

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

**INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS
GRASOS OMEGA 3 EN EL AUTISMO.**

INFLUENCE OF SUPPLEMENTATION WITH OMEGA 3 FATTY ACIDS ON
AUTISM.

AUTOR

D. / D.^a Sandra Molina Martínez

DIRECTOR

Prof./Prof.^a Alicia Ruiz Muelle



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico
2020/2021
Convocatoria
Mayo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi gratitud a la Universidad de Almería por todo lo que me ha enseñado estos cuatro años, y en especial a la profesora Alicia Ruiz Muelle, mi directora durante la realización de este trabajo. Sin su paciencia y ayuda no habría sido posible llegar hasta aquí. También quiero agradecer a mis compañeras Laura y Sara todo el apoyo que me han dado en los últimos meses, entre las tres hemos conseguido alcanzar nuestras metas animándonos mutuamente. Por último, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres y a mi mejor amiga Cristina. Ellos han conseguido que siguiera adelante incluso en los momentos más difíciles.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trastorno del espectro autista (TEA) es una enfermedad neurológica que afecta al funcionamiento del cerebro dando lugar a dificultades en la comunicación, la interacción social y el comportamiento. Se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 son beneficiosos para la salud por múltiples factores, destacando los efectos que tienen sobre el sistema nervioso.

OBJETIVO: El objetivo de esta revisión fue estudiar el efecto de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga en el TEA.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed, Science Direct y Cochrane, utilizando términos MeSH “autism spectrum disorder”, “omega 3 fatty acids”, “omega 3”, “fatty acids supplements” y “children”, combinados con los operadores booleanos AND y OR. El estudio se llevó a cabo entre enero y abril de 2021. Se llevó a cabo una lectura crítica de los artículos para su selección empleando la metodología CASPe. Finalmente se escogieron diez artículos entre los estudios clínicos publicados en los últimos diez años, escritos en inglés y español.

RESULTADOS: Tras la administración diaria de cápsulas que contenían ácido docosahexaenoico (DHA) y/o ácido eicosapentaenoico (EPA) se observaron mejoras en conciencia social, comunicación social, problemas sociales y de atención, motivación, habilidades sociales y exteriorización de problemas, así como en las puntuaciones totales de escalas como la SRS o la CGI. En cuanto a los cambios conductuales, se hallaron mejoras en irritabilidad e hiperactividad, estereotipia y letargo. Dos de los estudios no consiguieron resultados estadísticamente significativos.

CONCLUSIÓN: Existe poca evidencia sobre la aplicación de ácidos grasos omega 3 en el trastorno del espectro autista. Aunque la mayoría de los estudios refieren efectos beneficiosos, se necesita más investigación acerca del tema para comprobar la seguridad y eficacia de este tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Ácidos grasos omega 3; Desarrollo neurológico; Nutrición; Respuesta funcional; Trastorno del espectro autista.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurological disease that affects the brain's functioning leading to difficulties in communication, social interaction and behavior. It has been shown that omega 3 fatty acids are beneficial for health due to multiple factors, highlighting the effects they have on the nervous system. Therefore, the objective of this review was to study the effect of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in ASD.

OBJECTIVE: The aim of this review was to study the effect of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on ASD.

METHODS: A bibliographic search was carried out in Pubmed, Science Direct and Cochrane databases, using as MeSH terms "autism spectrum disorder", "omega 3 fatty acids", "omega 3", "fatty acids supplements" and "children", combined with the boolean operators AND and OR. This study was conducted between January and April 2021. A review was carried out for the articles' selection using the CASPe methodology. Finally, ten articles were chosen from the clinical studies published in the last ten years, written in english and spanish.

RESULTS: After a daily administration of capsules that contain docosahexaenoic acid (DHA) and/or eicosapentaenoic acid (EPA), improvements in social awareness, social communication, social and attention problems, motivation, social skills and externalization of problems were observed, as well as in total scores on scales such as SRS or CGI. Regarding behavioral changes, improvements in irritability, hyperactivity, stereotypy and lethargy were found. Two of the studies didn't achieve statistically significant results.

CONCLUSION: There is few evidence about the use of omega 3 fatty acids supplementation on autism spectrum disorder. Although most studies report beneficial effects, more research is needed to verify the safety and efficacy of this treatment.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder; Functional response; Neurodevelopment; Nutrition; Omega 3 fatty acids.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología	1
1.2. Factores de riesgo	1
1.3. Fisiopatología	2
1.4. Diagnóstico	3
1.5. Tratamiento	4
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	5
3.1. Diseño del estudio	5
3.2. Pregunta de investigación	5
3.3. Estrategia de búsqueda y bases de datos consultadas	6
3.4. Criterios de selección de artículos	7
3.5. Procedimiento	7
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSIÓN	16
5.1. Limitaciones	18
5.2. Futuras líneas de investigación	19
6. CONCLUSIONES	19
7. REFERENCIAS	19
 <i>Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículo</i>	8
 Tabla 1: Criterios diagnósticos del Trastorno del Espectro Autista (DSM V)	3
Tabla 2: Pregunta de investigación	6
Tabla 3: Características generales de los artículos incluidos	10

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección neurológica que se caracteriza por alteraciones sensoriales, dificultades en la comunicación e interacción social, conductas repetitivas e intereses restringidos. Es común que aparezca junto con cierta discapacidad intelectual en diferentes grados, así como con otros trastornos neurológicos y psiquiátricos como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), epilepsia, ansiedad o depresión (Lord et al., 2020).

1.1. Epidemiología

La prevalencia del TEA ha incrementado en las últimas décadas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de prevalencia a nivel internacional es aproximadamente del 0,76% lo que significa que afecta en torno al 16% de la población en edad pediátrica mundial. La proporción estimada de hombres afectados es tres veces mayor que de mujeres, pero se ha demostrado que esta proporción no es del todo correcta. Las niñas tienen mayor riesgo de infradiagnóstico por factores como el enmascaramiento de síntomas o la falsa creencia (estigma) de que es un trastorno predominantemente masculino (Hodges et al., 2020).

