

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 23 - N°133 - AGOSTO DE 2023



psicofarmacología 133

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)
Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Editorial

Dr. Pablo Terrens

06 | La vulnerabilidad del prescriptor

Dr. Mauricio Toledo, Dra. María Penengo, Dr. Juan Pablo García, Dr. Ismael Olmos

10 | Ácidos grasos omega 3 y trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿una alternativa de tratamiento?

Dr. José Alberto Angemi, Dr. Carlos Casal

22 | Microglía microbiota, envejecimiento y enfermedad neurodegenerativa

Prof. Dra. Alicia Kabanchik

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Es el sustrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.
Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.
Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).
Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela
Alvino Sebastián A.
Allegro Fabián
Allegro Luis
Antúnez Paula
Blake Andy
Bondolfi Edith
Brío María Cristina
Campos Cervera Harry
Cohen Diego
Capellino Romina
D'Alessio Luciana
Derito María N.
Fadel Daniel
Finvarb Gustavo
Genaro Ana M.
Gómez Fernando M.
Mazzoglio y Nabar Martin J.
Forcada Pedro
Groisman Rafael
Hansen Federica
Heinze M Gerhard
Jufe Gabriela
Kabanchik Alicia
López Costa Juan J.
Marchand Néstor
Medina, Jorge
Moncaut Mariana
Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra
Muñoz Santiago
Raspall Lucas
Sánchez Toranzo Adriana
Sarasola, Diego
Sayús, Alejandro
Serfaty Edith
Serra Héctor Alejandro
Serrani Daniel
Tamosiunas Gustavo
Tenconi Juan Cristóbal
Vicario Augusto
Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar
ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.
Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

Apasionado por la búsqueda de la verdad

Luis Zieher nos dejó hace algunos días.

En su despedida nos encontramos con muchas personas que a lo largo de vida lo acompañaron como colaboradores, alumnos, discípulos, amigos. Todos, con mucho pesar por su partida, recordaron grandes anécdotas con “el Profe”, como se lo seguía llamando.

En cada historia se lo veía reflejado al Profe Zieher en su obra, en su vida, en su esencia.

En cada relato quedaba plasmado su amor por los alumnos, por sus ayudantes, sus colaboradores de la cátedra. Ese amor por la Primera Cátedra de Farmacología, por la Facultad de Medicina. Ese mismo amor, pertenencia y compromiso que tenía por la Maestría de Favaloro, por el Comité Independiente de Ética, por esas inolvidables Jornadas de Neurociencia y Psicofarmacología, y por su Revista de *Psicofarmacología* que corregía y revisaba hasta hace muy poco.

Amaba lo que hacía.

Conocía perfectamente a todos los que trabajaban en cada uno de esos lugares, sin importar la tarea que desempeñaran. Siempre había un momento para hablar de eso. Se preocupaba si alguien transitaba una dificultad. Estaba atento y ayudaba con un consejo de la vida o concretamente.

También era muy exigente con cada uno. Un poco de esa exigencia que él mismo se imponía.

En cada anécdota contada estaba presente la pasión del Profe por la ciencia, por el conocimiento, por el camino de la búsqueda de la verdad. Confesaba que le era mucho más divertido leer sobre Neurociencias que cualquier otra materia. Que no había aventura más grande que las ciencias.

Siempre mantuvo como faro esa búsqueda de la verdad. Con mucho entusiasmo anoticiaba cuando un concepto se cambiaba. Siempre a la búsqueda de nuevas verdades que nos compartía no sin antes examinarlas y cuestionarlas, con esa pasión que había aprendido de sus Maestros como Eduardo De Robertis, y que supo transmitir a sus becarios.

En cada historia está su pasión por enseñar, por transmitir, porque detrás de la farmacocinética y la farmacodinamia y de los receptores estaba la necesidad de dar respuesta al sufrimiento de los pacientes y de la sociedad.

En su generosidad, en su enseñanza, en su pasión, en su ética, en su amor a la verdad y a la libertad, tuvimos el privilegio de conocerlo. Zieher fue una de esas personas de las que aprendimos cosas tan importantes que nos acompañarán siempre.

Enseñanzas que sus alumnas y alumnos, sin duda, transmitirán en las aulas, en la investigación, en la escritura, en la vida.

Pablo Terrens

Director Editorial Sciens

*Agradecido a la vida por haber
compartido tantos momentos
con Luis María Zieher*

A portrait of an elderly man with short, light-colored hair, smiling slightly. He is wearing a dark blue or black V-neck shirt. A blue lanyard with white text is around his neck, and a white identification badge hangs from it. The background is a warm, yellowish-gold color with vertical stripes.

Luis María Zieher

Nuestro eterno agradecimiento al Profesor Luis María Zieher por enseñarnos con pasión y ética a múltiples generaciones de médicos argentinos. Pionero en el campo de la neurociencia en América Latina, deja un legado invaluable en la comunidad médica y científica. Lamentamos profundamente su fallecimiento y honramos su memoria como un incansable defensor de la educación en el uso racional de la farmacología para el mayor beneficio de los pacientes.

Dr. Mauricio Toledo¹, Dra. María Penengo¹, Dr. Juan Pablo García¹, Dr. Ismael Olmos²

Fecha de recepción: 4 de noviembre de 2022
Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2022

1. Profesores asociados. Área de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad CLAEH. Punta del Este, Uruguay.

2. Doctor en Química. Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

La vulnerabilidad del prescriptor

Resumen

Desde una perspectiva farmacológica, se destacan varios factores que inciden en los hábitos prescriptivos, estos van desde los farmacocinéticos y farmacodinámicos hasta los económicos, sociológicos y subjetivos de los prescriptores. El objetivo del presente artículo es destacar algunos entramados que hacen a los hábitos prescriptivos. Consideramos relevante esta mirada contextualizada en la Ley de Salud Mental 19.529, ya que de alguna manera como prescriptores, somos sujetos vulnerables. Nos preguntamos ¿Seremos capaces de ser menos vulnerables?

Palabras clave

Psicofarmacología – Hábitos prescriptivos – Uso racional medicamentos.

Toledo M, Penengo M, Olmos I, García JP. "La vulnerabilidad del prescriptor". *Psicofarmacología* 2023;133:6-9.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La farmacología es una disciplina que se ha desarrollado esencialmente a lo largo del siglo XX y podríamos decir que este desarrollo aún continúa. Algunos hitos de esta disciplina, como, por ejemplo, la teoría receptoral, permitieron conceptualizar la farmacodinamia; a su vez el concepto de farmacocinética ha permitido entender las dinámicas de la absorción, distribución, metabolización y excreción de los fármacos. Sin

embargo, la farmacología no es una disciplina que implique solo a la farmacodinamia y la farmacocinética.

Como ya lo consideraban Goodman y Gilman (1) en la década del cuarenta del siglo pasado, la farmacología es una disciplina amplia. Actualmente podemos pensarla como una disciplina híbrida y sistémica. Híbrida en el sentido de que se nutre de muchas otras disciplinas que van desde lo físico,

químico y biológico hasta lo epidemiológico y social. Sistémica en el sentido de pertenecer a otros sistemas interdependientes que se relacionan con ella, tal como lo destaca Mario Bunge en su libro *"Filosofía para médicos"* (2), es decir, *"las cosas son sistemas o constituyentes de sistemas, los sistemas se agrupan en niveles de organización y un sistema está ubicado en el nivel inmediatamente superior al que ocupan sus componentes"*.

Un mundo farmacológicamente imperfecto

Etimológicamente, el término fármaco deriva del griego *pharmakon*. El *pharmakon* es tanto remedio como tóxico (3). Desde el origen mismo del término fármaco, éste induce a considerar los antagonismos o clarooscuros que hacen al concepto en sí mismo. A su vez, por más elegantes que sean los modelos explicativos básicos de la farmacocinética y la farmacodinamia, la variabilidad intra e interindividual generan amplios abanicos de heterogeneidad en las respuestas farmacológicas. Los individuos varían en la magnitud de su respuesta a la misma concentración de un mismo fármaco, y una persona determinada no siempre responde de la misma manera. La respuesta al fármaco puede cambiar debido a la enfermedad, la edad o la administración previa de otro fármaco. Los receptores son dinámicos, y sus concentraciones y funciones pueden estar reguladas al alza o a la baja por factores endógenos y exógenos.

Como clínicos debemos poder interpretar la evidencia, para lo cual requerimos evaluar los resultados de los Ensayos Clínicos Controlados (ECC) y pensar cómo transferir esa evidencia a nuestra población asistencial. Ciertamente esto no es fácil, ya que la génesis de la evidencia tiene sus propios límites. Los ECC no son todos iguales. Esencialmente, destacan 2 grandes tipos: los ensayos explicativos y los pragmáticos. Los primeros son estudios que debido a su diseño tienen como fortaleza una elevada validez interna y son los que habitualmente predominan en la fase III del desarrollo de fármacos. Los estudios pragmáticos son realizados en las condiciones de la práctica clínica diaria. Su fortaleza es, por lo tanto, su validez externa, es decir, que sus datos pueden ser extrapolables a la población de la práctica cotidiana (4).

A su vez, en psicofarmacología, más allá de la mencionada variabilidad intra e interindividual en la respuesta, que impide anticiparla antes de realizar un ensayo terapéutico, existe un hiato epistemológico entre el mecanismo de acción de los psicofármacos y la respuesta clínica valorada en base a escalas clínicas, lo cual confiere aún más complejidad. En función de lo antes expuesto, podríamos afirmar que habitamos un mundo farmacológico que es *farmacológicamente imperfecto*. Diversas variables inciden tanto en el uso como en la respuesta o la accesibilidad a los fármacos o medicamentos. De alguna manera, navegamos entre la impredecibilidad de la respuesta

y los claroscuros de la génesis de la evidencia. A lo anterior, también puede sumársele la situación de *vulnerabilidad* en la que se encuentra el médico prescriptor, tal como desarrollaremos más adelante.

Para intentar dar cierto orden a ese mundo farmacológicamente imperfecto, la OMS, en 1985, desarrolló el concepto de Uso Racional de Medicamentos: "Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad" (5). Atendiendo el devenir farmacológico de las últimas décadas, donde la sobreutilización de medicamentos ha ido incrementándose, nos preguntamos si este concepto no sería *¿el porvenir de una ilusión?* Desde nuestra perspectiva, consideramos que no hay posibilidad de un uso racional de medicamentos, ya que muchas de nuestras decisiones como prescriptores no están ancladas en la *res cogitans*. Esas decisiones devienen de nuestra subjetividad como individuos, en una trama compleja de interrelaciones que implican a la génesis de la evidencia, los intereses comerciales, la estructura de asistencia sanitaria y la demanda de medicamentos por parte de la sociedad, entre otras. Todo ello incide en nuestros hábitos prescriptivos y nos hace vulnerables como prescriptores.

La vulnerabilidad del prescriptor

Como se mencionó antes, el médico prescriptor está sujeto a tramas que lo afectan en su toma de decisiones. La decisión de prescribir es un proceso complejo que involucra una serie de factores, cuyos determinantes son multifactoriales. Los médicos pueden adoptar varias estrategias al tomar decisiones de prescripción. A pesar de que se han formulado diversas hipótesis acerca de lo que incide en la toma de decisiones de los médicos, ninguna de las teorías puede explicar por sí sola el comportamiento de prescripción de éstos (6). Entre ellas, algunos autores plantean que ciertos factores emocionales inciden en los hábitos prescriptivos (7, 8, 9) y que nuestras conductas prescriptivas pueden estar sujetas a emociones positivas o negativas, condicionadas o no por campañas de marketing (7) tales como las que pone en juego la industria farmacéutica.

Un trabajo realizado en 2004 por K. Henriksen y E. Holme Hansen (10) destaca cómo diferentes estados anímicos identificados por los propios prescriptores inciden en la conducta prescriptiva. Por ejemplo, en dicho trabajo se postula que el conflicto entre ideales humanos y científicos incide negativamente a nivel emocional, afectando el proceso prescriptivo.

En otro estudio, realizado en 2011 por T. Kushnir y col. (11), se observa el impacto de los estados anímicos en varios comportamientos que se dan en el marco de la relación médico-paciente. De los resultados destaca que el estado de

ánimo negativo del médico disminuye el intercambio verbal y aumenta los comportamientos prescriptivos y de derivación a otras especialidades. A su vez, un estado de ánimo positivo incrementa el intercambio y disminuye el comportamiento prescriptivo. El *burnout* intensifica los efectos de los estados de ánimo, principalmente los negativos. Por lo tanto, el comportamiento médico puede verse afectado por estados de ánimo transitorios, así como por factores afectivos más duraderos, intensificados por el *burnout* y con impacto en la conducta prescriptiva. No debemos olvidar que el acto prescriptivo puede ser considerado como un acto de responsabilidad compartido que se ejerce con el sujeto que consulta y en algún sentido con la sociedad toda. Con el sujeto, por un lado, atendiendo a lo particular y único de sus circunstancias. Con la sociedad, por otro, porque todo acto prescriptivo posee un componente ético y de compromiso social que excede lo personal. Todo aquel que haya prescripto, sabe que este acto no está desprovisto de presiones diversas ni de componentes emocionales, que operan independientemente de que uno los sepa o los ignore.

Las variables que inciden en los hábitos prescriptivos son relevantes, tienen incidencia tanto en la potencial sobreutilización como en la *infrautilización* de medicamentos y evidentemente impactan a nivel sanitario y económico. A nivel sanitario, esto se refleja en el desbalance de la relación beneficio-riesgo, que se torna inadecuada. A nivel económico, el costo innecesario de la sobreutilización como el de la *infrautilización* se traducen en ineficiencias del sistema.

La influencia de la industria farmacéutica en la prescripción de medicamentos es una variable clave en la toma de decisiones médicas. La literatura científica documenta una relación significativa entre la promoción de medicamentos por parte de dicha industria y las decisiones de prescripción de los médicos, evidenciando cómo la información proporcionada por ésta a menudo resalta los beneficios y minimiza los riesgos de los productos recién lanzados al mercado (12, 13). Esta estrategia de promoción directa a los prescriptores se convierte en la principal (y a menudo única) fuente de información para los médicos, lo que subraya la necesidad de tomar medidas para minimizar su impacto en la toma de decisiones clínicas.

Entendemos que, para encarar un uso racional de los medicamentos y en particular de los psicofármacos (si es posible hablar de uso racional) se requiere un abordaje integral y que se comiencen a considerar de algún modo los vectores emocionales que se expresan en el campo antropológico de nuestro trabajo. La evaluación del balance beneficio-riesgo-coste de nuestros hábitos prescriptivos debe hacerse en consonancia con la realidad asistencial. Para ello, deben articularse tres niveles, mutuamente interdependientes: la toma de decisiones de las instituciones, la conducta de los técnicos y las preferencias de los usuarios.

A nivel institucional, implica mantener una política transparente de selección de medicamentos, bajo los criterios de eficacia/efectividad, seguridad, conveniencia y costo, que fortalezca y se articule con la conducta de los técnicos. Parafraseando al farmacólogo catalán J.R. Laporte, “*la selección de medicamentos no es un ejercicio de austeridad, sino de inteligencia clínica*”. La selección de medicamentos debería ser, idealmente, un proceso continuo de carácter multidisciplinario y participativo, a desarrollarse bajo los pilares descritos por el uso racional. Para lograr una selección adecuada de medicamentos, resulta crucial que las instituciones fortalezcan el papel de los Comités de Farmacia y Terapéutica, que, como entidades multidisciplinarias, pueden realizar una evaluación crítica y basada en evidencia de los medicamentos disponibles, así como monitorear su uso y promover una práctica de prescripción más racional y eficiente. Consideramos que esto está en sintonía con los principios rectores de la Ley de Salud Mental 19.529, que en su artículo 3 establece que deben atenderse: *D) La cobertura universal, la accesibilidad y la sustentabilidad de los servicios. E) La equidad, continuidad y oportunidad de las prestaciones* (14).

