gould JF, Treyvaud K, Yelland LN, Anderson PJ, Smithers LG, McPhee AJ, et al. Seven-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation [Internet]. Vol. 317, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2017 [citado 7 de abril de 2021]. p. 1173-5. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
90. Lehner A, Staub K, Aldakak L, Eppenberger P, Rühli F, Martin RD, et al. Impact of omega-3 fatty acid DHA and EPA supplementation in pregnant or breast-feeding women on cognitive performance of children: systematic

review and meta-analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 11 de septiembre de 2020 [citado 7 de abril de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918470/>

91. Newberry SJ, Chung M, Booth M, Maglione MA, Tang AM, O'Hanlon CE, et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* [Internet]. 2016 [citado 7 de abril de 2021];(224):1-826. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307735/>
92. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823-8.
93. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. Vol. 26, *European Child and Adolescent Psychiatry*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 1081-92.
94. Al Rubaye H, Adamson CC, Jadavji NM. The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: A review [Internet]. Vol. 99, *Journal of Neuroscience Research*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [citado 7 de abril de 2021]. p. 284-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112450/>