Diversos estudios han demostrado que el TEA aparece en todos los grupos raciales, étnicos y sociodemográficos, aunque las proporciones no sean uniformes según los datos estadísticos. Se debe tener en cuenta la reducida capacidad de detectar la enfermedad en diversas situaciones, sobre todo en países de bajos ingresos, por lo que se podría deducir que las cifras de prevalencia en realidad son similares en todos los grupos. Al observar los datos administrativos, parece que las cifras de autismo aumentan con el paso de los años, pero, si analizamos los datos obtenidos de estudios en la comunidad, no se aprecia una variación notable desde 1990 a 2010. También se ha demostrado que se diagnostican muchos menos casos en adultos que en niños (Lord et al., 2020).

1.2. Factores de riesgo

El autismo es uno de los trastornos en los que la genética juega un papel fundamental, con un rango de heredabilidad de entre el 40 y el 90%. En estudios realizados con gemelos, se observó que, en los gemelos idénticos, si uno padecía este trastorno, el otro tenía entre el 36 y el 90% de probabilidad de tenerlo también, y en los gemelos no

idénticos, la probabilidad descendía a 0-30%. En hermanos de niños con TEA, el riesgo era de entre 2 y 8%, ascendiendo a 12-20% si se afectaban uno o dos de los dominios típicamente afectados (Sharma et al., 2018).

Entre los factores de riesgo ambientales implicados en el autismo se encuentran la prematuridad (< 33 semanas), bajo peso al nacer (< 2.5 kg), las complicaciones en el parto (principalmente las que derivan en hipoxia), la edad avanzada de los padres y la obesidad de la madre. Los partos muy seguidos, el uso de valproato o medicación psiquiátrica durante el embarazo y la diabetes mellitus gestacional también aumentan el riesgo de padecer autismo. Por otro lado, se ha establecido una relación directa entre autismo y el parto por cesárea, la rotura prematura de membranas, la baja puntuación en el test de APGAR o el uso de reproducción asistida, entre otras cosas (Lord et al., 2020).

Otros factores de riesgo observados son la historia familiar de trastornos psiquiátricos, la exposición fetal a insecticidas y la exposición materna a infecciones virales o bacterianas durante los dos primeros trimestres de embarazo, que promueve la activación del sistema inmune de la madre. Esta respuesta desencadenaría un aumento de citoquinas proinflamatorias y cambios en la expresión sináptica de proteínas y la conectividad sináptica, proceso implicado en la fisiopatología de la enfermedad (Sharma et al., 2018).

También se demostró que los síntomas aparecen con más frecuencia en pacientes con afectación genética, coincidiendo en ocasiones con otros diagnósticos genéticos como el síndrome de Down, de Rett, de Tourette o de X frágil. En estudios realizados en niños con aneuploidía de los cromosomas sexuales se vio un perfil de comportamiento que explica una mayor vulnerabilidad en el caso de los hombres. Los cromosomas X, 2, 3, 7, 15, 16, 17 y 22 juegan un papel importante en el desarrollo de TEA (Hodges et al., 2020).

1.3. Fisiopatología

A pesar de la escasa cantidad de estudios relacionados con la neuropatología, se ha demostrado que en el TEA existen alteraciones en la estructura y conectividad del cerebelo, en el sistema límbico y en la corteza cerebral de los lóbulos frontal y temporal, además de otras anomalías más leves. En otros estudios se ha observado que los niños con TEA presentan problemas en la formación de la capa cortical y la diferenciación neuronal, además de un crecimiento desproporcionado del cerebro. También se relacionan con este trastorno los defectos en las proteínas que intervienen en la sinapsis

neuronal o en el proceso de transcripción, así como en los mecanismos de neuroinflamación y neurotransmisión (Hodges et al., 2020).

1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico del TEA se debe tener en cuenta la historia de desarrollo completa, generalmente obtenida de los padres, y observar la interacción social del niño con el entorno (padres, profesores, compañeros de clase...). Los síntomas deben aparecer en edades tempranas, pero a veces no se manifiestan hasta el momento en el que las demandas sociales son mayores que las capacidades individuales. En la **tabla 1** se muestran los criterios diagnósticos del DSM-V (Hodges et al., 2020).

Tabla 1: Criterios diagnósticos del Trastorno del Espectro Autista (DSM V)

Déficits persistentes en la comunicación y la interacción social en múltiples contextos:
Déficits en la reciprocidad socioemocional: aproximaciones sociales anómalas, problemas para seguir una conversación, reducido intercambio de intereses, emociones o afecto y fracaso para iniciar o responder a interacciones sociales.
Déficits en comportamientos de comunicación no verbal usados en la interacción social: ausencia o contacto visual anómalo, dificultades en la comprensión y uso de gestos y falta de expresión facial y corporal.
Déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones: dificultad para ajustar la conducta a contextos sociales, compartir juegos y hacer amigos.
Patrones de conducta, intereses y actividades restringidos y repetitivos (al menos dos):
Movimientos motores estereotipados o repetitivos, manipulación de objetos y discurso repetitivo.
Rutinas o patrones de conducta ritualizados con malestar ante cualquier cambio.
Intereses fijos y obsesivos que resultan anómalos por su intensidad o enfoque.
Hiper o hiporreactividad ante estímulos sensoriales.

Fuente: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición.