A nivel técnico, una adecuada selección se puede ver empañada por una posterior prescripción irracional, debido a la injerencia de los múltiples determinantes que condicionan los hábitos prescriptivos. Los hábitos prescriptivos deben ser acordes a guías clínicas y favorecer un adecuado cumplimiento terapéutico, en un contexto de atención clínica que garantice la buena relación médico-paciente. En este sentido creemos que es fundamental iniciar una discusión sobre la necesidad de que todos los prescriptores de las instituciones declaren de manera explícita sus posibles conflictos de interés, con el fin de promover una práctica médica más transparente y ética. Por otra parte, la formación continua de los médicos prescriptores es crucial para garantizar una práctica clínica actualizada y segura. Por esa razón es necesario fomentar jornadas de formación independientes que promuevan el uso racional de los medicamentos. Consideramos que esto está en sintonía con el artículo 6 de la Ley de Salud Mental 19.529, que en lo referente a los derechos establece: *D) Recibir atención sanitaria y social integral y humanizada, basada en fundamentos científicos ajustados a principios éticos. E) Ser tratada con la alternativa terapéutica indicada para su situación, que menos restrinja sus derechos y libertades, promoviendo la integración familiar, laboral y comunitaria* (14).

La perspectiva de los usuarios del sistema de salud siempre debe ser considerada. Éstos, cada vez más, exigen su legítimo derecho a participar en las decisiones terapéuticas al respecto de su tratamiento farmacológico. Esto, que ha sido conceptualizado como la participación del paciente en la toma de decisiones compartidas, es sumamente relevante tenerlo en cuenta en nuestra práctica clínica. La prescripción debe

ser contextualizada bajo la mirada de la toma de decisiones compartidas médico-paciente. Consideramos que esto está en sintonía con los artículos 3 y 6 de la Ley de Salud Mental 19.529, que en lo relativo a los principios generales y derechos establece: *Artículo 3 principios generales: F) La calidad integral del proceso asistencial con enfoque interdisciplinario, que, de acuerdo a normas técnicas y protocolos de atención, respete los principios de la bioética y los derechos humanos de las personas usuarias de los servicios de salud. I) La po-*

sibilidad de autodeterminarse y la ausencia de riesgo para la persona y para terceros (14).

Cómo prescriptores atravesados por una trama compleja que determina nuestros actos, si pretendemos hacer un uso prudente, responsable o en última instancia intentar la racionalidad, consideramos necesario pensar en los aspectos que inciden en nuestra prescripción. ¿Bajo qué paradigma de atención fomentaremos el uso de los medicamentos y los psicofármacos en particular? ¿Seremos capaces de ser menos vulnerables?

Bibliografía

- 1. Goodman LS & Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. New York [1941] 1383 p.
- 2. Bunge M. Filosofía para médicos. Barcelona: Gedisa; 2012.
- 3. Toledo M, García JP, Penengo M. Farmacovigilancia en tiempos de pandemia. Disponible en: <https://www.humamed.info/cov19-uciaeh>.
- 4. Toledo M, Penengo M, García JP. Psiquiatría y evidencia: lecciones de la pandemia. Rev Psiquiatr Urug 2020; 84(2):130-132.
- 5. Uso Racional Medicamento. Organización Mundial de la Salud. OMS https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1417:2009-uso-racional-medicamentos-otras-tecnologias-salud&Itemid=1180&lang=es#gsc.tab=0 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37403>) (consulta 1/5/23)
- 6. Murshid MA, Mohaidin Z. Models and theories of prescribing decisions: A review and suggested a new model. Pharm Pract (Granada). 2017 Apr-Jun;15(2):990. doi: 10.18549/PharmPract.2017.02.990. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28690701; PMCID: PMC5499356.
- 7. Figueras A. The use of drugs is not as rational as we believe... but it can't be! The emotional roots of prescribing. Eur J Clin Pharmacol. 2011 May;67(5):433-5. doi: 10.1007/s00228-011-1024-5. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21431396.
- 8. Kozłowski D, Hutchinson M, Hurley J, Rowley J, Sutherland J. The role of emotion in clinical decision making: an integrative literature review. BMC Med Educ. 2017 Dec 15;17(1):255. doi: 10.1186/s12909-017-1089-7. PMID: 29246213; PMCID: PMC5732402.
- 9. Gengler A. Emotions and Medical Decision-Making. Social Psychology Quarterly 83(6):019027251987693 DOI: 10.1177/0190272519876937.
- 10. Henriksen K, Hansen EH. The threatened self: general practitioners' self-perception in relation to prescribing medicine. Soc Sci Med. 2004 Jul;59(1):47-55. doi: 10.1016/j.socscimed.2003.10.004. PMID: 15087142.
- 11. Kushnir T, Kushnir J, Sarel A, Cohen AH. Exploring physician perceptions of the impact of emotions on behaviour during interactions with patients. Fam Pract. 2011 Feb;28(1):75-81. doi: 10.1093/fampra/cmz070. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833703.
- 12. DeJong C, Aguilar T, Tseng C-W, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley RA. Pharmaceutical Industry-Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1114-1122. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2765.
- 13. Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review. BMJ Open. 2017;7(9):e016408. doi:10.1136/bmjopen-2017-016408.
- 14. Ley de Salud Mental N 19529. <https://www.impLeyo.com.uy/bases/leyes/19529-2017> (consulta 1/5/23).

Dr. José Alberto Angemi¹, Dr. Carlos Casal²

1. Médico Especialista Jerarquizado en Psiquiatría.

Magíster en Psicoimmunoneuroendocrinología.

Expresidente Capítulo de Psiquiatría Infantojuvenil. APSA.

Director Clínica Psiquiátrica San José. Concordia. Entre Ríos.

Médico asistente del Hospital Santa Rosa y del Centro Especializado en Adicciones y Patologías Alimentarias Arte de Volver. Chajarí. Entre Ríos.

2. Médico Especialista en Psiquiatría.

Coordinador de Consultorios Externos. Clínica Psiquiátrica San José. Concordia. Entre Ríos.

Médico de guardia, Htal. Ramón Carrillo. Concordia. Entre Ríos.

Fecha de recepción: 9 de mayo de 2023

Fecha de aceptación: 29 de junio de 2023

Ácidos grasos omega 3 y trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿una alternativa de tratamiento?

Resumen

Objetivo: Se realiza un trabajo de revisión sobre los efectos de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga sobre el TDAH.

Metodología: Se realizó una búsqueda en BVS, Pub Med, Psiquiatría.com y Google Scholar con las siguientes palabras clave: "TDAH", "omega 3", "omega 6", "PUFA", "ácido eicosapentaenoico", "ácido docosahexaenoico", "metaanálisis", "Ensayos clínicos aleatorizados", según descriptores DeCS/MeSH.

Se consideró como resultado positivo la mejora en alguno de los dominios estudiados (atención, memoria, aprendizaje, impulsividad, conducta, agresividad, humor, ansiedad), siempre en individuos que cumplieran con criterios diagnósticos de TDAH.

Se seleccionaron 30 artículos, de los cuales 4 son MTA, 25 ECA y un estudio observacional.

Conclusiones: Teniendo en cuenta el perfil benigno de efectos adversos y el efecto modesto pero positivo en el consumo de omega 3, además de efectos beneficiosos cardiovasculares, antiinflamatorios, en el neurodesarrollo y varios síntomas psiquiátricos, se recomienda su uso como adyuvante en el TDAH o como alternativa en caso de contraindicaciones o efectos adversos importantes con los fármacos de primera línea. También sería una opción para aquellos casos en que los padres y/o pacientes prefieran no utilizar psicofármacos, siempre aclarando que no son de primera línea.

Palabras clave

TDAH – Omega 3 – Omega 6 – PUFA – Ácido eicosapentaenoico – Ácido docosahexaenoico – Metaanálisis – Ensayos clínicos aleatorizados.

Angemi JA, Casal C. "Ácidos grasos omega 3 y trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿una alternativa de tratamiento?". *Psicofarmacología* 2023;133:10-21.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

El Trastorno por déficit de atención /hiperactividad (TDAH) es una entidad con alta prevalencia (estadísticas conservadoras establecen un 5% en población infantojuvenil y la mitad en adultos), con alteraciones neurobiológicas bien documentadas e importante componente genético. Es el motivo de consulta más frecuente en servicios especializados en psiquiatría infanto-juvenil y un problema de creciente importancia y reconocimiento en adultos (APA 2014, Angemi 2017).

En los últimos años se ha recolectado evidencia que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, *Poly Unsaturated Fatty Acids*), esenciales en el neurodesarrollo, tendrían efecto beneficioso sobre la signosintomatología y evolución de varios trastornos psiquiátricos, entre ellos el TDAH (Ruiz-Lázaro 2014).

PUFAs

Son ácidos grasos (AG) que poseen más de un doble enlace de carbono.

Poseen un grupo metilo (hidrófobo) en el extremo terminal u omega (CH₃) y uno carboxilo (hidrófilo) en el proximal (COOH) (Ver fig 1).

De acuerdo con el lugar que ocupa el doble enlace con respecto al extremo omega, se clasifican en:

- 1) Omega 3: situado en posición 3
- 2) Omega 6: situado en posición 6 (Ver figura 2)

Todos ellos son esenciales, es decir, necesitan ser incorpo-

rados con la dieta ya que el organismo humano es incapaz de sintetizarlos.

Los que nos interesan para el trabajo son los omega 3 (ω -3), derivados del ácido linolénico, y de ellos los de cadena larga a saber:

El Ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) Estos últimos son los más importantes en el tema que nos ocupa y pueden ser sintetizados in vivo a partir del linolénico, aunque dicho proceso es muy lento e insuficiente (Lozano et al 2005) (Ver fig 3 y 4).

Si a esto le sumamos que el EPA no se puede convertir fácilmente a DHA (aunque sí al revés), se concluye que la ingesta de DHA preformado es necesaria para asegurar un suministro adecuado. El 5% o menos del ALA dietético se convierte en EPA, y menos del 0.5% en DHA (Thompson et al 1993, Plourde et al 2007).

En la Tabla 1 se indican las estructuras de los principales ácidos grasos insaturados.

Figura 1

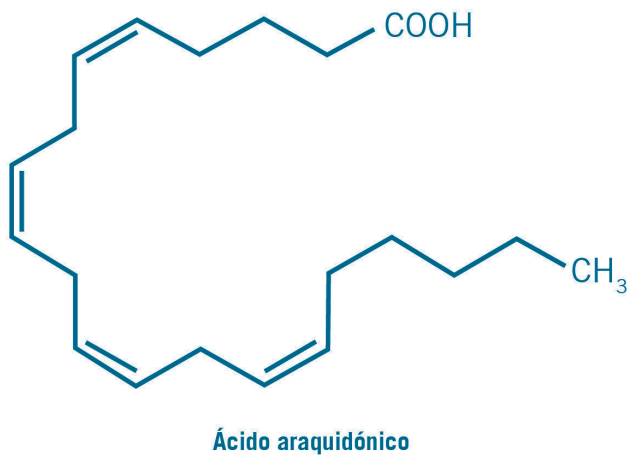
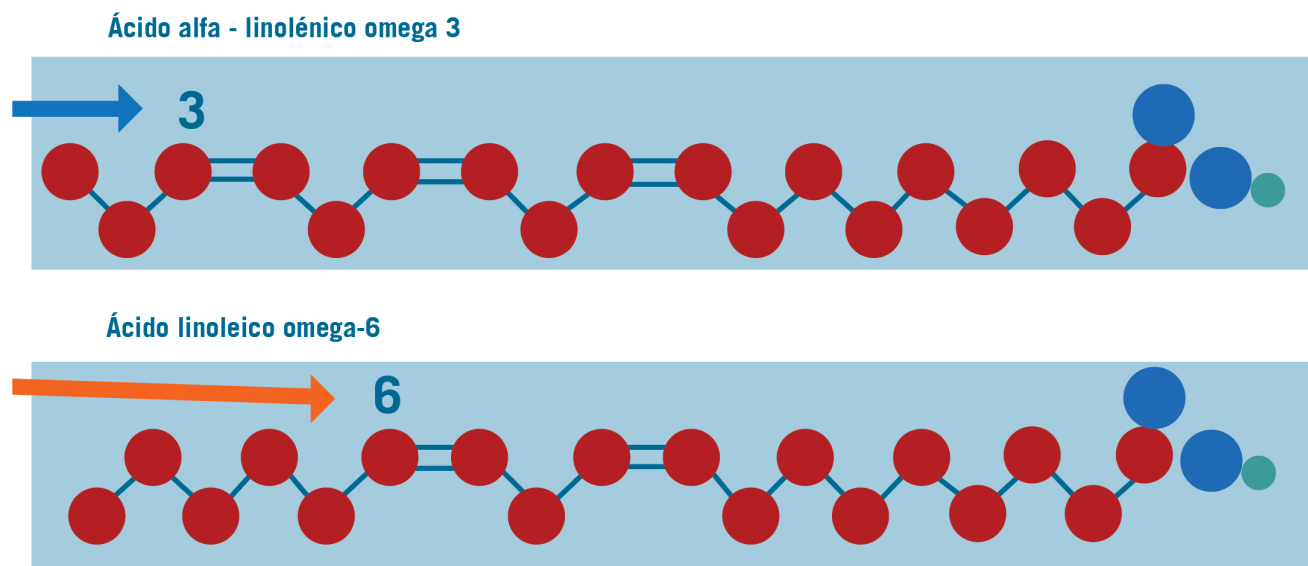


Figura 3

α -linolénico (C18:3n-3)
Eicosapentaenoico (C20:5n-3)
Docosahexaenoico (C22:6n-3)

Figura 2



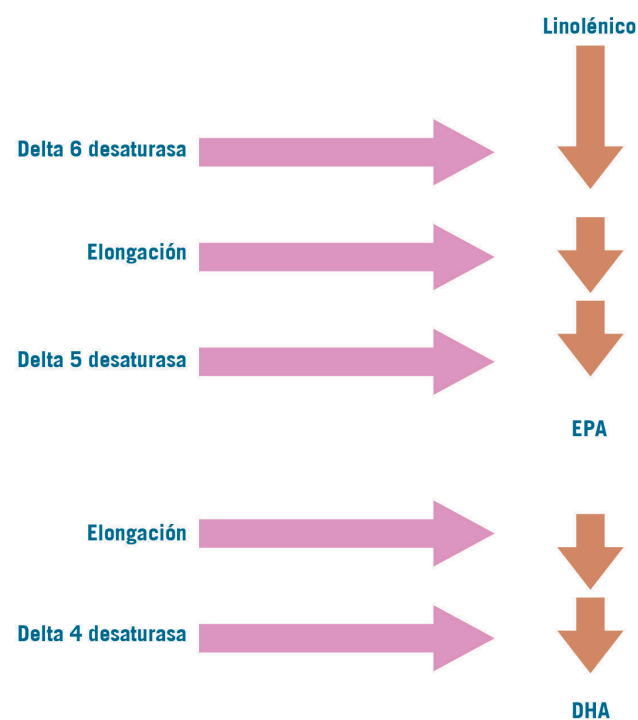
Los mismos se encuentran en varias fuentes naturales, como los aceites de nuez, soja, linaza y canola (ALA) y aceites de pescados (arenque, atún, salmón, caballa, sardina, jurel, trucha, bacalao) calamar, ostras, langostas y krill (EPA y DHA) (NIDDK 2012, Waitzberg et al 2014).

Por la importancia que tiene en nuestro país el consumo de carne vacuna, es importante aclarar que el ganado criado con pastura en campo abierto posee niveles de omega 3 mucho más elevados que el criado en corrales de engorde (Parris et al 2007).