En el DSM-IV se incluyeron cinco trastornos generalizados del desarrollo: trastorno autista, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil, el síndrome de Rett y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (PDD-NOS por sus siglas en inglés). Según sus criterios diagnósticos, estos pacientes mostrarían alteraciones en tres dominios: comunicación, interacción social y comportamientos repetitivos y restrictivos. Sin embargo, los síntomas varían entre los diferentes trastornos, por ejemplo, en el síndrome de Asperger no se aprecian grandes dificultades en el lenguaje, mientras que en el PDD-NOS se pueden dar problemas importantes en el habla (Sharma et al., 2018).

Las variaciones en la forma de manifestarse cada trastorno y las diferencias entre ellos dificultaron la distinción, por eso se creó el concepto de “espectro” en el DSM-V ya que se combinaron los diagnósticos de trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y PDD-NOS. No se incluyó el síndrome de Rett en el TEA porque se consideró un trastorno neurológico distinto. Además, se creó el Trastorno de Comunicación Social (TCS) para aquellos niños con problemas en la comunicación que no presenten conductas repetitivas y restringidas (Hodges et al., 2020).

1.5. Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento que consiga modificar el curso de la enfermedad. Todas las opciones existentes se utilizan para paliar los síntomas asociados con este trastorno. Entre los medicamentos utilizados en el autismo se encuentran la risperidona y el aripiprazol para tratar la agitación e irritabilidad, aunque los efectos adversos que presentan (sedación, ganancia de peso y alteraciones en el movimiento) limitan su uso. Para otros trastornos coexistentes como el TDAH se ha demostrado la eficacia de fármacos como el metilfenidato, la atomoxetina y la guanfacina. En el caso del tratamiento de ansiedad y depresión, no se ha demostrado la eficacia de la fluoxetina o el citalopram, utilizados normalmente en la población general (Lord et al., 2020).

Por otro lado, se encuentran las terapias complementarias, clasificadas en dos grupos: prácticas centradas en el eje mente-cuerpo y productos naturales. Algunos ejemplos son musicoterapia, yoga, acupuntura, terapia cognitivo-conductual, fitoterapia o el uso de suplementos nutricionales. Algo que está generando mucho interés en los últimos años es la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga en

trastornos del sistema nervioso por sus efectos en la neurotransmisión, estrés oxidativo, inflamación e inmunidad, aunque aún no se han demostrado resultados significativos en el autismo (Sharma et al., 2018).

Debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad y a la ausencia de un tratamiento que consiga curarla, se considera necesario realizar una revisión de la literatura científica para conocer más acerca de este tema. Se requiere más investigación al respecto que consiga resolver las numerosas dudas que existen hoy en día acerca del abordaje de esta enfermedad para así aumentar la calidad de vida de estos pacientes.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue analizar los efectos de la toma de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga (DHA y EPA) en niños con trastorno del espectro autista.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Determinar cómo afecta la suplementación con omega 3 en los síntomas centrales del autismo.
- Valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con omega 3 en niños autistas.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio.

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica existente durante los meses de febrero y marzo de 2021 para probar si la suplementación con ácidos grasos omega 3 tiene efectos positivos en niños con trastorno del espectro autista.

3.2. Pregunta de investigación.

Para llevar a cabo esta revisión, se tuvo que formular previamente la siguiente pregunta de investigación: ¿La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga mejora los síntomas del trastorno del espectro autista en la población infantil? De acuerdo con el formato PIO, quedaría estructurada como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Pregunta de investigación.

PACIENTE	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Niños con trastorno del espectro autista.	Suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga.	Mejora los síntomas de la enfermedad.

3.3. Estrategia de búsqueda y bases de datos consultadas.

La búsqueda bibliográfica se realizó en tres bases de datos:

- Pubmed

Se utilizaron los términos MeSH “Autism Spectrum Disorder”, “omega 3 fatty acids” y “children”, además de buscar en título y resumen los términos “autism”, “omega 3” y “children”, combinados con el operador booleano “AND” y “OR”, quedando el algoritmo de búsqueda de la siguiente forma:

```
((children[MeSH Terms]) OR (children[Title/Abstract])) AND ((autism spectrum disorder[MeSH Terms]) OR (autism[Title/Abstract])) AND ((omega 3 fatty acids[MeSH Terms]) OR (omega 3[Title/Abstract]))
```

Se aplicó el filtro de estudios clínicos y se escogieron todos los artículos publicados hasta la fecha. Se obtuvieron 21 artículos de los cuales se seleccionaron 15 tras una lectura inicial de título y resumen, y posteriormente 9 al leer el texto completo.

- Cochrane

En esta base de datos se buscaron los términos “autism spectrum disorder”, “omega 3 fatty acids” y “children” en título, resumen y palabras clave. Al añadir el filtro de año de publicación entre 2011 y 2021, el total de artículos quedó reducido a 22. Tras la lectura de título y resumen se seleccionaron 19 artículos, pero cuando se descartaron todos los repetidos en la base de datos Pubmed y los que aún no tenían resultados publicados/revisados, el total de artículos relevantes para esta revisión quedó reducido a un artículo.

- Science direct

Igual que en la anterior, se buscaron en título, resumen y palabras clave los términos “autism spectrum disorder”, “omega 3 fatty acids” y “children”. Se filtraron los artículos de investigación, obteniendo finalmente 11 artículos.

Se realizó una segunda búsqueda, esta vez utilizando los términos “autism”, “children” y “fatty acids supplement”, de la cual resultaron 13 artículos tras filtrar los publicados entre 2011 y 2021. En ninguna de las dos búsquedas se encontraron artículos relevantes para esta investigación, a excepción de los repetidos con las otras bases de datos.

3.4. Criterios de selección de artículos.

Los criterios de inclusión establecidos fueron los siguientes:

- Artículos en inglés o español.
- Estudios originales (ensayos clínicos, estudios piloto, estudios descriptivos...)
- Muestra formada por pacientes de edad comprendida entre 0 y 18 años.
- Artículos cuya intervención consistiera en aplicar suplementos de ácidos grasos omega 3.
- Antigüedad inferior a 10 años.