Funciones de los PUFAs

Los PUFAs son componentes de los fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina), esenciales en

Figura 4



la estructura de la membrana celular neuronal, contribuyendo a su fluidez y permeabilidad. Esto permite la realización de distintas funciones fisiológicas y homeostáticas como la comunicación intercelular, la ubiquitinación y el recambio intracelular de proteínas, el neurodesarrollo, la activación de la neurotransmisión y la neurosecreción. La fluidez es indispensable para la movilización de estructuras tales como receptores, canales iónicos, vesículas, uniones comunicantes y enzimas (Ruiz Lázaro et al 2014, Peet et al 2005).

El DHA y el EPA interactúan con los otros AG en la bicapa de la membrana celular: saturados, monoinsaturados (omega-9) y poliinsaturados (omega-6, omega-3 de cadena corta). La fluidez de la membrana es un resultado neto de todas las densidades de electrones. Los dobles enlaces carbono-carbono tienen una alta densidad de electrones. Esta propiedad hace que el DHA (seis enlaces dobles) y el EPA (cinco enlaces dobles) sean los AG de membrana más fluidificantes (Parris et al 2007).

El AA (ácido araquidónico) y el DHA modulan la expresión génica a nivel transcripcional. Los estudios de microarrays de ADN de roedores criados con diversas dietas, revelaron que el enriquecimiento de ALA o EPA + DHA aumentó la expresión de 55 genes hasta siete veces, mientras que la expresión de 47 genes disminuyó hasta cinco veces. Entre los genes modulados, se pueden encontrar algunos relacionados con serotonina, inmunoglobulinas, factor nuclear kappa B, plasticidad sináptica, transducción de señales, ensamblaje de canales iónicos, citoesqueleto, metabolismo energético y regulación de proteínas. El análisis de microarrays en roedores deficientes en EPA encontró una amplia gama de transcripciones sobre expresadas, algunas de las cuales codifican varios receptores, incluidos los de glutamato, acetilcolina, ácido gamma-amino-butírico y dopamina (DA) (Raz et al 2009).

Los PUFAs afectan las principales vías de señalización y regulan la actividad de los canales de Na, Ca²⁺ de tipo L y canales de K dependientes de voltaje, así como la ATPasa-Ca en las membranas neuronales y la comunicación intercelular de unión gap (Stillwell et al 2005).

Aproximadamente el 20% del peso seco del cerebro se debe a los PUFAs y en el SNC uno de cada tres ácidos grasos es

Tabla 1

Estructura de los principales ácidos grasos insaturados

Palmitoleico	$\Delta^9 \text{C}_{16:1}$	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Oleico	$\Delta^9 \text{C}_{18:1}$	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Linoleico	$\Delta^{9,12} \text{C}_{18:2}$	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Linolénico	$\Delta^{9,12,15} \text{C}_{18:3}$	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Araquidónico	$\Delta^{5,8,11,17} \text{C}_{20:4}$	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_4-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$

La letra griega Δ denota que el ácido graso es insaturado.

Los superíndices de la letra delta, Δ indican las posiciones donde se encuentran los dobles enlaces.

poliinsaturado (Tapia 2005).

El DHA es esencial para el desarrollo cerebral pre y posnatal, mientras que EPA parece tener más influencia en el comportamiento y el estado de ánimo. Tanto el DHA como el EPA generan metabolitos neuroprotectores (Kidd 2007).

Debe existir una proporción adecuada de omega 3/omega 6 para un correcto neurodesarrollo, considerándose óptima 1/4. La ingesta excesiva del ácido linoleico (AL) omega-6, que es abundante en las dietas modernas ricas en aceites vegetales, puede inhibir la síntesis del ácido α -linolénico omega-3 en EPA y DHA y, por lo tanto, reducir la disponibilidad de EPA y DHA (Assisi 2006).

Arnold et al (2000) encontraron una correlación entre bajos niveles de Zn en sangre y alteraciones en el metabolismo de PUFAs en niños. Es importante tener en cuenta que algunos suplementos de omega-3 autorizados para el tratamiento del TDAH incluyen el agregado de Zn.

Desde el último trimestre del embarazo hasta los 2 años de edad, se produce un rápido crecimiento cerebral, período conocido como "*brain growth spurt*". El mismo es muy vulnerable a la falta de nutrientes. El DHA es absolutamente necesario para el desarrollo de los sistemas neuronales sensoriales (especialmente conos y bastones retinianos), perceptivos, cognitivos y motores. Además, son antioxidantes de primera línea por su ubicación en membrana celular (McCann et al 2005, Kidd 2007, Parris et al 2007).

Los bebés prematuros tienen un riesgo especial de insuficiencia de omega-3 ya que no alcanzaron a recibir los AG necesarios durante el último trimestre. Además, poseen una capacidad muy limitada para sintetizar DHA a partir del ALA por deficiencia enzimática. También presentan concentraciones más bajas de DHA en eritrocitos y corteza cerebral post mortem en comparación con los bebés a término (Kidd 2007, San Giovanni et al 2000, Clandinin 1980).

El aporte intraútero de DHA lo provee la madre. En etapas tardías del último trimestre gestacional, los astrocitos pueden donar DHA a las neuronas en formación (Tapia A 2005).

Hay datos de que la insuficiencia de DHA en el útero está relacionada con un crecimiento deficiente de neuritas magno-celulares asociado con la dislexia (Stein 2001).

Ramakrishnan et al (2016) evaluaron la cognición global, el comportamiento y la atención a los 5 años de edad en la descendencia de mujeres mexicanas que participaron en un ensayo controlado aleatorio de suplementación prenatal de DHA. Un total de 1094 mujeres fueron asignadas al azar para recibir 400 mg de DHA/ día o placebo desde la semana 18 a la 22 de embarazo hasta el parto. Se evaluó el desarrollo cognitivo y el funcionamiento conductual y ejecutivo, incluida la atención, en 797 hijos a la edad de 5 años (82% de 973 nacidos vivos) con el uso de las Escalas McCarthy de Habilidades Infantiles (MSCA), la escala parental del Sistema de Evaluación del Comportamiento para niños, segunda edición (BASC-2) y la prueba de rendimiento continuo para niños de Conners (K-CPT). Se examinó la heterogeneidad por la calidad del entorno familiar, la inteligencia materna y el nivel

socioeconómico. En el K-CPT, la descendencia en el grupo de DHA mostró una mejora en las puntuaciones medias en comparación con las del grupo de placebo para las omisiones. Se concluye que la exposición prenatal al DHA puede contribuir a mejorar la atención sostenida en los niños en edad preescolar.

Se encontraron efectos perjudiciales en el desarrollo verbal entre los niños cuyas madres consumían menos de 12 onzas (unos 340 g) de mariscos por semana (Odd Ratio = 1,48 para mayor riesgo de bajo coeficiente intelectual verbal). La baja ingesta materna de mariscos durante el embarazo también se asoció con resultados subóptimos para las habilidades motoras finas, la comunicación, el comportamiento prosocial y las puntuaciones de desarrollo social (Hibbeln et al 2014).

El calostro y la leche materna contienen EPA y en cantidades menores DHA, lo que indicaría su importancia en esa etapa del desarrollo (Young et al 1997).

La suplementación con DHA en la fórmula de leches maternizadas o aumentando los niveles en leche materna a través de suplementación, mejora el desarrollo neuromotor en niños (Kidd 2007).

Se encontró que los bebés que fueron alimentados con leche materna o fórmulas con DHA tenían una agudeza visual superior en comparación con aquellos alimentados con fórmulas no enriquecidas. Este efecto persiste hasta el séptimo año o más (Bakker et al 2003).

Conklin et al (2007) encontraron que una mayor ingesta de omega 3 de cadena larga, se correlacionó positivamente con mayores niveles de EPA y DHA de eritrocitos, y esto a su vez con mayores volúmenes de materia gris cortical en varias regiones corticolímbicas, incluida la corteza cingulada anterior, el hipocampo y la amígdala.

También regula la transmisión de DA en ganglios basales y de DA y serotonina en cortex prefrontal (Lavialle et al 2010).

En primates no humanos, la deficiencia de AG n-3 durante el desarrollo se asocia con déficits en la atención y agudeza visual, polidipsia y anomalías en el electroretinograma.

Esto último también se vio en babuinos recién nacidos prematuros. La deficiencia perinatal de omega 3 se asocia con un aumento de estereotipia y de episodios de locomoción, lo cual es consistente con la actividad de la DA mesolímbica desregulada. Un estudio de neuroimagen encontró que la conectividad funcional en estado de reposo entre las redes corticales prefrontales se vio afectada en los monos criados con una dieta deficiente en AG n-3 en comparación con los monos criados con una dieta enriquecida con aceite de pescado. Específicamente, la deficiencia de omega 3 durante el desarrollo perinatal se asoció con una menor conectividad en estado de reposo entre la ínsula anterior dorsal y las regiones prefrontal ventromedial, orbitofrontal y dorsolateral, así como las regiones parietales superior y temporal medial, en comparación con monos criados con una dieta enriquecida con aceite de pescado (Messamore et al 2016).

Poseen actividad antiinflamatoria por su competencia con los omega 6 en la producción de eicosanoides (Waitzberg et al 2014). A partir del EPA se sintetizan resolvinas de la serie

E y a través del DHA de la serie D. Estas proteínas inhiben la migración y activación de polimorfonucleares, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 (Interleuquina 6) y el FNT- α (Factor de necrosis tumoral alfa) (Otaegui-Arrazola et al 2014). También contribuyen a la síntesis de IL-10 (antiinflamatoria). La acción se ejercería sobre la transcripción genética de factores proinflamatorios, como el aumento de la actividad de los receptores activados por el PPAR- γ (proliferador de peroxisomas) y la inhibición de liberación del factor de transcripción nuclear NF-Kb (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). El primero de los efectos mencionados inhibe la producción de COX 1 y 2. (Waitzberg et al 2014, Serhan C. 1994, Chapkin R 1991, in't Velt B et al 2001). Inhiben las proteínas G y la proteína quinasa C, así como los canales iónicos de Ca, Na y K (Lakhan et al 2008).

Una proporción alta de omega-6 /omega-3 puede alterar las propiedades de la membrana celular y aumentar la producción de mediadores inflamatorios ya que el AA es el precursor de eicosanoides inflamatorios, como las prostaglandinas y los tromboxanos (Simopoulos 2002).

En un estudio doble ciego, 103 niños (6-12 años) con TDAH que recibían terapia de mantenimiento fueron asignados al azar en dos grupos. El grupo n-3 recibió AG n-3 (635 mg de EPA +195 mg de DHA) y el grupo placebo recibió cápsulas de aceite de oliva que eran visualmente similares a las cápsulas de omega 3. La duración de la suplementación fue de 8 semanas. Antes y después de la intervención se determinó la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y la actividad de la glutatión reductasa (GR), catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD). Asimismo, se aplicó el Cuestionario Abreviado de Conners (ASQ-P). Después de la intervención de 8 semanas, se observó una reducción significativa en los niveles de PCR ($P < 0,05$, IC del 95% = 0,72-2,02) e IL-6 ($P < 0,001$, IC del 95% = 1,93-24,33) en el grupo suplementado con omega 3. También hubo un aumento significativo en la actividad de SOD y GR ($P < 0,001$). Se observó una mejora significativa en las puntuaciones ASQ-P en el grupo omega 3 ($P < 0,05$). Este estudio correlaciona la disminución de factores inflamatorios y estrés oxidativo con mejoras en síntomas TDAH (Hariri et al 2012).

El DHA disminuye la producción de β -amiloide y aumenta la del FN (Factor neurotrófico). (Salem et al 2001).

Otro mecanismo potencial de acción del DHA es la regulación del receptor de retinoides X (RXR), que es un factor crucial de desarrollo y supervivencia implicado en múltiples vías de transcripción, como el sistema dopaminérgico. La combinación de DHA y EPA intensificó los niveles de fosfolípidos de membrana en el cerebro de los cachorros nacidos de ratas suplementados durante la gestación y la lactancia y produjo un mayor número de espinas dendríticas por unidad de área y la mejora de las actividades sinápticas. Estos hallazgos sugieren que la sinaptogénesis está parcialmente determinada por la disponibilidad de precursores de fosfolípidos en el cerebro.

De hecho, la suplementación con precursores de fosfolípidos en modelos animales produjo modificaciones bioquímicas y estructurales que favorecieron la liberación de neurotransmisores, como la DA y la acetilcolina, y la mejora en tareas cognitivas específicas (Bozzatello et al 2020).

Un estudio de tomografía por emisión de positrones demostró que la suplementación dietética con DHA mejora la disminución del acoplamiento neurovascular observado en monos de edad avanzada (Tsukada et al 2000).

Richardson y Montgomery (2005) realizaron un estudio controlado y aleatorizado (ECA) de suplementación dietética con ácidos grasos ω -3 y ω -6, en comparación con placebo, en 117 niños de 5 a 12 años de edad con trastorno del desarrollo de la coordinación. El tratamiento durante 3 meses en grupos paralelos fue seguido de un cruce de una vía de placebo a tratamiento activo durante 3 meses adicionales. Se encontraron mejoras significativas para el tratamiento activo frente al placebo en la lectura, la ortografía y el comportamiento durante 3 meses de tratamiento en grupos paralelos. Después del cruce, se observaron cambios similares en el grupo de placebo activo, mientras que los niños que continuaron con el tratamiento activo mantuvieron o mejoraron su progreso.

Existe signo sintomatología que nos puede hacer sospechar en deficiencia de PUFA, como ser sed, micción frecuente, cabello y piel secos y ásperos, uñas quebradizas y queratosis folicular (Stevens 1996).

Es importante aclarar el perfil benigno de efectos adversos ante la administración de omega 3.

Estos se metabolizan en el hígado por beta-oxidación y se descomponen en AG de cadena corta. Tienen poco efecto sobre el citocromo P450 hepático o la actividad transportadora de fármacos.

Los efectos secundarios de los suplementos de omega-3 y aceite de pescado son mínimos. Pueden incluir malestar gastrointestinal leve, náuseas, diarrea, dispepsia, regusto desagradable y dolor de cabeza. Los efectos secundarios clínicamente más significativos incluyen disfunción plaquetaria y un mayor riesgo de hemorragia, particularmente en pacientes que reciben terapia anticoagulante y antitrombótica.

Puede haber un incremento leve en ALT en hepatograma, sin alteraciones en niveles de bilirrubina ni fosfatasa alcalina (NIDDK 2012).

En caso de indicar aumento en la ingesta de pescado, tener en cuenta que se pueden concentrar cantidades significativas de metilmercurio, bifenilos policlorados y dioxinas en ciertas especies de peces, como el tiburón, el pez espada, la caballa real y el blanquillo (Covington 2004).

La FAO (*Food and Agriculture Organization*) (FAO)/OMS (Organización mundial de la salud) (2019), recomiendan la ingesta de 100 a 200 mg/día de EPA y DHA entre los 2 a 6 años de edad, y 200 a 250 mg/día en mayores de 6 años. La ecuación riesgo/ beneficio con respecto a la contaminación con la ingesta es a favor del consumo de pescado.

ω-3 y TDAH

La asociación entre PUFAs e hiperactividad fue inicialmente hipotetizada en 1981 por Colquhoun y Bunday en Gran Bretaña. Esta hipótesis es compatible con fracciones de PUFAs más bajas en sangre en niños con TDAH en comparación con niños sin TDAH. También asociaron deficiencia de Zn, necesario para metabolizar PUFAs a prostaglandinas.

Luego aparecieron varios estudios que evidencian una disminución en la concentración de PUFAs en sangre de niños afectados de TDAH, sobre todo de DHA y de AA. (Richardson 2006). Estos hallazgos también se obtuvieron en adultos (Young et al 2004).

Al comparar 48 niños hiperactivos con 49 controles emparejados por edad y sexo, Mitchell et al (1987) informaron que los niveles de DHA, ALA y AA eran significativamente más bajos (alrededor del 15%) en la fracción de fosfolípidos séricos en niños hiperactivos que en los controles.

Steven et al (1996) encontraron que los niveles bajos de omega-3 en niños de 6 a 12 años de edad, se asociaron con una variedad de problemas de comportamiento, sueño, concentración y aprendizaje, independientemente del diagnóstico clínico.

El mismo autor y su grupo (Steven et al 1995) analizaron el metabolismo de los AG midiendo los lípidos del plasma y los glóbulos rojos de 53 sujetos con TDAH. Encontraron que el DHA y el AA se redujeron significativamente en los sujetos con TDAH comparados con los controles tanto en la fracción de lípidos polares en plasma como en la fracción de lípidos totales de los glóbulos rojos. Los grados de reducción de DHA en los niños con TDAH fueron casi dos veces mayores comparados con AA.

En un estudio longitudinal sobre el desarrollo prenatal, Kohlboeck et al. (2011) demostraron que los niños que tienen niveles bajos de DHA en la sangre del cordón umbilical tienen mayores niveles de inatención e hiperactividad a los 10 años de edad. Tomaron una cohorte de 1467 nacimientos producidos desde noviembre de 1997 a enero de 1999 de la ciudad alemana de Munich, de los cuales participaron 416 (por consentimiento de sus padres): 221 varones (53.1%) y 195 mujeres (46.9%).

La Chance et al (2016) realizaron un metaanálisis (MTA) sobre niveles en sangre de omega 6 y 3 en niños con TDAH. Los niños y jóvenes con TDAH tienen proporciones elevadas de ácidos omega 6 / 3 y AA / EPA en sangre en comparación con los controles. Por tanto, una relación elevada omega6 / omega3, y más específicamente AA / EPA, puede representar la alteración subyacente en los niveles de AG esenciales en pacientes con TDAH.

Montgomery et al (2013) estudiaron 493 niños en edad escolar de 7 a 9 años en escuelas de Oxfordshire, seleccionados por un rendimiento en lectura inferior al promedio en evaluaciones nacionales a los siete años. Se midieron: niveles de AG en sangre (mediante punción en dedo), memoria de trabajo y TDAH. El DHA y el EPA representaron sólo el 1,9%

y el 0,55% respectivamente de los AG en sangre totales, y el DHA mostró una mayor variación individual. Al controlar por sexo y estatus socioeconómico, las concentraciones más bajas de DHA se asociaron con una menor capacidad de lectura y rendimiento de la memoria de trabajo con niveles más altos de conducta de oposición y labilidad emocional calificada por los padres.

Fuentes-Albero M et al (2019), estudiaron en Valencia (España), mediante un cuestionario sobre ingesta de alimentos con alto contenido en omega-3 administrado a padres, a un grupo de niños con TDAH (n 48) y otro grupo con DN (Desarrollo Neurotípico, n 87). Los niños con TDAH consumían pescado, moluscos, crustáceos y huevos de gallina con una frecuencia significativamente menor (p <0,05) que los niños del grupo de control.

Brookes et al (2006) investigaron tres genes que codifican enzimas esenciales (desaturasas) para el metabolismo de los AG mediante la exploración de la asociación genética entre 45 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y el TDAH. Los hallazgos sugieren una asociación significativa de TDAH con SNP rs498793 en el gen de la desaturasa 2 del AG (FADS2).

Con respecto al TDAH e inflamación, los sujetos que presentan el trastorno tienen más posibilidades de sufrir asma y dermatitis atópica y niveles elevados de IL-6 (Chang et al 2019, Dawish et al 2019).

Cabe señalar que autores como Rioux et al (1997) encontraron que niveles más bajos de PUFAs en la sangre no reflejan necesariamente niveles más bajos de PUFAs en el cerebro, como lo demostraron en roedores y cerdos. Esto puede ser una consecuencia de varios factores, uno de los cuales es la existencia de la barrera hematoencefálica. La velocidad y los mecanismos de penetración en el cerebro no son los mismos para todos los PUFAs y la evidencia sugiere que la barrera hematoencefálica juega un papel en la conversión del ácido linoleico y ALA en AA y EPA. Además, la asociación entre el estado sanguíneo de PUFAs y los síntomas del TDAH no son suficientes para probar una relación causal. No existen niveles de referencia de los niveles de PUFAs en sangre necesarios para la salud normal de los seres humanos, y el hecho de que algunos niños tengan niveles más bajos que otros no necesariamente tiene implicaciones clínicas (Raz et al 2009).

En cambio, hay estudios que avalan que los niveles de EPA + DHA en eritrocitos se correlaciona positivamente con el plasma sanguíneo, las plaquetas, las células inmunitarias, el tejido adiposo, la leche materna, el miocardio y la materia gris del cerebro. La evidencia emergente de los estudios de neuroimagen en humanos sugiere que los niveles de DHA en sangre están asociados con diferentes aspectos de la integridad estructural y funcional cortical relevantes para los trastornos psiquiátricos. La evidencia también sugiere que los déficits de EPA + DHA en glóbulos rojos preceden o coinciden con el inicio de la psicopatología. Juntos, estos hallazgos sugieren que la deficiencia de PUFAs omega-3 en eritrocitos puede representar un biomarcador de riesgo general o un factor de riesgo asociado con la psicopatología (McNamara et al 2013).

Tabla 2**Estudios de eficacia de omega 3 en TDAH.**

Voigt et al (2001) n: 63 niños de 6 a 12 años con diagnóstico de TDAH. 345 mg/día de DHA vs placebo durante 4 meses. ECA doble ciego. Diferencia no significativa.
Huss et al (2010) n: 810 niños de 5 a 12 años. Estudio observacional. PUFAs (EPA 400 mg, DHA 40 mg, GLA 60 mg) + Zn 80 mg + Mg 5 mg durante 3 meses 2 a 8 cápsulas día. Reducción significativa de síntomas TDAH, síntomas emocionales y mejora del sueño.
Gustafsson et al (2010). n: 92 niños de 7 a 12 años con TDAH. ECA doble ciego. 0,5 g/día de EPA vs placebo. Duración 15 semanas. Mejora de síntomas oposicionistas y en menor medida hiperactividad/impulsividad con el tratamiento con EPA. El aumento de EPA y la disminución de las concentraciones de ácidos grasos omega-6 en los fosfolípidos en membranas celulares de glóbulos rojos se relacionaron con la mejoría clínica.
Manor et al (2012) n 150 niños con TDAH. Omega 3 PUFAs (fosfatidilserina) vs placebo. Duración 15 semanas de ECA doble ciego, seguidas de 15 semanas de estudio abierto. Disminución significativa de síntomas de TDAH y en impacto en padres. Mejoras en humor y conductas disruptivas.
Bloch et al (2011). MTA de 10 trabajos. n: 699 niños TDAH suplementados con omega 3, sobre todo EPA en dosis altas (de 80 a 750 mg/día). Efecto positivo pero modesto comparado con estimulantes, atomoxetina y alfa 2 adrenérgicos.
Hawazaki et al (2004). n: 40 niños de 6 a 12 años con diagnóstico TDAH. ECA doble ciego. 510 mg DHA + 100 mg EPA /día. Sin diferencias significativas en aspectos cognitivos. Disminución de agresividad.
Stevens et al (2003) n: 50 niños, edad media 10 años, con TDAH. ECA doble ciego. 480 mg DHA + 80 mg EPA + 96 mg GLA + 40 mg AA + 24 mg vit E vs placebo. Duración 4 meses. Diferencias significativas en TDAH y conductas desafiantes.
Richardson et al (2002). n: 29 niños con TDAH y dislexia. ECA doble ciego. 480 mg DHA + 96 mg GLA + 42 mg AA + 864 mg de cis-linoleico + 60 UI de Vitamina E + 8 mg de aceite de tomillo vs placebo. Duración 80 a 100 días Mejoras significativas en atención, ansiedad y conductas disruptivas.
Vaisman et al (2007). n: 60 niños con TDAH. Edad media 9 años. Relación varón/ mujer: 3:1. ECA, doble ciego. Grupo control: aceite de canola. Grupo 2: aceite de pescado con 250 mg DHA/EPA día. Grupo 3: 250 mg DHA/EPA + 300 mg/día de fosfatidilserina. Mejoría significativa en grupos 2 y 3 pero mucho mayor en este último.
Bos et al (2015). n: 40 niños con TDAH, 38 recibiendo MPH, suspendido 24 hs antes de la fRNM (8 A 14 años) vs 39 controles NT. ECA, doble ciego. Duración 16 semanas. 650 mg/día de EPA + DHA vs placebo. Mejoran síntomas TDAH en grupos TDAH y NT. Se realizó control con fRNM, no demostrándose cambios en áreas de procesamiento cognitivo, a pesar del efecto clínico. No estaría implicado por el sistema DA.
Kean et al (2017). n: 144 niños TDAH (123 varones, 23 mujeres, edad media 8,7 años). ECA, doble ciego. Duración 14 semanas. Compararon placebo vs PCSO-524® (extracto de mejillones verdes): lípidos (ácido eicosatetraenoico): 50 mg (incluidos EPA 7,3 mg y DHA 5,5 mg), aceite de oliva natural monoinsaturado 100 mg y vitamina E 0,025 mg + ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linoleico. 3 cápsulas/ día si pesaban hasta 45 kg y 4 si superaban ese peso. Mejoró significativamente la memoria en las tareas cognitivas frente al placebo, independientemente de la gravedad de los síntomas (en grupos TDAH y TDAH subclínico).
Chang et al (2019). n: 92 sujetos con TDAH. 6 a 18 años. ECA doble ciego. Duración 12 semanas. 1,2 g/día de EPA vs placebo. El grupo de EPA mejoró más que el grupo de placebo en la atención enfocada y menos en impulsividad (errores de comisión). Este resultado se vio en sujetos con bajo contenido de EPA en eritrocitos. En conclusión, el tratamiento con EPA mejora los síntomas cognitivos en los jóvenes con TDAH, especialmente si tienen un nivel de EPA endógeno de referencia bajo.
Hirayama et al (2004). ECA contra placebo, doble ciego. n: 40 niños de 6 a 12 años, con TDAH. A la mitad se le administró 3,6 g/semana de DHA. Duración: 2 meses. Sin evidencia de efecto positivo en síntomas de atención, hiperactividad/impulsividad, percepción visual, agresión ni impaciencia. La memoria visual a corto plazo y los errores de comisión (Continuous Performance Test) obtuvieron mejores resultados en el grupo control.
Matsudaira et al (2015). ECA doble ciego. n: 76 adolescentes varones (de 12 a 16 años, media = 13,7) con TDAH. La mitad recibió placebo y la otra EPA 558 mg + DHA 174 mg + omega-6 AA 60 mg + vitamina E 9.6 mg /día. Se evaluaron los efectos de 12 semanas de suplementos de omega-3 y omega-6 vs placebo, sobre los resultados bioquímicos y psicológicos La medida de resultado principal fue el cambio en las escalas de CTRS. Al inicio del estudio, los grupos de placebo y de tratamiento tenían niveles comparables de LC-PUFA medidos por la fosfatidilcolina de los glóbulos rojos. En el grupo de tratamiento, la suplementación mejoró el EPA, el DHA y niveles totales de omega-3. Sin cambios en agresión, impulsividad, depresión ni ansiedad.
Sinn y Bryan (2007). n: 132 niños australianos (7 a 12 años) con TDAH (medidos con Conners ADHD Index). ECA, doble ciego. Duración 15 semanas, tomando PUFAs solos, PUFAs + micronutrientes (Zn, Fe) o placebo. Se encontraron efectos positivos significativos del tratamiento en desatención, hiperactividad / impulsividad en ambos grupos de tratamiento con PUFAs en comparación con el grupo de placebo; no se encontraron efectos adicionales con los micronutrientes. Después de un cruce unidireccional a los suplementos activos en todos los grupos durante 15 semanas más, estos resultados se replicaron en el grupo de placebo y los grupos de tratamiento continuaron mostrando mejoras significativas.
Johnson et al (2009). ECA cruzado unidireccional, de 3 meses, controlado con placebo y con omega 3/6 con 75 niños y adolescentes con TDAH (de 8 a 18 años), seguido de 3 meses con omega 3/6 para todos. La mayoría no respondió al tratamiento con omega 3/6. Sin embargo, un subgrupo del 26% respondió con una reducción de más del 25% de los síntomas del TDAH y una caída de las puntuaciones CGI (Escala clínica global) al rango casi normal. Después de 6 meses, el 47% de todos mostró tal mejoría. Los respondedores tendían a tener un subtipo de falta de atención del TDAH y trastornos comórbidos del neurodesarrollo.

Moghaddam et al (2017). n: 40 niños de entre 6 y 12 años con TDAH en Zahedan (Irán). 33 varones (82.5%) y 7 mujeres (17.5%). ECA doble ciego. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de MPH más PUFA y MPH más placebo. Medición: ADHD Rating Scale. La respuesta al tratamiento (una reducción de al menos un 25% en escala) en el grupo que tomó MPH más PUFA fue del 90% (18 pacientes) y en el grupo de metilfenidato más placebo fue del 60% (12 pacientes) ($p = 0,028$).

Bent et al (2014). ECA. n: 57 niños de 5 a 8 años, con TEA + TDAH. 1,3 gramos de omega-3 vs placebo idéntico al día durante 6 semanas. Se obtuvieron evaluaciones de resultados de los 57 participantes y 57 maestros, y el estudio se completó en 3 meses. Los niños del grupo de omega-3 tuvieron una mayor reducción de la hiperactividad (-5,3 puntos) en comparación con el grupo de placebo (-2,6 puntos), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (1,9 puntos más de mejora en el grupo de omega-3, IC del 95% = -2,2 a 5,2).

Milte et al (2013). Objetivo: Investigar los efectos de DHA y EPA sobre la atención, la alfabetización y el comportamiento de los niños con TDAH. ECA. n 90 niños. Grupo 1: suplementos con alto contenido de EPA, DHA Grupo control: AL. Duración 4 meses cada uno en un diseño cruzado. Se midieron los ácidos grasos de los eritrocitos, la atención, la cognición, la alfabetización y la CPRS a los 0, 4, 8 y 12 meses. 53 niños completaron el tratamiento. En niños con muestras de sangre ($n = 76-46$), el aumento de EPA + DHA en eritrocitos se asoció con una mejor ortografía, atención, comportamiento de oposición reducido, menor hiperactividad y mejoras en cognición.

Widenhorn-Müller (201). ECA, doble ciego. Duración 16 semanas. Grupo activo: altas dosis de EPA y DHA. n: 95 niños con TDAH. Para un subgrupo de 81 participantes, se analizó la composición de ácidos grasos de la membrana de eritrocitos antes y después de la intervención. Padres, maestros e investigadores evaluaron la conducta mediante escalas de calificación y cuestionarios estandarizados. Otras variables medidas fueron la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información y diversas medidas de atención. La suplementación con la mezcla de omega-3 aumentó las concentraciones de EPA y DHA en las membranas de eritrocitos y mejoró la función de la memoria de trabajo, pero no tuvo ningún efecto sobre otras medidas cognitivas y el comportamiento evaluado por padres y maestros en la población de estudio. La memoria de trabajo mejorada se correlacionó significativamente con un aumento de EPA, DHA y una disminución de AA (ácido araquidónico).

Barragán et al (2014). ECA. Objetivo: Comparar la eficacia de Omega-3/6 (Equazen eye qTM: Aceite de Pescado (550 mg), EPA (279 mg), Aceite de onagra rico en omega 6 (200 mg),), DHA (87 mg), GLA (20 mg)) con el MPH y el MPH combinado + Omega-3/6 en niños con TDAH. n = 90. Asignados al azar a Omega-3/6, MPH de acción prolongada o combinación durante 12 meses. Los síntomas del TDAH se evaluaron mediante la escala de calificación del TDAH y la escala de impresiones clínicas globales (CGI-S). Los síntomas del TDAH disminuyeron en todos los grupos de tratamiento. Aunque se encontraron diferencias significativas a favor de Omega + MPH sobre Omega-3/6 solo para las subescalas de TDAH Total e Hiperactividad-Impulsividad, los resultados en la subescala de Inatención fueron similares. Los puntajes de CGI-S disminuyeron lenta y constantemente con Omega-3/6, en comparación con una rápida disminución y un ligero aumento posterior en los brazos que contienen MPH. Los eventos adversos fueron numéricamente menos frecuentes con Omega-3/6 o MPH + Omega-3/6 que con MPH solo.