En cuanto a criterios de exclusión, se descartaron:

- Artículos que no estuvieran relacionados con el trastorno del espectro autista.
- Artículos que no usaran suplementación de omega 3.
- Artículos que tuvieran adultos en la muestra de estudio.
- Artículos en los que el grupo control tomara algún tipo de aceite con omega 3 entre sus componentes.
- Revisiones bibliográficas, sistemáticas y/o metaanálisis.
- Estudios con dudoso rigor científico.

3.5. Procedimiento.

Para evaluar la calidad de estos y hacer la selección final, se realizó una lectura crítica a través de las plantillas establecidas según la metodología CASPe (*Critical Appraisal Skill Programme* en español). Se centra en tres preguntas generales: ¿Es válido el estudio? ¿Cuáles son los resultados? ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

Las preguntas del primer grupo son de eliminación, de manera que si la respuesta es negativa se descarta ese artículo. Las preguntas del segundo apartado sirven para evaluar los resultados de la investigación y las últimas se usan para analizar si esos resultados son extrapolables a la población de nuestro entorno (Cabello, 2005).

4. RESULTADOS

Al realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos utilizadas, se obtuvieron un total de 67 artículos, de los cuales se descartaron 23 tras la lectura de título y resumen siguiendo los criterios de selección. Finalmente, tras la lectura completa de los artículos y la eliminación de aquellos que se encontraban duplicados en distintas bases de datos, se escogieron 10 para la realización de esta revisión (Figura 1).

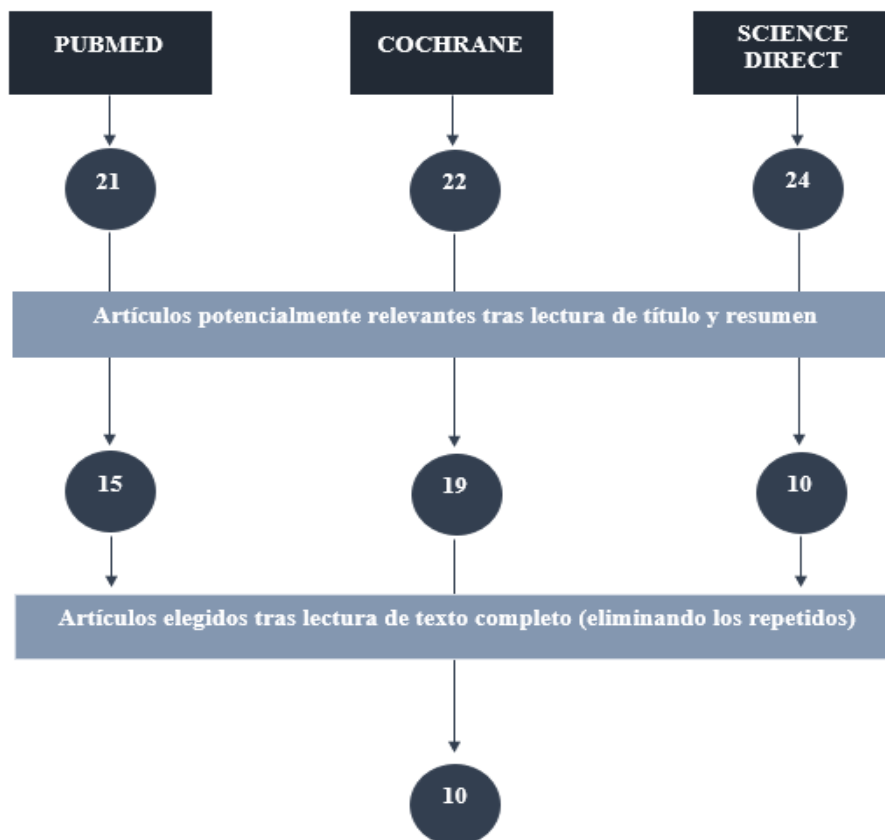


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículo.

De los artículos seleccionados, seis de ellos son ensayos clínicos controlados aleatorios doble ciego (Voigt et al., 2014; Mankad et al., 2015; Parellada et al., 2017; Mazahery et al., 2019, 2020), otros dos son estudios piloto (Bent et al., 2011; Ooi et al., 2015) y el resto ensayos clínicos controlados aleatorios triple ciego (Bent et al., 2014; Boone et al., 2020).

El tamaño de la muestra osciló entre 25 (Bent et al., 2011) y 314 niños (Boone et al., 2020) y la duración media de la intervención varió desde 6 semanas (Bent et al., 2014) hasta 12 meses (Mazahery et al., 2019, 2020). Esta consistió en proporcionar un suplemento de EPA y DHA (dos tipos de ácidos grasos omega 3), aunque en varios artículos usaron también otros suplementos como vitamina D (Mazahery et al., 2019, 2020) o combinaron omega 3 con otras sustancias como ácido araquidónico (Boone et al., 2020) o aceite de girasol (Voigt et al., 2014). En el caso de Ooi et al. (2015), el grupo intervención tomó Efamol® Efalex que contiene DHA, EPA, ácido araquidónico, ácido gamma linolénico, aceite de tomillo y vitamina E. También tomó vitamina E el grupo intervención del estudio de Parellada et al., (2017).

En cuanto al Grupo Control, se usaron diferentes tipos de aceites con características similares al que tomaba el grupo intervención como son aceite de cártamo (Bent et al., 2011, 2014), aceite de maíz (Boone et al., 2020), aceite de parafina (Parellada et al., 2017), aceite de oliva (Mankad et al., 2015) o aceite de maíz junto con aceite de soja que, aunque contiene omega 3, es una proporción insignificante (Voigt et al., 2014) (Tabla 3).