Perera et al (2012). 94 niños (de 6 a 12 años) con TDAH tratados con MPH y terapia conductual estándar durante más de 6 meses, cuyos padres no informaron mejoras en el comportamiento y el aprendizaje académico, fueron asignados al azar (ECA) para recibir suplementos con una combinación de omega-3 PUFA (592,74 mg/día) + omega-6 PUFA (361.5 mg/dí). El resultado se midió a los 3 y 6 meses después del tratamiento utilizando una lista de verificación de autoevaluación completada por los padres. Se encontró una mejora estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo ($P < 0,01$) en las siguientes medidas: inquietud, agresividad, completar el trabajo y rendimiento académico. No se encontró una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento entre los grupos, pero fue evidente a los 6 meses de tratamiento ($p < 0,05$). Los tamaños del efecto variaron de 0,3 a 1,1 a los 3 meses y de 0,2 a 1,4 a los 6 meses para las variables de síntomas individuales.

Anand et al (2016). ECA prospectivo doble ciego. n: 50 niños (4 a 11 años) con TDAH. El grupo de control recibió atomoxetina, mientras que el grupo de estudio recibió atomoxetina junto con EPA y ácido DHA. No mencionan dosis. Ambos grupos fueron seguidos cada 2 semanas durante los siguientes 4 meses usando la CPRS-R. El grupo de estudio tuvo una mayor reducción en las puntuaciones de TDAH en comparación con el grupo de control, aunque no estadísticamente significativo ($p = 0,08$). La mejora fue más significativa en los sujetos masculinos del estudio con un tipo combinado de TDAH.

Dashty et al (2013). ECA. n: 85 niños con TDAH (6 a 12 años, media 8,22 +/- 1.65). Medición: CPRS y CTRS. 29 tratados con MPH (0,3 a 1 mg/kg/día), 28 con omega-3 (1 g/día, no aclaran de qué tipo) y 28 con placebo. Se observaron asociaciones significativas entre la terapia con MPH y omega-3 ($p < 0,001$). No hubo asociación significativa entre el grupo de placebo ($p > 0,050$). Mediciones a las 2 y 4 semanas.

Salehi et al (2016) ECA. n: 150 (6 a 15 años) recientemente diagnosticados con TDAH. 50 grupo control MPH (10 mg/día en niños de hasta 20 kg y el doble en más de 20) + placebo, 50 sulfato de Zn (22 mg/día) + MPH y 50 omega 3 (100 mg EPA en niños <25 kg, 200 mg de 26–35 kg, y 400 mg >35 kg/día) + MPH. Se evaluaron con CPRS a las 2, 4 y 8 semanas. La suplementación con zinc acompañada del tratamiento principal mejora significativamente los síntomas del subtipo de trastorno por déficit de atención de TDAH. Sin embargo, la suplementación con omega-3 fue superior al zinc y al placebo en la mejora clínica del TDAH.

Rodriguez et al (2019). ECA. n: 66 TDAH (6 a 18 años). Duración 6 meses. Placebo (n 34) vs DHA 1000 mg + EPA 90 mg + docosapentaenoico 150 mg + vit E 4,5 mg (1 sachet/día en niños de hasta 32 kg y 2 si pesaban más). 75% de pactes del grupo activo y 70,6 % del grupo placebo recibieron MPH o atomoxetina. Medición: d2-test, AULA Nesplora, EDAH y CPRS abreviado. En la prueba cognitiva, no se encontraron diferencias entre los grupos, pero las diferencias dentro del grupo fueron de mayor magnitud en el grupo de DHA. Se observaron diferencias entre los grupos a favor del brazo de DHA en las medidas de comportamiento, que ya se detectaron después de 3 meses de tratamiento. Los resultados no cambiaron cuando se ajustaron con la medicación para el TDAH.

Hawkey et al (2014). MTA de 16 estudios ($n = 1408$). La suplementación con omega 3 mejoró los síntomas compuestos del TDAH ($g = 0,26$, 95% CI = 0.15–0.37; $p < .001$) y mostró efectos modestos pero confiables sobre la hiperactividad según el informe de los padres y maestros y efectos confiables para la falta de atención solo según el informe de los padres.

Chang et al (2018). MTA. En 7 RTC, (n = 534 jóvenes con TDAH), la suplementación con n-3 PUFA mejora las puntuaciones de los síntomas clínicos del TDAH (p=0,0001); y en 3 RTC, (n = 214 jóvenes con TDAH), la suplementación con n-3 PUFA mejora las medidas cognitivas asociadas con la atención (, p = 0,001). Además, los niños y adolescentes con TDAH tienen niveles más bajos de DHA (7 estudios, n = 412, p = 0,0002), EPA (7 estudios, n = 468, p = 0,0008) y n-3 PUFA totales (6 estudios, n = 396, p = 0,0001). Demuestra evidencia de que la monoterapia de suplementación con n-3 PUFA mejora los síntomas clínicos y el rendimiento cognitivo en niños y adolescentes con TDAH, y que estos jóvenes tienen una deficiencia en los niveles de n-3 PUFA.

Bélanger et al (2009) n: 26 niños. Duración: 16 semanas. Mediciones: SWAN y CPRS. Se dividieron en dos grupos (A y B) y participaron en un ECA cruzado, doble ciego, unidireccional. En la primera fase, el grupo A recibió el suplemento de PUFA n-3 (Cápsulas: 25 mg de PL +250 mg EPA + 100 mg DHA + 3.75 U vitamina E. 2 a 4 por día según peso). y el grupo B recibió PUFA n-6 (aceite de girasol) como placebo. Durante la segunda fase, el grupo B recibió el suplemento de PUFA n-3 activo que continuó en el grupo A. La composición de AG y el perfil de lípidos se evaluaron durante las fases del estudio. La suplementación con n-3 PUFA resultó en aumentos significativos en los ácidos EPA y DHA en el grupo A, mientras que el grupo B se enriqueció con ácidos alfa-ALA, GLA y homo-gamma-ALA. El suplemento de PUFA n-3 se toleró sin efectos adversos. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas basada en CPRS desde el inicio hasta el final de la fase 1, y esta mejoría continuó desde las fases 1 a 2, aunque los últimos cambios de las fases 1 y 2 no fueron estadísticamente significativos. en cualquiera de las subescalas excepto en la subescala que mide la falta de atención en el grupo B. La mejoría fue mayor en los pacientes del grupo A en la fase 1 y en los pacientes del grupo B en la fase 2. Un subgrupo de ocho pacientes (cuatro en cada grupo) mostró una mejoría clínica estadísticamente significativa después de la administración del suplemento de PUFA n-3, en particular para la falta de atención.

Firth et al (2019) MTA. En los 16 RTC que informaron sobre los dominios de los síntomas del TDAH, se observaron beneficios significativos tanto para la hiperactividad / impulsividad como para la falta de atención en escalas clínicas informadas por padres pero no por docentes.

CPRS: Conner's Parents Rating Scale

CTRS: Conner's Teacher Rating Scale

DHA: ácido docosahexaenoico

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EDAH: Scale for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

EPA: ácido eicosapentaenoico

GLA: ácido gamma linoleico

MPH: metilfenidato

MTA: metaanálisis

NT: neurotípico

PUFA: ácido graso poliinsaturado

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

SWAN: Strengths and Weaknesses in ADHD and Normal Behaviors

Selección de estudios (ver Tabla 2) y metodología

Se realizó una búsqueda en BVS, Pub Med y Google Scholar con las siguientes palabras clave: "TDAH", "omega 3", "omega 6", "PUFA", "ácido eicosapentaenoico", "ácido docosahexaenoico", "metaanálisis", "Ensayos clínicos aleatorizados", según descriptores DeCS/MeSH. Se priorizaron los ECA, MTA y un estudio observacional (incluido por su importante n: 810 niños de 5 a 12 años de edad).

Se consideró como resultado positivo la mejora en alguno de los dominios estudiados (atención, memoria, aprendizaje, impulsividad, conducta, agresividad, humor, ansiedad), siempre en individuos que cumplieran con criterios diagnósticos de TDAH.

Se seleccionaron 30 artículos, de los cuales 4 son MTA, 25 ECA y un estudio observacional.

De los ECA, 5 fueron cruzados (uno suplementando MPH), 5 cruzaron resultados clínicos con mediciones de PUFAs en plasma y/o glóbulos rojos y uno con fRNM.

4 estudios fueron realizados como suplementación al MPH y uno a la atomoxetina.

De los ECA, 21 demostraron mejoría moderada con respecto a placebo y en 4 no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En el único estudio que utilizó fRNM no se demostraron cambios en áreas de procesamiento cognitivo a pesar del efecto clínico, por lo que no estaría implicado el sistema DA en la acción de los omega 3.

En el estudio observacional incluido, se observó disminución de síntomas TDAH, de síntomas emocionales y en calidad del sueño. Se utilizaron omega 3, 6 y Zn.

Con respecto a las mediciones de PUFAs en sangre y eritrocitos, hubo correlación con su aumento y mejoría clínica en 4 de los 5 estudios seleccionados.

De los 4 estudios ECA en donde no se demostró eficacia, en uno se utilizó una dosis baja de DHA sin otro agregado, en otro una dosis mayor de DHA en comparación con EPA (casi 5 veces). En el estudio de Bent et al (2011) se utilizó 1,3 g/día de omega 3 sin especificar de qué tipo, mientras que el tiempo de evaluación utilizado por Dashty fue muy corto, de 2 a 4 semanas.

Conclusiones

Es interesante remarcar que la prematuridad, el bajo peso para la edad gestacional y el período de amamantamiento son factores predictores de aparición de TDAH, coincidente con lo explicado anteriormente sobre la importancia de los omega 3 en esos ítems.

Resultados

De los 4 MTA, 3 obtuvieron datos positivos, con mejorías modestas a moderadas en los informes de padres, no de docentes.

Con respecto a los diversos resultados encontrados en la abundante literatura, habría muchas variables a tener en cuenta, como ser:

- Heterogeneidad metodológica.
- Trabajos con pocas n.
- Dosis variables.

Inclusión de otros componentes en el grupo activo además de omega 3, como Zn, Mg, Vit E, omega 6.

Inclusión de componentes que podrían tener un efecto en el grupo placebo, como ser aceite de oliva, canola, vit E, oligoelementos.

No tener en cuenta el balance en la ingesta entre omega 3/6 y entre EPA/DHA.

Estudios de poco tiempo de duración, teniendo en cuenta que el cerebro necesita unos 3 meses para recuperar los niveles de PUFAs en caso de deficiencia (Richardson 2000).

Teniendo en cuenta el perfil benigno de efectos adversos y el efecto modesto pero positivo en el consumo de omega 3, además de efectos beneficiosos cardiovasculares, antiinflamatorios, sobre el neurodesarrollo y varios síntomas psiquiátricos, se recomienda su uso como adyuvante en el TDAH o como alternativa en caso de contraindicaciones o efectos adversos importantes con los fármacos de primera línea. También sería una opción para aquellos casos en que los padres y/o pacientes prefieran no utilizar psicofármacos, siempre aclarando que no son de primera línea.

Bibliografía

- Anan P, Sachdeva A. (2016). Effect of Poly Unsaturated Fatty Acids Administration on Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Sep, Vol-10(9): OC01-OC05.
- Angemi J (2017). Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En PROAPSI (Programa de actualización en psiquiatría). Quinto Ciclo. Módulo 4. Ed. Médica Panamericana. Bs As. Argentina.
- Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Di Muzio V, Michelacci F, et al. (2006) Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *International Clinical Psychopharmacology*;21(6):319–36.
- APA (American Psychiatric Association) (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España.
- Arnold L, Sandra Pinkham S, Votolato N. (2000) Does Zinc Moderate Essential Fatty Acid and Amphetamine Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 10, 2,111-117.
- Bakker E, Ghys A, Kester A, Vles J, Dubas J, Blanco C et al. (2003) Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr*;57:89-95.
- Barragán E, Breuer D, Döpfner M. (2017) Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*.21(5):433-441.
- Bélanger A, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre M, Lippé S, l'Heureux F et al (2009). Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health* 2009;14(2):89-98.
- Bent S, Hendren R, Zandi T, Kalb L, Nestle J, Law P et al. Internet-Based, Randomized, Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Hyperactivity in Autism. (2014) *J of Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*. Vol 53, Issue 6, P658-666, June 01.
- Bloch M, Qawasmi A. (2011) Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50 (10): 991-1000.
- Bos D, Oranje B, Veerhoeck E, Van Diepen R, Wusten J, Demmelmair H et al (2015) Reduced symptoms of inattention after dietary omega 3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 40: 2298–2306.
- Bozzatello P, De Rosa M, Rocca P, Bellino S.(2020). Effects of Omega 3 Fatty Acids on Main Dimensions of Psychopathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6042; doi:10.3390/ijms21176042.
- Brookes K, Chen W, Xu X, Taylor E, Asherson P. (2006). Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*.Nov 15;60(10):1053-61.
- Chang J, Su K, Mondelli V, Satyanarayanan S, Yang H, Chiang Y et al (2019) High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels. *Translational Psychiatry* 9:303 <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0633-0>.
- Chang J. Su K, Mondelli V, Pariente C (2018) 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* 43, 534–545.
- Chapkin R, Akoh C, Miller C. (1991) Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptide leukotriene synthesis. *J Lipid Res*; 32: 1205-13.
- Clandinin M, Chappell J, Leong S, Heim T, Swyer P, Chance G (1980). Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*.4:131–8.
- Colquhoun I, Bunday S. (1981) A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* 1981; 7:673–79.
- Conklin S, Gianaros P, Brown S, Yao J, Hariri A, Manuck S, et al. (2007) Longchain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett*.421:209–12.
- Covington M. (2004). Omega-3 Fatty Acids. *Am Fam Physician*; 70:133-40.
- Darwish, A. H., Elgohary, T. M. & Nosair, N. A. (2019). Serum interleukin-6 level in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J. Child Neurol*. 34, 61–67
- Dashti N, Hekmat H, Soltani HR, Rahimdel A, Javaherchian M. (2014) Comparison of therapeutic effects of omega-3 and methylphenidate (Ritalin®) in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 8(4): 7-11.
- FAO/FINUT. Grasas y ácidos grasos en Nutrición Humana. Online: www.fao.org/3/i1953s.pdf Consultada enero 2021.

- Firth J, Teasdale S, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J et al (2019) The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*;18:308–324).
- Fuentes-Albero M, Martínez-Martínez M, Cauli O. (2019) Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Brain Sci*.9, 120; doi:10.3390/brainsci9050120.
- Gustafsson PA, Birberg-Thomberg U, Duchén K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H et al. (2010) EPA supplementation improves teacher-rated behavior and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatr*; 99 (10): 1540-1549.
- Hamazaki T, Hirayama S. (2004) The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*; 58:838.
- Hariri M, Djazayeri A, Djalali M, Saedisomeolia A, Rahimi A, Abdollahian E. (2012). Effect of n-3 supplementation on hyperactivity, oxidative stress and inflammatory mediators in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Malays J Nutr*. Dec;18(3):329-35.
- Hawkey E, Nigg J. (2014) Omega—3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev*. August; 34(6): 496–505.
- Hibbeln J, Gow R. (2014) Omega-3 Fatty Acid and Nutrient Deficits in Adverse Neurodevelopment and Childhood Behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. July; 23(3): 555–590.
- Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K (2004). Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder—a placebo-controlled double blind study. *European Journal of Clinical Nutrition* 58, 467–473.
- Huss M, Volp A, Stauss-Grabo M. (2010) Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention deficit/hyperactivity problems- an observational cohort study. *Lipids in Health and Disease*; 9:105.
- in 't Veld B, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer L, van Duijn C, Stijnen T et al. (2001) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*; 345:1515-1521.
- Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. (2009) Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Trial in Children and Adolescents. *J of Att. Dis*. 2009; 12(5) 394-401).
- Kean J, Sarris J, Scholey A, Silberstein R, Downey L, Stough C. (2017) Reduced inattention and hyperactivity and improved cognition after marine oil extract (PCSO-524®) supplementation in children and adolescents with clinical and subclinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 234:403–420.
- Kidd P (2007) Omega-3 DHA and EPA for Cognition, Behavior, and Mood: Clinical Findings and Structural-Functional Synergies with Cell Membrane Phospholipids. *Altern Med Rev*;12(3):207-227).
- Kohlboeck G, Glaser C, Tiesler C, Demmel-mair H, Standl M, Romanos M et al (2011) Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: results from the LISAPLUS study. *Am J Clin Nutr* 94(6):1592–1599.
- LaChance L, McKenzie K, Taylor V, Vigod S. Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio in Patients with ADHD: A Meta-Analysis (2016) *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 25:2, Spring.
- Lakhan S, Vieira K. (2008). Nutritional therapies for mental disorders. *Nutrition Journal*, 7:2 doi:10.1186/1475-2891-7-2.
- Lavalie M, Denis I, Guesnet P, Vancassel S. (2010) Involvement of omega-3 fatty acids in emotional responses and hyperactive symptoms. *J Nutr Biochem*; 21(10): 899-905.
- Lozano J, Galindo J, García- Borrón J, Martínez- Liarte J, Peñafiel R, Solano F. (2005) *Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud*. Ed McGraw Hill-Interamericana. Madrid. España.
- Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasher H, Cohen T, et al. (2012) 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*; 27(5): 335-342.
- Matsudaira T, Gow R, Kelly J, Murphy C, Potts L, Sumich A et al (2015) Biochemical and Psychological Effects of Omega-3/6 Supplements in Male Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. Volume 25, Number 10, 775:782.
- McCann J, Ames B. (2005) Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*;82:281-295.
- McNamara R, Strawn J (2013) Role of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Practice. *PharmaNutrition*. April; 1(2): 41–49.
- Messamore E, MacNamara R. (2016) Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in Health and Disease* 15:25 DOI 10.1186/s12944-016-0196-5.
- Milte C, Parletta N, Buckley J, Coates A, Young R, Howe P. (2015). 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. *Journal of Attention Disorders*.19(11):954-964.
- Mitchell E, Aman M, Turbott S, Manku M (1987): Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin. Pediatr*. 26, 406–411.
- Moghaddam M, Shamekhi M, Rakhshani T (2017). Effectiveness of methylphenidate and PUFA for the treatment of patients with ADHD: A double-blinded randomized clinical trial. *Electronic Physician*. May, Vol: 9, Issue: 5, Pages: 4412-4418.
- Montgomery P, Burton J, Sewell R, Sreckelsen T, Richardson A. (2013) Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One* 2013; 8 (6): e66697.
- NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). (2012). *Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Omega-3 Fatty Acids.
- Otaegui-Arazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage G. (2014) Diet, cognition and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr* Feb;53(1):1-23.
- Peet M, Stokes C. (2005) Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*; 65 (8):1051-9.
- Plourde M, Cunnane S. (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*;32:619-634.
- Ramakrishnan U, Gonzalez-Casanova I, Schnaas L, DiGirolamo A, Quezada A, Pallo B et al (2016). Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 104:1075–82.
- Raz R, Gabis L. (2009) Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 51; 580–592.
- Richardson A, Puri B. (2002) 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 26:233-239.
- Richardson A, Montgomery P. (2005) The Oxford-Durham Study: A Randomized, Contro-

lled Trial of Dietary Supplementation with Fatty Acids in Children with Developmental Coordination Disorder. *Pediatrics* May 2005; 115 (5) 1360-1366.

- Richardson A. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18:155-172.
- Rioux F, Innis S, Dyer R, MacKinnon M (1997) Diet-induced changes in liver and bile but not brain fatty acids can be predicted from differences in plasma phospholipid fatty acids in formula and milk fed piglets. *J Nutr* 127: 370-77.
- Rodríguez C, García T, Areces D, Fernandez E, García-Noriega M, Domingo J (2019). Supplementation with high-content docosahexaenoic acid triglyceride in attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 15 1193-1209.
- Ruiz-Lázaro Pedro Manuel. (2014) Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) en el tratamiento del déficit de atención con y sin hiperactividad (TDAH). revista de psiquiatría infanto-juvenil núm 3/julio-septiembre.
- Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykholeslam H, Moshiri E, Dorreh F. (2016) Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Res Pharm Pract* 5:22-6.
- Salem N, Jr., Litman B, Kim HY, Gawrisch K. (2001) Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids*; 36:945-59.
- SanGiovanni J, Parra-Cabrera S, Colditz G, Berkeley C, Dwier J.(2000) Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm in-

fants. *Pediatrics*; 105:1292-1298.

- Serhan CN. Eicosanoids in leukocyte function. *Curr Opin Hematol* 1994; 1:69-77.
- Simopoulos A. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(6):495-505.
- Sinn N, Bryan J (2007). Effect of Supplementation with Polyunsaturated Fatty Acids and Micronutrients on Learning and Behavior Problems Associated with Child ADHD. *J Dev Behav Pediatr.* Apr;28(2):82-91.
- Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia.* 2001; 7:12-36.
- Stevens L, Zentall S, Deck J, Abate M, Watkins B, Lipp S et al. (1995): Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 761-768.
- Stevens L, Zentall S, Abate M, Kuczek T, Burgess R (1996) Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav*;59:915-920.
- Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A et al, (2003) EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38:1007-1021.
- Stillwell W, Shaikh S, Zerouga M, Siddiqui R, Wassall S. (2005) Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts. *Reprod Nutr Dev.*Sep-Oct;45(5):559-79.
- Tapia A (2005). La suplementación con ácidos grasos omega-3 disminuye la agresividad, hostilidad y el comportamiento antisocial. *Rev Chil Nutr* Vol. 32, N°2, Agosto.
- Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, Smith L, Clandinin M. (1993). Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. *Can J Physiol Pharmacol*;71:531-555.
- Tsukada H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Nishi-

yama S, Koga K. (2000) Docosahexaenoic acid (DHA) improves the age-related impairment of the coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response: a PET study in conscious monkeys. *Brain Res.*862:180-6.

- Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, (2007). Effect of phospholipids enriched with omega-3 fatty acids on symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in children. *Pediatric Academic Societies Meeting.* Toronto, Canada.
- Voigt R, Llorente A, Jensen C, Fraley J, Berretta M, Heird W. (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*;139:189-196.
- Waitzberg D, Garla P. (2014) Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp*;30(3):467-477.
- Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E, Spitzer M, Bode H. (2014) 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 Fatty Acids.*Jul-Aug;91(1-2):49-60.
- Young C, Hikita T, Kaneko S, Yimizu Y, Hanaka S, Abe T et al (1997) Fatty acid compositions of colostrum, cord blood, maternal blood and major infant formulas in Japan. *Acta Paediatr Jpn* ;39:299-304.
- Young G, Maharaj N, Conquer JA (2004) Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*; 39:117-123.

Microglía, microbiota, envejecimiento y enfermedad neurodegenerativa

Resumen

Se realizó una revisión sobre la vinculación acerca de la Microglía, tema que despertó interés investigativo en los últimos tiempos en la búsqueda de nuevas terapéuticas, las enfermedades neuropsiquiátricas y el envejecimiento se definió microglía sus funciones microbiota la comunicación eje cerebro intestino y microglía microbiota y las modificaciones en el envejecimiento, estrés, depresión y deterioros cognitivos.

Palabras clave

Microglía – Microbiota – Eje cerebro-intestino – Comunicación microglía-microbiota – Enfermedades neuropsiquiátricas – Envejecimiento.

Kabanchik A. "Microglía microbiota, envejecimiento y enfermedad neurodegenerativa". *Psicofarmacología* 2023;133:22-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

Neuroglia etimológicamente proviene del griego *neuron*: nervio y de glía. pegamento; "pegamento nervioso, factor de adherencia de células neuronales".

Fue descripto en 1896 por Virchow R quien considero que era un elemento estático sin función relevante.

Con Pio del Río Hortega 1919 el concepto estático de Virchow se desmorona. Hortega denominó Microglías a las células neurogliales del tejido nervioso con capacidad fagocitaria y de soporte, que forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central (SNC) y que conjuntamente con los Astrocitos y los Oligodendrocitos conforma la Neuroglía Del Río Hortega decía "si hay neuronofagia, creemos que solo las células de la

microglía lo hacen, ya que su capacidad para migrar y fagocitar está fuera de toda duda» (Alonso JR, 2016); (Kettenmann H, et al., 2011).

Durante medio siglo, se creyó que el cerebro humano contenía alrededor de 100 mil millones de neuronas y un billón de células gliales, con una proporción de glía: neurona de 10:1. Un nuevo método de conteo, el fraccionador isotrópico, ha desafiado la noción de que la glía supera en número a las neuronas y revivió una pregunta que se pensaba que había sido resuelta. El fraccionador isotrópico recientemente validado demuestra una relación glía: neurona de menos de 1:1 y un número total de menos de 100 mil millones de células gliales en el cerebro humano. Una encuesta de evidencia original muestra que los datos histológicos siempre respaldaron una

proporción de 1:1 de glía a neuronas en todo el cerebro humano y un rango de 40 a 130 mil millones de células gliales (Von Bartheld C et al., 2016).

La microglía tiene origen mesodérmico se desarrolla a partir de macrófagos primitivos en el saco vitelino, se mantiene a través del mecanismo de auto proliferación repetida y comprenden alrededor de un 12% del total de células del cerebro (Kasayuki T, 2021).

Funciones

La microglía cumple una amplia gama de funciones; vigilancia, respuesta inmune, fagocitosis, poda sináptica, mielinización, vasculogénesis y neurogénesis durante el desarrollo y la edad adulta en condiciones fisiológica y patológicas (Erica R Giffard, 2015 M-È Tremblay, A Sierra, 2014 DiSabato DJ, 2016, Quesada-Yamasaki 2016, Sanguino-Gómez J, 2022 Kettenmann H et al., 2011).

Vigilancia

Escanean constantemente el cerebro para detectar cualquier anomalía o alteración. Incluso cuando no están activas ya que no hay ninguna situación de emergencia, las células de la microglía no están del todo inactivas. Están constantemente patrullando el sistema nervioso central, reparando daños neuronales leves y eliminando restos celulares que podrían resultar tóxicos para las neuronas.

Modalidades de motilidad microglial

Basal, son aquellos movimientos aparentemente aleatorios y no dirigidos que realiza la microglía para escanear el parénquima, que consisten en la extensión y retracción de los procesos en todas las direcciones.

Dirigida o la quimiotaxis microglial: ocurre como respuesta a un daño celular o tisular en los que la microglía dirige activamente sus procesos al lugar de la lesión, mediante la extensión de los hacia la lesión y la retracción en el lado opuesto de la célula.

Respuesta inmune

Una de las principales funciones de la microglía es iniciar una respuesta inflamatoria, esta consiste en eliminar la causa de la lesión celular, las células muertas y tejidos dañados, para la reparación del tejido. Dependiendo de la naturaleza del daño la microglía puede desencadenar cascadas de señalización proinflamatoria o antiinflamatoria. La activación de las vías de señalización proinflamatoria hace que la microglía libere citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-6, IL-12, IL-1 β y

TNF- α) y especies reactivas (p. ej., óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno) en su interior y entorno circundante para suprimir y combatir los patógenos invasores). Por el contrario, la activación de las vías antiinflamatorias permite que la microglía mitigue y repare el daño causado por el estímulo inmunitario inicial y la respuesta proinflamatoria. La activación de estas vías desencadena la liberación de citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10 y TGF- β) y factores neurotróficos que previenen el desarrollo de inflamación crónica y permiten que la microglía mantenga sus propiedades neuroprotectoras y cicatrizantes (Kettenmann H, et al., 2011).

Además, del grado de neuroinflamación depende el contexto, la duración y el curso del estímulo o insulto primario las respuestas inflamatorias breves y controladas generalmente se consideran beneficiosas para el organismo huésped.

La activación microglial amplificada, exagerada o crónica puede conducir a cambios patológicos fuertes y complicaciones neuro conductuales.

Fagocitosis

Es el proceso por el cual una célula reconoce, engloba y degrada partículas sólidas de gran tamaño ($> 0,5 \mu\text{m}$) o estructuras. Es una función inmune clave ya que la microglía fagocita restos celulares, sustancias tóxicas, células apoptóticas. Patógenos bacterianos o víricos, protegiendo así al sistema nervioso central.

Junto con la inflamación, la fagocitosis compone la primera línea de defensa contra los patógenos por el sistema inmune innato y también ayuda a iniciar la respuesta inmune adaptativa más específica de patógeno a través de la presentación de antígenos a los linfocitos T. Luego del proceso de fagocitosis la microglía queda inactiva disminuyendo el riesgo de alterar el funcionamiento del SN.

Mielinización

La microglía también está implicada en la mielinización debido a la liberación de varios factores de crecimiento que controlan la proliferación y la supervivencia de oligodendrocitos y sus precursores.

Vasculogénesis

Puede jugar un papel importante en la formación de nuevos vasos sanguíneos o la angiogénesis tanto en la fisiología como en la patología.

Neurogénesis durante la edad adulta

La microglía elimina las neuronas apoptóticas recién nacidas tanto en el hipocampo y en la zona subventricular, también puede contribuir a la disminución de la neurogénesis en diferentes condiciones tales como el envejecimiento o en enfermedades neurodegenerativas a través de la liberación de citocinas proinflamatorias.

Poda sináptica

En las etapas postnatales, las células microgliales contribuyen al refinamiento de circuitos sinápticos y maduración de sinapsis. Pueden jugar un papel en dar forma a las características estructurales de las conexiones sinápticas dentro de los circuitos neuronales tanto durante el desarrollo como después de lesiones mediante la eliminación de componentes pre y postsinápticos.

Microglía y envejecimiento

El envejecimiento es un proceso complejo que implica senescencia celular, inflamación y una pérdida gradual de la homeostasis.

Con el envejecimiento, la microglía cambia su morfología y puede mostrar una capacidad disminuida para las funciones normales relacionadas con la migración, la eliminación y la capacidad de cambiar de un estado proinflamatorio a uno antiinflamatorio para regular la lesión y la reparación, cambio que contribuye potencialmente a una mayor susceptibilidad y neurodegeneración en función de la edad (Harry GJ, 2013).

La microglía envejecida tiene un fenotipo diferente al de la microglía activada y muestra una apariencia distrófica, representada por un aumento del volumen del soma, anomalías en la estructura citoplasmática, procesos fragmentados y retraídos y una distribución tisular no uniforme. Hay cambios en la producción de citoquinas, aumento de la expresión de marcadores de activación, y la aparición de morfologías distróficas (Damani et al., 2011).

En estado de reposo tiene árboles dendríticos significativamente más pequeños y menos ramificados, los procesos de motilidad son más lentos, lo que probablemente compromete su capacidad para monitorear e interactuar continuamente con su entorno (Damani MR et al., 2011).

Shahidehpour RK et al., 2021 hallaron un aumento asociado con la edad en el número de microglía distrófica en el hipocampo y la corteza frontal. Estos resultados demuestran que la distrofia de la microglía, y no la microglía hipertrófica, corresponden a la morfología de la microglía envejecida. El fenotipo microglial envejecido se caracteriza por una re-

ducción de la actividad de migración y fagocitosis, así como por respuestas inflamatorias exacerbadas (cebado de microglía) y déficits en las funciones quimiotácticas (Damani et al., 2011). El estado inflamatorio aumenta con la edad, los mediadores clave de las reacciones inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2 e iNOS) aumentan durante el proceso de envejecimiento. La expresión génica de estos marcadores inflamatorios está modulada por el factor de transcripción sensible a redox (Chung et al., 2009).