Tabla 3: Características generales de los artículos incluidos.

AUTORES	DISEÑO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	EDAD	INTERVENCIÓN (DOSIS DIARIA)	VARIABLES Y HERRAMIENTAS DE MEDIDA	RESULTADOS
Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Jones, et al., (2019)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N = 73 GI 1 (n=19) GI 2 (n=23) GI 3 (n=15) GC (n=16)	2,5-10 años (M=5,3)	GI 1: 2000 UI vitamina D3. GI 2: 722 mg DHA. GI 3: Ambos. GC: Placebo.	- Variación en los síntomas del TEA: ABC. - Niveles séricos de vitamina D y omega 3.	Comparado con el GC, hubo una disminución del nivel de irritabilidad en el GI 1 (p=0,01) y GI 2 (p=0,001). La hiperactividad mejoró significativamente en el GI 1 (p=0,047). En GI 2 se observó una reducción del letargo (p=0,02). Los niveles de vitamina D aumentaron en el GI 1 y 3 (p=0,001) y los de omega 3 aumentaron en los GI 2 y 3 (p=0,001).
Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Tsang, et al., (2019)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N =73 GI 1 (n=19) GI 2 (n=23) GI 3 (n=15) GC (n=16)	2,5-10 años (M=5,3)	GI 1: 2000 UI vitamina D3. GI 2: 722 mg DHA. GI 3: Ambos. GC: Placebo.	- Interacción social: SRS-2. - Procesamiento sensorial: SPM.	La proporción de autismo severo aumentó un 6% más en el GC (p=0,02) comparado con los grupos intervención en los que disminuyó. En la evaluación de la respuesta social, solo se observó un efecto

						significativo en la conciencia social en los GC 2 y 3 (p=0,03).
Mazahery et al., (2020)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N = 67 GI 1 (n=15) GI 2 (n=21) GI 3 (n=15) GC (n=16)	2,5-10 años (M=5,3)	GI 1: 2000 UI vitamina D3. GI 2: 722 mg DHA. GI 3: Ambos. GC: Placebo.	- Interacción social: SRS-2. - IL-1β sérica basal.	Al incluir a todos los niños en el análisis, se observó una mejora en la conciencia social en los GI 2 y 3 (p=0,01). Cuando solo se incluyeron los que tenían los indicadores de inflamación elevados, se apreciaron mejoras en la puntuación total de la escala SRS (P=0,01) y en la comunicación social (P=0,03) en el GI 2, así como mejoras en la conciencia social en los grupos 1 (p=0,01), 2 (p=0,003) y 3 (p=0,01).
Bent et al., (2011)	Ensayo clínico piloto controlado aleatorio.	N = 25 GI (n=13) GC (n=12)	3-8 años (M=6)	GI: 700 mg EPA y 460 mg DHA. GC: Placebo.	- Comunicación: PPVT y EVT. - Interacción social: SRS. - Conducta: ABC, BASC y CGI-I. - Niveles séricos de citocinas y omega 3.	No hubo cambios significativos en el comportamiento. Los niveles de omega 3 aumentaron en el GI y disminuyeron en el GC (p=0,01). De todas las citocinas medidas, solo la TNFα mostró un aumento significativo en el GI y una disminución en el GC (p=0,023).

Boone et al., (2020)	Ensayo clínico controlado aleatorio triple ciego.	N = 314 GI (n=161) GC (n=153)	10-16 meses (M=15,7)	GI: 200 mg DHA y 200 mg ácido araquidónico. GC: Placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - Cantidad ingerida de diferentes pescados y mariscos en un mes: FFQ. - Evaluación social y emocional: BITSEA. - Diferencia entre TEA y otros trastornos del desarrollo, incluidos aquellos relacionados con la prematuridad: PDDST-II. 	No hubo cambios estadísticamente significativos.
Ooi et al., (2015)	Estudio piloto abierto.	N = 41 (Grupo único)	7-18 años (M=11,6)	30 ml Efamol® Efalex: 840 mg DHA, 192 mg EPA, 66 mg de AA, 144 mg de ácido gamma linolénico, 3 mg de aceite de tomillo y 60 mg de vitamina E.	<ul style="list-style-type: none"> - Interacción social: SRS-P. - Síntomas del TEA: CBCL. - Niveles séricos de omega 3. 	Se apreciaron cambios significativos en todos los ítems de la escala SRS-P ($p < 0,01$), con un valor de p en la puntuación total de 0,0001. Los padres también refirieron mejoras en problemas sociales ($p = 0,02$) y problemas de atención ($p = 0,03$).

						Los porcentajes de DHA, EPA y AA aumentaron tras las 12 semanas de suplementación (p<0.001).
Bent et al., (2014)	Ensayo clínico controlado aleatorio triple ciego.	N = 57 GI (n=29) GC (n=28)	5-8 años (M=7,2)	GI: 700 mg EPA y 460 mg DHA. GC: Placebo.	Cambios en la conducta: ABC, SRS y CGI-I.	En el GI se observaron mejoras estadísticamente significativas en las subescalas de estereotipia (p=0,05) y letargo (p=0,01).
Parellada et al., (2017)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N = 68 GI (n=33) GC (n=35)	5-17 años (M=9,72)	GI: -5-11 años: 577,5 mg EPA, 385 mg DHA y 1,6 mg de vitamina E, una vez al día. -12-17 años: 693 mg EPA, 462 mg DHA y 2 mg de vitamina E, tres veces al día. GC: Placebo. Tras 8 semanas de tratamiento, los grupos se invirtieron, de modo	- Proporción total de ácidos grasos omega 3 en la membrana de los eritrocitos. - Estado antioxidante plasmático. - Cambios en la conducta: SRS y CGI-I.	El tratamiento mejoró la relación omega 3/omega 6 en la membrana eritrocitaria en el GI después de la fase 1, con un aumento en la proporción de omega 3 (p<0,001). No hubo cambios significativos en el estado antioxidante. Se observaron cambios en la puntuación total de la escala SRS (p=0,023) y en las subescalas de comunicación (p=0,025) y motivación (p=0,004), así como una mejoría en la puntuación total de la escala CGI (p=0,013).

				que el que tomaba omega 3 pasó a placebo y viceversa.		
Voigt et al., (2014)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N = 48 GI: (n=24) GC: (n=24)	3-10 años (M=6,1)	GI: 200 mg DHA y 300 mg aceite de girasol. GC: placebo.	- Cambios en la conducta: ABC, CGI-I, CDI y BASC.	En cuanto a cambios en el GI referidos por los padres, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en habilidades sociales (p=0,04) y, referidos por maestros, en comunicación funcional (p=0,02).
Mankad et al., (2015)	Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego.	N = 37 GI: (n=18) GC: (n=19)	2-5 años (M=3,65)	GI: 750 mg de EPA y DHA (1.875 ml NutraSea HP/día) y, si lo toleraban, aumentaban hasta 3,5 ml al día. GC: Placebo.	- Cambios en la conducta: PDDBI, BASC-2, CGI-I y VABS-II. - Lenguaje: PLS-4.	Sólo se encontraron diferencias significativas en la exteriorización de problemas (p=0,02).

NOTA. GI: Grupo Intervención; GC: Grupo Control; AA: Ácido araquidónico; ABC: Aberrant Behavior Checklist; SRS-2: Social Responsiveness Scale, second edition; SPM: Sensory Processing Measure; IL-1 β : interleukin-1 beta; PPVT: Peabody Picture Vocabulary Test; EVT: Expressive Vocabulary Test; BASC: Behavioral Assessment System for Children; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement scale; FFQ: Food Frequency Questionnaire; BITSEA: Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment; PDDST-II: Pervasive Developmental Disorders Screening Test–II, Stage 2; CBCL: Child Behavior Checklist; CDI: Child Development Inventory; PDDBI: Pervasive Developmental Disorder-Behavioral Inventory; VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; PLS-4: Preschool Language Scale-4.

Todos los estudios presentes en este trabajo se centran en comprobar los cambios en los síntomas del TEA tras la suplementación con omega 3 utilizando diferentes escalas y cuestionarios, siendo las más repetidas la ABC, SRS y CGI. Una forma alternativa de hacerlo fue en el estudio de Mazahery et al. (2020), cuya variable a estudiar fue igualmente los cambios en los síntomas del TEA pero comparando la diferencia entre los pacientes que tenían los niveles de IL-1 β normales o elevados, comprobando de esta manera si el estado inflamatorio influye en el efecto de este tratamiento.

En general los resultados son positivos, aunque dos de los estudios no encontraron resultados estadísticamente significativos (Bent et al., 2011; Boone et al., 2020). Se hallaron mejoras en irritabilidad, hiperactividad y letargo ($p < 0,02$) (Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Jones, et al., 2019), así como una disminución en el porcentaje de casos de autismo severo (13% en GI 1, 26% en GI 2 y 14% en GI 3) y una mejora en la conciencia social (Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Tsang, et al., 2019). En el estudio posterior de Mazahery et al. (2020), también se detectó una mejora en conciencia social, comunicación social y en la puntuación total de la escala SRS ($p < 0,01$). Igualmente, los padres refirieron una mejora en la puntuación total de la escala SRS, además de otros problemas sociales y de atención ($p < 0,03$) en el caso de Ooi et al. (2015).

Se obtuvieron buenos resultados en la medición de estereotipia y letargo (Bent et al., 2014) y, de nuevo, mejoras en la puntuación total de la escala SRS, en comunicación, motivación y en la escala CGI, con significaciones estadísticas menores de 0,025 (Parellada et al., 2017). En el estudio de Voigt et al. (2014), los padres refirieron mejoras en habilidades sociales ($p = 0,02$) y los profesores, en comunicación funcional ($p = 0,04$). Mankad et al. (2015), a pesar de usar múltiples escalas, sólo encontraron mejoras en la exteriorización de problemas ($p = 0,02$).

Con respecto a la seguridad de la intervención, la medición de efectos adversos no demostró eventos graves en ninguno de los estudios. Se dieron casos de reacciones alérgicas en 6 niños manifestadas por erupción, granos en la cara o enrojecimiento de las orejas y también síntomas gastrointestinales, presentados en la misma proporción en todos los grupos intervención por lo que no se pueden relacionar con el tratamiento (Mazahery et al., 2019).

En el estudio piloto de Bent et al. (2011), cinco niños del grupo omega 3 informaron de la presencia de efectos adversos: dos de ellos presentaban erupción, otro infección respiratoria, otro sangrado por la nariz y el último, un incremento de los síntomas gastrointestinales. En el GC, aumentó la hiperactividad en tres niños y en otro el comportamiento autoestimulador (estereotipias). Posteriormente, se notificaron dos casos de vómitos, uno de virus gastrointestinal, dos infecciones de la vía aérea, en otros dos aumentó la irritabilidad y en otro la estereotipia, otro niño presentó epistaxis y otro tuvo erupción (Bent et al., 2014).

El único efecto adverso que se dio en el estudio de Parellada et al. (2017) fue un pequeño aumento en los niveles de colesterol total. También se informó por parte de los padres de un caso de cefalea, otro en el que aumentó la inquietud a los 3 meses pero no a los 6 y otro en el que se dio un nivel alto de agitación a los 6 meses en el GI (Voigt et al., 2014).