En una investigación realizada por el grupo *North American Brain Expression Consortium*; Soreq et al., 2017 hallaron que el principal determinante de los cambios de expresión de genes específicos era en la microglía y células endoteliales las cuales aumentaron en todas las regiones del cerebro durante el envejecimiento. La diferencia entre un cerebro viejo y un cerebro joven no está tanto en el número de neuronas sino en la presencia y función de las células de soporte la glía.

La fagocitosis de la microglía se ve afectada por el envejecimiento de manera específica según el sexo. En experimentos *in vitro*, muchos estudios han demostrado que la microglía femenina tiene una mayor capacidad fagocítica que la de los hombres (Yanguas-Casás N, et al., 2023).

Microbiota intestinal y envejecimiento

Se denomina microbiota intestinal a la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo y microbioma, a las comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones. La microbiota intestinal contiene 100 billones de microorganismos, incluyendo como mínimo 1.000 especies diferentes de bacterias que comprenden más de 3 millones de genes, 150 veces más que en el genoma humano, puede pesar hasta 2 kg y dos tercios son específicos, en cada persona se la describe como un documento de identidad, ya que es única a cada individuo (Gut Microbiota for Health World Summit, 2018). Está compuesta, por dos filotipos principales de bacterias, Firmicutes y Bacteroidetes y en menor medida, Actinobacterias (Grenham S et al., 2011).

El intestino posee un ecosistema propio, la microbiota intestinal con 100 billones de microorganismos y un sistema nervioso propio, (SNE) más de 500 millones de neuronas. Al SNE se lo llama: “el pequeño cerebro”, “el mini-cerebro”, “el cerebro abdominal”, “el cerebro digestivo” o el “segundo cerebro”. SNE es la única parte del cuerpo que puede rechazar o ignorar un mensaje que llega desde el cerebro craneal.

En el adulto, la microbiota es cada vez más diversa, pero mucho más estable y más difícil de modificar, puede albergar entre 500 y 1.000 especies de microorganismos, siendo las bacterias de los filos Bacteroidetes (23%) y Firmicutes

(65%), Actinobacterias 5% (Turpin W 2016). Al envejecer se modifica la composición, diversidad y funcionalidad microbiana, el sistema inmune se deteriora gradualmente (inmunosenescencia). La microbiota permanece estable hasta los 65 años aproximadamente, con el avance de la edad cronológica (KS, Jazwinski 2018), hay pérdida progresiva de la diversidad (*Gut Microbiota For Health* 2015), la composición está influenciada por factores ambientales y del huésped (Turpin 2016), varios pueden contribuir a modificaciones entre ellos, el tipo de dieta y su variabilidad, determinadas enfermedades, algunos fármacos como los antibióticos, etc. El envejecimiento saludable se correlaciona con un microbioma diverso (Lynch et al., 2015).

La composición de la microbiota intestinal en los ancianos se ve alterada. Hay un aumento de bacterias anaeróbicas facultativas y de proteobacterias y el descenso de grupos microbianos relacionados con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sobre todo ácido butírico. Esta disbiosis asociada al avance de la edad explica el mayor riesgo de morbilidad (M J Claesson et al., 2011).

Los cambios observados en la microbiota intestinal podrían ser causa o resultado de alteraciones de la neuroinflamación o microglía. Los metabolitos o neurotransmisores derivados de la microbiota comensal intestinal tienen el potencial de atenuar e incluso restaurar las alteraciones de la microglía inducidas por la edad y, finalmente mejorar el deterioro cognitivo (Rui Zhou, 2022).

Cuando la microbiota intestinal no puede adaptarse a los cambios y aparece una pérdida de balance en su composición se denomina Disbiosis, la misma relacionada con la edad puede contribuir a la insalubridad y reducción de la longevidad, desencadenar la respuesta inmune innata y la inflamación crónica de bajo grado, lo que conlleva a diferentes patologías degenerativas relacionadas con la edad y al envejecimiento poco saludable. La biología del envejecimiento se aborda mejor utilizando una medida funcional de la edad. A medida que aumenta la edad biológica, disminuye la homeostasis de la microbiota intestinal con el huésped, mientras que aumenta la disbiosis. Los cambios disbióticos se comunican al huésped a través de diversas vías de señalización y moléculas bioactivas, lo que retrasa o promueve las respuestas inmunes proinflamatorias y las patologías degenerativas relacionadas con la edad (K S, Jazwinski 2018). Los estudios en animales sin gérmenes (GF) han demostrado que la colonización bacteriana del intestino es fundamental para el desarrollo y la maduración del Sistema nervioso entérico (ENS) como del SNC. (Luczynski P et al., 2016). Durante el envejecimiento, la disbiosis de la microbiota intestinal podría conducir a una mayor permeabilidad del tracto gastrointestinal, lo que induce un mayor nivel de productos bacterianos circulantes, como el di-

péptido muramilo (MDP) (Thevaranjan et al., 2017). En sentido inverso, las modificaciones que experimenta la MI también influyen sobre diversos parámetros relacionados con la salud. En edades más avanzadas, la variabilidad en la composición y las pérdidas en su actividad se van acentuando. Después de los 100 años, la microbiota muestra una remodelación profunda y posiblemente adaptativa. En un análisis comparativo de la microbiota filogenética de semi-supercentenarios, 105-109 años de edad, hallaron una creciente abundancia de especies subdominantes. La presencia de una microbiota tan comprometida en los centenarios se asocia con un aumento del estado inflamatorio, *inflamm-aging*, esto puede explicarse por una marcada disminución, de especies simbióticas con propiedades antiinflamatorias (Biagi et al., 2010, Dinan TG, Cryan JF. 2017).

El *inflamm-aging* se manifiesta también en la mucosa intestinal y se asocia al deterioro de su permeabilidad, lo que permite el avance de microorganismos intestinales o de sus productos a través de dicha mucosa. La microbiota intestinal tiene cuatro funciones principales. La función metabólica se relaciona con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el equilibrio entre la oxidación de ácidos grasos y la lipogénesis, y la síntesis de vitaminas. La función inmunológica se relaciona con la activación de linfocitos T, la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la liberación de citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras, y la secreción de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores. Estos procesos se producen a partir del reconocimiento de los denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) a través de los receptores de reconocimiento de patrones (L Icaza-Chávez M, 2013, Alarcón P, 2016).

Las otras dos funciones principales de la microbiota son la fisiológica y la de barrera. La primera de ellas tiene que ver con el *turnover* o rotación celular, vinculada con el proceso de apoptosis y la segunda se relaciona con el mantenimiento de la función de barrera intestinal que tiene que ver con paso de productos metabólicos, componentes del sistema inmune y hormonas desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo (Guarner, 2007).

Esta función de barrera intestinal parece ser clave en el correcto funcionamiento ya que en estados de disbiosis el intestino se vuelve más permeable y es más permisivo al paso de citoquinas proinflamatorias, toxinas y microorganismos al torrente sanguíneo, lo cual estimula la liberación de hormonas e inmunoglobulinas y la activación de sistemas como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) con la consecuente producción de cortisol y la activación del sistema vagal, condiciones que se vinculan con la presencia de alteraciones sistémicas como son las enfermedades neuropsiquiátricas (Alam A, Neish A, 2018).

Eje intestino cerebro

El eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM) es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. Se encuentra integrado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (que incluye el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico) y los sistemas neuroendócrino y neurohumoral. La composición de la microbiota y la permeabilidad intestinal son elementos fundamentales para su óptimo funcionamiento. (Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77).

Se describen 5 vías de comunicación microbiota cerebro-intestino:

- 1) Nervio vago.
- 2) Eje neuroendocrino-HPA.
- 3) Sistema inmune intestinal.
- 4) Algunos neurotransmisores y reguladores neurales sintetizados por bacterias intestinales.
- 5) Vías de comunicación microbiota, cerebro, intestino.

El eje intestino-cerebro indica las complicadas conexiones entre el intestino y el cerebro, lo cual es crucial para la maduración y función microglial (Erny et al., 2015).

Microglía, microbiota y envejecimiento

La microglía no solo responde a las señales locales dentro del cerebro, sino que también recibe información de la periferia, incluido el tracto gastrointestinal (GI). La microbiota influye en el desarrollo, la maduración y la función de la microglía (Abdel-Haq et al., 2019). La microbiota intestinal se comunica con la microglía por sus metabolitos y neurotransmisores secretados. En los ancianos, la disbiosis de la microbiota altera la homeostasis del microambiente y altera el estado y la función de la microglía. La comunicación intestino-cerebro puede influir en la microglía a través de dos rutas: el nervio vago y el sistema circulatorio. El nervio vago conecta el intestino y el cerebro a través de miles de fibras sensoriales y motoras. La evidencia acumulada indica que las conexiones entre la microbiota intestinal y el nervio vago parecen regular el estado de la microglía y el nivel de inflamación en el SNC (Dinan & Cryan, 2017). La comunicación entre los microbios intestinales y los aferentes vagales también parece influir en la microglía y el nivel de inflamación en el SNC (Forsythe et al., 2014).

La disbiosis de la microbiota intestinal relacionada con la edad aumenta la permeabilidad, permite que los lipopolisacáridos (LPS) se filtren a la circulación sanguínea, el eje intestino-cerebro e influyen en la función microglial tanto en condiciones homeostáticas como de enfermedad. Los ácidos grasos saturados (SCFA), derivan principalmente de la fermentación microbiana intestinal de la fibra dietética. Ellos atraviesan la barrera hematoencefálica BHE, pudiendo regular indirectamente la activación de la microglía en el cerebro. El aumento de la inflamación intestinal impulsada por LPS o infección bacteriana se correlaciona con niveles elevados de activación microglial y liberación de citocinas proinflamatorias (Henry et al., 2009).

Microglía, microbiota, estrés y envejecimiento

El adulto mayor está expuesto a múltiples y variados estresores. Síndrome del nido vacío, jubilación y magros ingresos, fallecimiento del cónyuge, fallecimiento de pares, pérdida de la autonomía física, enfermedades, institucionalización, ser víctima de robo, asalto o estafa que asociados al deterioro de los sistemas fisiológicos (fragilidad) que generan mayor vulnerabilidad.

El estrés, sea, físico o psicológico, induce alteraciones en la respuesta inmune. A menudo la exposición a un factor estresante puede desencadenar una respuesta pro-inflamatoria en el cerebro. Estas respuestas están mediadas por una variedad de moléculas inflamatorias, que incluyen neuropéptidos, citoquinas y hormonas entre otras (Quesada-Yamasaki D et al., 2016).

También juega un papel importante en la activación de la microglía (Blandino P et al., 2006).

El estrés actúa entonces como un inductor del ambiente neuroinflamatorio, principalmente por la vía del eje HPA, cuya respuesta final es un aumento en la concentración de glucocorticoides en sangre. Por lo tanto, la tendencia general es la de concebir el estrés, sobre todo el estrés crónico, como un activador de la microglía con consecuencias como la proliferación de estas células, la elevación de su actividad secretora de productos pro-inflamatorios y el aumento de su capacidad como mediador celular en la presentación de antígenos lo cual la convierte en un potencial activador de procesos neurodegenerativos (Quesada Yamasaki, 2016).

La literatura sugiere que el estrés induce un aumento en el número de microgliales y un cambio hacia un perfil proinflamatorio, diafonía alterada con las neuronas, y muestran una regulación a la baja de su señalización de glutamato. Las respuestas inmunes microgliales después del estrés alteran la vía de la quinurenina a través de metabolitos que nuevamente alteran la transmisión glutamatérgica (Sanguino-Gómez J, 2022).

Científicos del Instituto de Ciencias Biomédicas Trinity (Irlanda), han arrojado nueva luz sobre los procesos de envejecimiento en el cerebro.

El estudio ha puesto de manifiesto, en animales envejecidos, que la microglía autofluorescente adopta un estado disfuncional único, que tiene una serie de repercusiones problemáticas. Por ejemplo, se produce un aumento del estrés y el daño celular, una acumulación de grasas y hierro, alteraciones de los procesos metabólicos y un incremento de la producción de moléculas que sobrecargan la respuesta inmunitaria. Además, los científicos demostraron que la microglía autofluorescente y la inflamación asociada eran más pronunciadas en condiciones patológicas, como en los modelos de factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Alzheimer, y, lo que resulta prometedor, se invertían mediante la sustitución microglial asistida por fármacos en animales envejecidos (Ritzel RM et al., 2023). La microbiota entérica se ve perturbada por factores estresantes psicosociales (es decir, disbiosis entérica), particularmente en términos de una reducción en las bifidobacterias y lactobacilos, y conduce a una mayor permeabilidad del epitelio intestinal, que, a su vez, permite la translocación bacteriana a través de la mucosa intestinal hacia la MLN y torrente sanguíneo. Específicamente, la disfunción entérica, especialmente cuando se manifiesta por la presencia de LPS en bacterias translocadas, estimula la producción de citocinas proinflamatorias circulantes (por ejemplo, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α). Estas citocinas proinflamatorias causan desregulación del sistema HPA al estimular la sobreproducción de CRH y resistencia a los glucocorticoides. Esta activación inmune también media el efecto de la disfunción entérica inducida por el estrés a través de una vía aferente vagal. La desregulación del sistema HPA y la activación del nervio vago, a su vez, conducen a un riesgo elevado de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés. Finalmente, las citocinas proinflamatorias también pueden migrar a través de la barrera hematoencefálica, estimulando una reacción neuroinflamatoria de la microglía, que extrae monocitos del sistema inmunitario periférico (Liu RT, 2013).

La exposición prolongada al estrés puede inducir inflamación de bajo grado, causar anomalías epiteliales ultraestructurales y alterar las interacciones bacterianas-huésped permitiendo una mayor translocación microbiana (Gareau MG et al., 2008).

Microglía, microbiota, depresión y envejecimiento

La depresión unipolar afecta a un 7% de la población de ancianos en general y representa un 5,7% de los años vividos con una discapacidad entre las personas de 60 años y mayores. En los establecimientos de atención primaria de salud la depresión no se diagnostica ni se trata como debiera. Es frecuente que los síntomas de este trastorno en los adultos mayores se pasen por alto y no se traten porque coinciden con

otros problemas que experimentan los adultos mayores. OMS 2017. La evidencia acumulada de estudios preclínicos y clínicos sugiere que las alteraciones en la microbiota intestinal, los ácidos grasos de cadena corta derivados de microbios, los D-aminoácidos y los metabolitos juegan un papel clave en la fisiopatología de la depresión a través del eje cerebro-intestino-microbiota, incluido el sistema nervioso e inmunológico (Chang L, 2022).

La desregulación puede estar involucrada en la fisiopatología de la depresión, ya que a menudo se observa neuroinflamación e hipercortisolismo en este trastorno (G Cheiran Pereira et al., 2022).

Cierta evidencia sugiere que la neuroinflamación es un factor clave que interactúa con los tres correlatos neurobiológicos del trastorno depresivo mayor: agotamiento de la serotonina cerebral, desregulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y alteración de la producción continua de adultos. neuronas generadas en la circunvolución dentada del hipocampo la alteración de la vía de la quinurenina (KYN) a favor de su componente excitotóxico y la desregulación del eje HPA tienen el efecto común de aumentar los niveles de glutamato extracelular y la neurotransmisión de glutamato, lo que puede afectar la neurogénesis del hipocampo (G, Troubat Ret et al., 2021).

La depresión puede considerarse como una enfermedad microglial. La microglía regula la inflamación, la plasticidad sináptica y la formación de redes neuronales, todo lo cual afecta la depresión.