Donde más efectos adversos leves se observaron fue en el estudio de (Mankad et al., 2015) agrupados en trastornos neuropsiquiátricos, del sueño y gastrointestinales, alergias, alteraciones en la cara, trastornos urogenitales y musculoesqueléticos, pero no existe diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la probabilidad de asociación con el tratamiento. En el resto de los estudios, no se refieren efectos adversos relacionados con la intervención.

5. DISCUSIÓN

La evidencia disponible es limitada, sin embargo, en los estudios incluidos en esta revisión se ha observado que la suplementación con omega 3 mejora ciertos síntomas del TEA. Siguiendo la clasificación de los criterios diagnósticos del DSM V, se pueden agrupar por un lado las dificultades en la comunicación e interacción social y, por otro lado, los patrones de conducta.

En cuanto a los cambios observados en el primer grupo, varios artículos han hallado resultados positivos en conciencia social (Mazahery et al., 2020), comunicación social (Mazahery et al., 2020; Parellada et al., 2017; Voigt et al., 2014), problemas sociales y de atención (Ooi et al., 2015), motivación (Parellada et al., 2017), habilidades sociales (Voigt et al., 2014) y exteriorización de problemas (Mankad et al., 2015), aunque también se observaron mejoras en las puntuaciones totales de escalas como la SRS (Mazahery et al., 2020; Ooi et al., 2015; Parellada et al., 2017) o la CGI (Parellada et al., 2017).

Estos hallazgos fueron respaldados por Sathe et al. (2017), quien además de estudiar la eficacia de omega 3 en el autismo, investigó otras intervenciones dietéticas como suplementación con enzimas digestivas, dietas sin gluten o sin caseína. Aunque los datos no fueron suficientes para sacar conclusiones definitivas, podrían servir como guía para desarrollar terapias en niños con TEA. También se encuentran en consonancia con los estudios de Li et al. (2018) y de Agostoni et al. (2017), quien encontró además efectos positivos en interacción social, abstinencia social (ABC) y comunicación (SRS) en un ensayo controlado aleatorio de 16 semanas de duración que utilizó suplementos de DHA y ácido araquidónico como intervención, pero en este caso el rango de edad era de 6 a 28 años.

En la revisión de Chang & Su (2020), se incluyeron varios ensayos y metaanálisis que apoyan los beneficios mencionados. Sin embargo, uno de los metaanálisis encontró un empeoramiento en externalización y habilidades sociales en el grupo intervención. Este autor defiende el uso de omega 3 en pacientes con TEA, TDAH o TDM (Trastorno Depresivo Mayor), siempre con previa consulta a su médico y como complemento al tratamiento habitual, y nunca como sustituto de este. En cuanto a la seguridad de su uso, incluyó una revisión sistemática que comprobaba el riesgo de hemorragia por su potencial efecto antitrombótico, pero se comprobó que el riesgo era insignificante. Además, se cree que la susceptibilidad de los ácidos grasos omega 3 a sufrir oxidación puede llevar a intolerancia y toxicidad, pero la mayoría de los estudios que añadió a su revisión no han mostrado cambios en la oxidación.

En relación con los patrones de conducta, los niños que tomaron suplementos de omega 3 mejoraron aspectos como la irritabilidad e hiperactividad (Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Jones, et al., 2019), estereotipia (Bent et al., 2014) y letargo (Bent et al., 2014; Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Jones, et al., 2019). Estos resultados coinciden con los expuestos por Madore et al. (2016), cuya revisión contiene seis ensayos clínicos aleatorios donde utilizan suplementos de omega 3. Incluyó un ensayo donde el grupo intervención tomaba Efalex®, midiendo después los niveles sanguíneos de ácidos grasos y los cambios en el comportamiento con la escala CARS (Childhood Autism Rating Scale). De los 30 niños autistas que componían la muestra, 20 mostraron resultados estadísticamente significativos según CARS, y sus padres refirieron mejoras en contacto visual, concentración, habilidades motoras y desarrollo del lenguaje. Dos ensayos no

demonstraron resultados significativos, uno de ellos con adultos en su muestra. Según este autor, se debe tener en cuenta el estado inflamatorio y de la microbiota cuando se realicen futuros estudios con omega 3.

También se halló una disminución de la severidad del autismo en el grupo intervención del estudio de Mazahery, Conlon, Beck, Mugridge, Kruger, Stonehouse, Camargo, Meyer, Tsang, et al. (2019). Pistollato et al. (2020) incorporó a su trabajo un estudio aleatorizado en el que administraron suplementos de omega 3 y 6 a niños de entre 8 y 18 años de edad durante 12 semanas y se comprobó una disminución de los síntomas del TDAH, pasando de un porcentaje de respuesta del 26% al 47% de los sujetos. Estos resultados sirven para demostrar que también tiene efectos sobre otras enfermedades neurológicas.

La mayoría de los estudios tuvieron una duración inferior a seis meses y, según Agostoni et al. (2017), se necesita al menos cuatro meses para conseguir resultados a nivel cognitivo y seis meses para alcanzar cierta estabilidad. Chang & Su (2020) afirmó que la dosis adecuada se encuentra entre 750 y 2000 mg, combinando DHA y EPA, pero algunos estudios solo aplicaron DHA, por lo que se considera que estos han llegado a unas conclusiones que no se pueden considerar definitivas.

5.1. Limitaciones

De los diez ensayos incluidos en esta revisión, solo uno tiene una muestra superior a 300 niños, el resto no superan los 75, lo que se considera una muestra pequeña puesto que el grupo intervención queda reducido a la mitad. Otra diferencia es la edad media de los participantes, que va desde unos meses hasta 12 años, por eso los resultados no se pueden interpretar de la misma forma. En cuanto a la duración de la intervención, la mayoría no superan los 6 meses (periodo necesario para que comiencen a manifestarse los resultados a nivel cognitivo), así que los hallazgos no serían concluyentes. Por último, también hay diferencias entre las dosis administradas y las intervenciones añadidas a omega 3, como vitamina D o ácido araquidónico, además de que la gravedad de los síntomas no era la misma en todos los niños. Existe poca evidencia que demuestre la efectividad de esta intervención, por tanto, los datos obtenidos son insuficientes para obtener una conclusión definitiva.