Estudios previos han demostrado que se produce una activación microglial considerable en la Corteza Prefrontal (PFC) y en la Corteza Cingulada Anterior (CCA) durante episodios graves del Trastorno depresivo Mayor (MDD). La activación microglial en ACC también se correlaciona positivamente con la gravedad del episodio depresivo.

Las tomografías por emisión de positrones (PET) han demostrado que la microglía aumenta en ACC durante los episodios de MDD. Al mismo tiempo, los niveles de TSPO (un marcador de activación microglial) aumentaron en pacientes con DDM (Wang H, et al., 2022).

Numerosos informes que utilizan diferentes modelos experimentales han indicado que los antidepresivos, incluidos los fármacos clínicos y de origen vegetal, ejercen sus efectos antidepresivos, en parte, mediante la regulación de los fenotipos microgliales. La regulación de la microglía se ha propuesto como una estrategia terapéutica potencialmente eficaz en las enfermedades inflamatorias crónicas (Wang H, et al., 2020).

La remodelación del eje microbiota-intestino-cerebro utilizando psicobióticos parece ser un enfoque terapéutico prometedor para revertir los trastornos psiquiátricos, y es imperativo descifrar los mecanismos subyacentes de la diafonía intestino-cerebro. eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y péptidos intestinales. La restauración de la microbiota intestinal con

prebióticos, probióticos, posbióticos, simbióticos y alimentos fermentados (psicobióticos) ha ganado una atención considerable para el manejo de la depresión (Palepu MSK, Dandekar MP, 2022).

Apuntar al eje cerebro-intestino-microbiota podría integrarse con antidepresivos para lograr una mejor comprensión de los procesos neurobiológicos que subyacen a la depresión.

Microglía y enfermedades neurodegenerativas

A medida que la microglía realiza su función de vigilancia normal, se encuentra con proteínas aberrantes o mal plegadas como A β , α -sinucleína. En respuesta a estos estímulos tóxicos, la microglía realiza su función de defensa del huésped, intentando eliminar estos agentes. La naturaleza de las proteínas aberrantes o su producción persistente interrumpe las funciones de limpieza microglial y desregula las funciones de defensa del huésped microglial, lo que lleva a una respuesta proinflamatoria exagerada, neurotoxicidad y neurodegeneración. Un segundo tema es que en algunas enfermedades neurodegenerativas, como AD, las mutaciones en genes específicos provocan una desregulación autónoma de las defensas del huésped, lo que inicia o exagera las respuestas proinflamatorias, resultando en neurotoxicidad y neurodegeneración (Hickman S, 2018).

Enfermedad de Alzheimer

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. En todo el mundo, más de 55 millones de personas viven con demencia. presenta síntomas de demencia Cada 3 segundos una persona en el mundo desarrolla demencia según (OMS, 2023).

Vejez no es enfermedad. Las demencias son enfermedades que requieren prevención diagnóstico y tratamiento.

La hipótesis de la cascada amiloide desde 1992 ha jugado un papel prominente para explicar el origen y evolución de este tipo de demencia.

“Una cascada química” es la que acaba provocando la acumulación de Beta Amiloide. que marca el inicio de la enfermedad de Alzhéimer.

También se ha demostrado que las bacterias afectan la neurodegeneración mediante la promoción de la inflamación, la inducción de mecanismos de mimetismo molecular y la acumulación de A β en el cerebro M (Doulberis et al., 2019).

Una secuencia de eventos aceptada es que la acumulación de A β conduce a una respuesta microglial, que promueve la hiperfosforilación de tau y la formación de ovillos neurofibrilares, lo que lleva a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo (Hickman S, et al., 2018).

La microbiota intestinal (GIT) tiene un papel importante en

la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino, Las bacterias que pueblan la microbiota intestinal puede segregar grandes cantidades de amiloides y lipopolisacáridos, lo que podría contribuir a la modulación de las vías de señalización y la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas con la patogénesis de la AD (Jiang C et al., 2017) a la interrupción de las barreras fisiológicas. Los productos formados por las bacterias pueden pasar del GIT al SNC, especialmente en el envejecimiento. El amiloide bacteriano puede desencadenar un plegamiento incorrecto y puede asociar a la agregación de amiloide nativo. Los productos de la microbiota intestinal pueden activar la microglía, aumentando la respuesta inflamatoria en el SNC. La microglía desencadenada inicia la neuroinflamación en el cerebro, lo que provoca la pérdida de neuronas, un factor importante en la EA. En el sistema nervioso central, una mayor respuesta inflamatoria es capaz de activar las células microgliales, lo que lleva a la liberación de citocinas proinflamatorias y el factor de necrosis tumoral- α ., degenerando las neuronas sanas y deteriorando las funciones cerebrales (Heeok Hong 2016).

La respuesta inflamatoria derivada del intestino junto con el envejecimiento y la mala alimentación en los ancianos contribuye a la patogénesis de la EA. El envejecimiento tiene un efecto profundo en la microglía, lo que lleva a una inflamación crónica y a un aumento en la susceptibilidad del cerebro a los procesos neurodegenerativos que ocurren en la enfermedad de Alzheimer.

La proliferación y activación de la microglía en el cerebro, concentrada alrededor de las placas amiloides, es una característica destacada de la enfermedad de Alzheimer (EA). del cerebro. La mayoría de los genes de riesgo de EA se expresan en gran medida (y muchos se expresan selectivamente) en la microglía del cerebro, Hensen D et al., 2022 En la EA, hay estudios realizados que indican que el principal iniciador de la activación de la microglía es la acumulación de beta amiloide A β (Yu Y, Ye RD).

Enfermedad de Parkinson

Una de las características patológicas de la EP es la neuroinflamación crónica (Hong 2016).

La extensa investigación a lo largo de los años ha fortalecido la visión actual sobre la microglía como un actor en la patogénesis de la EP y otras α -sinucleinopatías (Stefanova N, 2016).

La activación de las células gliales es una característica común en pacientes con EP presentan agregados de la proteína α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra pars compacta, disfunción mitocondrial en estas neuronas y neuroinflamación generalizada, este proceso neuroinflamatorio está mediado por la microglía. En los pacientes con

EP, la microglía está activada, lo que induce la liberación de una variedad de citoquinas proinflamatorias, indispensables para la eliminación de las proteínas anormales, los agregados de α -sinucleína, la disfunción mitocondrial o la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica. Ello se traduce en neuroinflamación generalizada en el cerebro y muerte neuronal (Del Campo – Montoya et al., 2022).

La microglía activada puede ser dañina para las neuronas, puede mediar en la pérdida de sinapsis por absorción, también pueden exacerbar la patología tau y secretar factores inflamatorios que pueden dañar las neuronas.

En tal modelo de patogénesis de la enfermedad, la microglía tiene dos caras, una beneficiosa y otra dañina, y la población de microglía perjudicial aparece más tarde en el curso de la enfermedad y coincide con la pérdida de sinapsis y el declive sintomático. Puede contribuir al proceso de la enfermedad de Parkinson (EP) de múltiples maneras, incluida la señalización proinflamatoria y antiinflamatoria, la eliminación de alfa sinucleína (α -syn) y la propagación de α -syn. Debido a su participación inequívoca en el proceso de la enfermedad, la microglía es un fuerte candidato para un biomarcador de diagnóstico y progresión (Stefanova N, 2022).

Una secuencia de eventos aceptada es que la acumulación

de A β conduce a una respuesta microglial, que promueve la hiperfosforilación de tau y la formación de ovillos neurofibrilares, lo que lleva a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo.

Futuro

La exploración continua de la intersección de la microbiología, la inmunología y la neurobiología tiene una inmensa promesa terapéutica (Winek et al., 2016).

La remodelación del eje microbiota-intestino-cerebro utilizando psicobióticos parece ser un enfoque terapéutico prometedor para revertir los trastornos psiquiátricos (Palepu MSK, Dandekar M P, 2022).

Limitar la sobreactivación de las microglías y los astrocitos puede ser un blanco en la terapia de la EA. Las estrategias terapéuticas futuras funcionarán para contrarrestar el efecto perjudicial de la sobreactivación de estas poblaciones celulares (I. Lopategui Cabezas et al., 2014).

Bibliografía

- Alonso JR Historia de la Glia <https://jralonso.es/2016/01/26/historia-de-la-glia/>.
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev*. 2011 Apr;91(2):461-553.
- Von Bartheld CS, Bahne J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016 Dec 15;524(18):3865-3895.
- Kasayuki T <https://www.wakolatinamerica.com/blog-reactivos/noticias-wako/post/segunda-revision-origen-de-las-microglia-y-las-enfermedades-cerebrales> 2021.
- E R Giffard Microglia: Physiology, Regulation & Health Implications (Neuroscience Research Progress Nova Science Publishers Inc; UK ed. edición (1 febrero 2015).
- M-È Tremblay, A Sierra, Microglia in health and disease4 Editorial: Springer; Softcover reprint of the original 1st ed. 2014 edición (23 agosto 2016).
- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2(Suppl 2):136-153.
- Quesada-Yamasaki D, Arce-Soto E, Ramírez K, Fornaguera-Trías J, Mora-Galleos A. El papel de la microglía en señalización neuroinflamatoria y la respuesta neuroinmune *Rev.*

Electrónica Neurobiología. Vol 7. 2016.

- Sanguino-Gómez J, Buurstede JC, Abiega O, Fitzsimons CP, Lucassen PJ, Eggen BJL, Lesuis SL, Meijer OC, Krugers HJ. An emerging role for microglia in stress-effects on memory. *Eur J Neurosci*. 2022 May;55(9-10):2491-2518.
- Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther*. 2013 Sep;139(3):313-26.
- Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, Amaral J, Fariss RN, Wong WT. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell*. 2011 Apr;10(2):263-76.
- Shahidehpour RK, Higdon RE, Crawford NG, Neltner JH, Ighodaro ET, Patel E, Price D, Nelson PT, Bachstetter AD. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain. *Neurobiol Aging*. 2021 Mar;99:19-27.
- Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, Carter C, Yu BP, Leeuwenburgh C. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009 Jan;8(1):18-30.
- Soreq L; UK Brain Expression Consortium; Rose J, Soreq E, Hardy J, Trabzuni D, Cookson MR, Smith C, Ryten M, Patani R, Ule J. Major Shifts in Glial Regional Identity Are a Transcriptional Hallmark of Human Brain Aging. *Cell Rep*. 2017 Jan 10;18(2):557-570.

- Yanguas-Casás N, Crespo-Castrillo A, Arevalo MA, Garcia-Segura LM. Aging and sex: Impact on microglia phagocytosis. *Aging Cell*. 2020 Aug;19(8):e13182.
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011. 2:94.
- Turpin W et al. (noviembre de 2016). «Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort». *Nature Genetics*, Vol. 48, Número 11, 1413-1417.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4586-91.
- Zhou R, Qian S, Cho WCS, Zhou J, Jin C, Zhong Y, Wang J, Zhang X, Xu Z, Tian M, Chan LWC, Zhang H. Microbiota-microglia connections in age-related cognition decline. *Aging Cell*. 2022 May;21(5):e13599.
- Lynch SV1, Pedersen O1The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2369-2379.

- K S, Jazwinski. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review *SM Gerontology* 2018 ;64(6) 513.
- Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2016 Nov;44(9):2654-2666.
- Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, Loukov D, Schenck LP, Jury J, Foley KP, Schertzer JD, Larché MJ, Davidson DJ, Verdú EF, Surette MG, Bowdish DME. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017 Apr 12;21(4):455-466.e4.
- Biagi E, Rampelli S, Turrone S, Quercia S, Candela M, Brigidi P The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile *Mech Ageing Dev.* 2017 Jul; 165(Pt B):180-184.
- Dinan TG1, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77-89.
- Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad *Revista Gastroenterol México.* 2013;78(4):240-248.
- Alarcón P, González M, Castro E. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil.* 2016 Jul;144(7):910.
- Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007;22 supl. 2:14-19.
- Alam A, Neish A. Role of gut microbiota in intestinal wound healing and barrier function. *Tissue Barriers.* 2018;6(3):1539595.
- Erny D, Hrab de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Muhlaker T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garretts WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):965-77.
- Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Boktor JC, Cantu-Jungles TM, Thron T, Zhang M, Bostick JW, Khazaei T, Chilakala S, Morais LH, Humphrey G, Keshavarzian A, Katz JE, Thomson M, Knight R, Gradinaru V, Hamaker BR, G motor deficits in synuclein overexpressing mice. *Elife.* 2022 Nov 8.
- Forsythe P, Bienenstock J, Kunze W. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv. Exp. Med Biol* 817:115-33. 2014.
- Blandino P Jr, Barnum CJ, Deak T. The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 β responses to stress. *J Neuroimmunol.* 2006 Apr;173(1-2):87-95.
- Ritzel RM, Li Y, Jiao Y, et al, Los nuevos conocimientos sobre el envejecimiento cerebral esperanza en el tratamiento de ciertas enfermedades neurológicas. *Sci.Adv.* 2023 Mar 10.9(10) add 1101
- Liu T R Stress generation.: future directions and clinical implications *Clinical Psychology Review* 2013.
- Gareau MG1, Silva MA, Perdue MH Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008 Jun;8(4):274-8.
- OMS La Salud Mental y los Adultos Mayores 12 diciembre 2017.
- M. Doulberis, A. Papaefthymiou, S.A. Polyzos, M. Boziki, G. Deretzi, E. Giartza-Taxidou, E. Vardaka, N. Grigoriadis, T. Katsinelos, M. Touloumtzi, K. Papanikopoulou, K. Anastasiadou, S. Georgopoulos, E. Dardiotis, S. Anastasiadis, P. Katsinelos, J. Kountouras. Microbes and Alzheimer' disease: lessons from H. pylori and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci:* 2019Vol. 23 - N. 5Pages: 1845-184.
- Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2018 Oct;21(10):1359-1369.
- Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 2022 May;182:44-56.
- Cheiran Pereira G, Piton E, Moreira Dos Santos B, Ramanzini LG, Muniz Camargo LF, Menezes da Silva R, Bochi GV. Microglia and HPA axis in depression: An overview of participation and relationship. *World J Biol Psychiatry.* 2022 Mar;23(3):165-182.
- Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C, Camus V. Neuroinflammation and Depression: A Review. *Eur J Neurosci.* 2021 Jan;53(1):151-171.
- Wang, H., He, Y., Sun, Z. et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation* 19, 132, 2022.
- Palepu MSK, Dandekar MP. Remodeling of microbiota gut-brain axis using psychobiotics in depression. *Eur J Pharmacol.* 2022 Sep 15;931:175171.
- Hong H, Kim BS, Im H. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Int Neurourol J* 2016; 20(Suppl 1): S2-7.
- Yu Y., Ye RD Microglial A Receptors in Alzheimer's Disease. *Celula. mol. Neurobiol.* 2014; 35 :71-83.
- Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol.* 2018 Feb 5;217(2):459-472.
- Stefanova N. Microglia in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(s1):S105-S112.
- Del Campo-Montoya R; Puerta E; Luquin MR; Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Neuroinflammation in the disease of Parkinson; MJ .Rescifar Revista Española De Ciencias Farmacéuticas, I, Vol. 3, Nº. 1, 2022, Págs. 14-24.
- Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018 Feb 7;12:49.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007;117(2):289-96.
- Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S., et al. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421, 384.
- Megur A, Baltrikien D, Bukelskien V, Burakas A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients.* 2020 Dec 24;13(1):37.
- Winek, K., Dirnagl, U. & Meisel, A. El microbioma intestinal como objetivo terapéutico en enfermedades del sistema nervioso central: implicaciones para el accidente cerebrovascular. *Neuroterapéutica* 13, 762-774, 2016.
- I. Lopategui Cabezas, A. Herrera Batista, G. Pentón Rol. Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. *Futuras implicaciones terapéuticas, Neurología, Volume 29, Issue 5, 2014, MEPages 305-309.*