5.2. Futuras líneas de investigación

Se considera necesario seguir investigando acerca de los efectos de los ácidos grasos omega 3 en los trastornos del neurodesarrollo ya que se ha demostrado su función en la estructura y función del cerebro. Para los próximos estudios, se recomienda utilizar muestras de mayor tamaño y prolongar la duración de la suplementación teniendo en cuenta que los efectos secundarios son leves y, por tanto, se considera segura.

6. CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio era revisar la literatura disponible para averiguar si la suplementación con ácidos grasos omega 3 tenía algún efecto positivo en la sintomatología de los niños con trastorno del espectro autista, así como estudiar la seguridad de su aplicación.

Se han encontrado resultados positivos en la mayoría de los ensayos incluidos en esta revisión, tanto a nivel de comunicación como de conducta, además de considerarse una intervención segura por sus leves efectos secundarios. Sin embargo, se deben interpretar estos resultados con cautela. Es necesario realizar investigaciones más amplias, con mayores muestras y dosis ajustadas a la edad y gravedad del trastorno.

Debido a la alta prevalencia de este trastorno y teniendo en cuenta que solo existen tratamientos destinados a disminuir la intensidad de los síntomas que lo caracterizan, cada vez son más las personas interesadas en utilizar terapias complementarias con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, potenciando de alguna manera el efecto del tratamiento farmacológico.

A pesar de las limitaciones encontradas, los hallazgos obtenidos podrían guiar una estrategia de intervención nutricional en pacientes con trastorno del espectro autista, así como para otros trastornos neurológicos como TDAH o esquizofrenia.

7. REFERENCIAS

Agostoni, C., Nobile, M., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Tesei, A., Turolo, S., Crippa, A., Mazzocchi, A., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2017). The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (12), 2608.

- Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Bostrom, A., & Hendren, R. L. (2011). A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 41*(5), 545–554.
- Bent, S., Hendren, R. L., Zandi, T., Law, K., Choi, J. E., Widjaja, F., Kalb, L., Nestle, J., & Law, P. (2014). Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 53*(6), 658–666.
- Boone, K. M., Parrott, A., Rausch, J., Yeates, K. O., Klebanoff, M. A., Turner, A. N., & Keim, A. (2020). Fatty acid supplementation and socioemotional outcomes: Secondary analysis of a randomized trial. *Pediatrics, 146*(4), e20200284.
- Cabello, J. B. (2005). PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe. 11 preguntas para entender un ensayo clínico. *Guías CASPe de Lectura Crítica de La Literatura Médica, I*, 5–8.
- Chang, J. P. C., & Su, K. P. (2020). Nutritional Neuroscience as Mainstream of Psychiatry: The Evidence-Based Treatment Guidelines for Using Omega-3 Fatty Acids as a New Treatment for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 18*(4), 469–483.
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics, 9* (Suppl 1), S55–S65.
- Li, Y. J., Li, Y. M., & Xiang, D. X. (2018). Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *European Journal of Nutrition, 57*(7), 2571–2582.
- Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, E. J. H., Jones, R. M., Pickles, A., State, M. W., Taylor, J. L., & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 6*(1), 5.
- Madore, C., Leyrolle, Q., Lacabanne, C., Benmamar-Badel, A., Joffre, C., Nadjar, A., & Layé, S. (2016). Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plasticity, 2016*, 3597209.

- Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T., Genore, L., Zaghoul, D., Iaboni, A., Marcon, P. M. A., & Anagnostou, E. (2015). A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*, *6*(1), 18.
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Meyer, B. J., Jones, B., & von Hurst, P. R. (2019). A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *187*, 9–16.
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Meyer, B. J., Tsang, B., Jones, B., & von Hurst, P. R. (2019). A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(5), 1778–1794.
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Meyer, B. J., Tsang, B., & von Hurst, P. R. (2020). Inflammation (IL-1 β) modifies the effect of vitamin d and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids on core symptoms of autism spectrum disorder—an exploratory pilot study. *Nutrients*, *12*(3), 661.
- Ooi, Y. P., Weng, S. J., Jang, L. Y., Low, L., Seah, J., Teo, S., Ang, R. P., Lim, C. G., Liew, A., Fung, D. S., & Sung, M. (2015). Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: Findings from an open-label pilot study in Singapore. *European Journal of Clinical Nutrition*, *69*(8), 969–971.
- Parellada, M., Llorente, C., Calvo, R., Gutierrez, S., Lázaro, L., Graell, M., Guisasola, M., Dorado, M. L., Boada, L., Romo, J., Dulin, E., Sanz, I., Arango, C., & Moreno, C. (2017). Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(12), 1319–1330.
- Pistollato, F., Forbes-Hernández, T. Y., Calderón Iglesias, R., Ruiz, R., Elexpuru

- Zabaleta, M., Cianciosi, D., Giampieri, F., & Battino, M. (2020). Pharmacological, non-pharmacological and stem cell therapies for the management of autism spectrum disorders: A focus on human studies. *Pharmacological Research*, *152*, 104579.
- Sathe, N., Andrews, J. C., McPheeters, M. L., & Warren, Z. E. (2017). Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: A systematic review. *Pediatrics*, *139*(6), e20170346.
- Sharma, S. R., Gonda, X., & Tarazi, F. I. (2018). Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology and Therapeutics*, *190*, 91–104.
- Voigt, R. G., Mellon, M. W., Katusic, S. K., Weaver, A. L., Matern, D., Mellon, B., Jensen, C. L., & Barbaresi, W. J. (2014). Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *58*(6), 715–722.