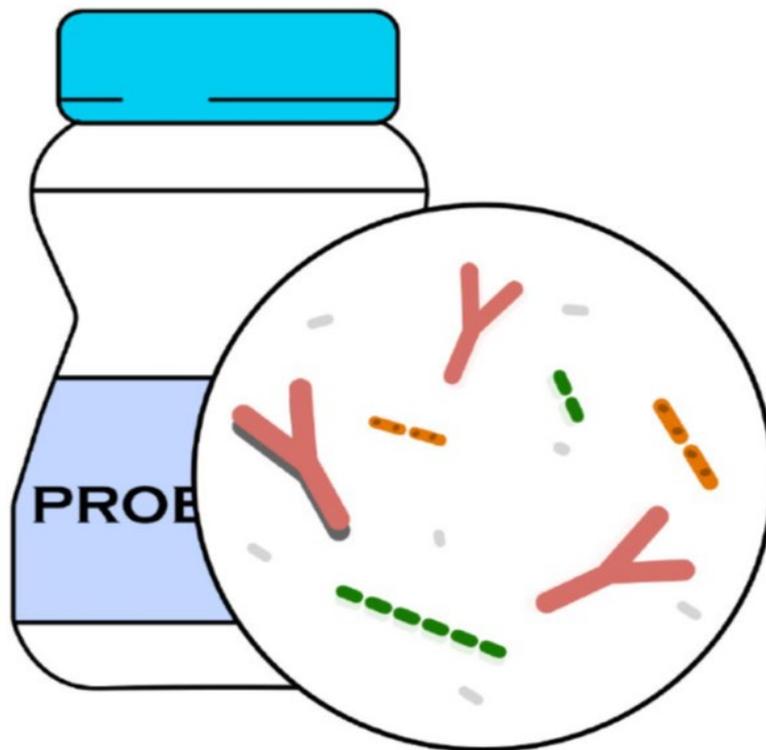


UNIVERSIDAD EUROPEA

MÁSTER EN MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y  
PREBIÓTICOS

“TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E  
HIPERACTIVIDAD Y SU RELACIÓN CON LA  
MICROBIOTA”



CAROLINA LÓPEZ OLMEDA

TUTORES: MÓNICA DE LA FUENTE DEL REY Y GUILLERMO  
ÁLVAREZ CALATAYUD

OCTUBRE 2021

## RESUMEN

El síndrome de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es “un trastorno del neurodesarrollo, que se caracteriza por la falta de atención y la hiperactividad”.

La etiología es multifactorial, centrada principalmente en los factores genéticos. Sin embargo, gracias a las investigaciones recientes, se sabe que la microbiota intestinal y sus desequilibrios tienen mucho que ver en este trastorno. De hecho, cada vez es más evidente la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, de tal manera que la disbiosis de la microbiota intestinal puede provocar (a través del eje intestino - cerebro) una neuroinflamación, provocando alteraciones en el desarrollo.

En este estudio, se hace una revisión de lo publicado en los últimos 10 años referente a la relación entre microbiota y TDAH, así como los efectos que la suplementación con probióticos y otras estrategias dietéticas, pueden tener tanto en el control del desarrollo del trastorno como de sus síntomas.

Los resultados encontrados muestran las alteraciones existentes en la microbiota intestinal en los pacientes con TDAH en relación a los controles sanos, así como la proposición de potenciales microorganismos como biomarcadores de la enfermedad. En cuanto a la relación, tanto positiva como negativa, de los nutrientes en la dieta y el TDAH, destacan por orden de evidencia entre los estudiados, los ácidos grasos omega 3, la vitamina D y en último lugar los aditivos. La dieta mediterránea es considerada óptima para el control de los síntomas de estos pacientes.

Por último, aunque los estudios sobre probióticos como tratamiento alternativo para el TDAH son prometedores, sólo hay un estudio con el probiótico más estudiado en este tema (*Lactobacillus rhamnosus* GG) que demuestra disminución de desarrollo de TDAH en hijos de madres que tomaron dicho probiótico durante la gestación y la lactancia.

## PALABRAS CLAVE

TDAH; Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Microbiota intestinal; Eje intestino cerebro; Probióticos; Dieta; Trastorno neuropsiquiátrico

## ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity syndrome (ADHD) is a “neurodevelopmental disorder, characterized by inattention and hyperactivity”.

The etiology is multifactorial, mainly focused on genetic factors. However, thanks to recent research, it is known that the gut microbiota and its imbalances have a lot to do with this disorder. In fact, the influence of the intestinal microbiota on the development and functioning of the nervous system is increasingly evident, in such a way that dysbiosis of the intestinal microbiota can cause neuroinflammation (through the gut-brain axis), causing alterations in the development.

In this study, a review is made of what has been published in the last 10 years regarding the relationship between microbiota and ADHD, as well as the effects that supplementation with probiotics and other dietary strategies can have both in controlling the development of the disorder and of the symptoms.

The results found show the existing alterations in the intestinal microbiota in patients with ADHD in relation to healthy controls, as well as the proposition of potential microorganisms as biomarkers of the disease. Regarding the relationship, both positive and negative, of

nutrients in the diet and ADHD, omega 3 fatty acids, vitamin D and lastly additives stand out in order of evidence among those studied. The Mediterranean diet is considered optimal for the control of symptoms in these patients.

Finally, although studies on probiotics as an alternative treatment for ADHD are promising, there is only one study with the most studied probiotic on this subject (*Lactobacillus rhamnosus GG*) that shows a decrease in the development of ADHD in children of mothers who took this probiotic during pregnancy and lactation.

## **KEY WORDS**

ADHD; Attention deficit hyperactivity disorder; Gut microbiota; Gut–brain axis; Probiotics; Diet; Neuropsychiatric disorders

## **1. INTRODUCCIÓN**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) pertenece al grupo de los trastornos del neurodesarrollo con gran prevalencia en la infancia y entre sus síntomas destacan la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad. Aunque su inicio es en la infancia, gran parte de los adultos seguirán presentando síntomas.

La etiología sigue siendo desconocida. Se habla de un componente multifactorial, donde destaca un fuerte componente genético y múltiples factores ambientales. Dentro de estos factores ambientales, el presente trabajo se va a centrar en aquellos relacionados con la nutrición y la microbiota intestinal.

En cuanto a la patogenia del trastorno, la microbiota ha tomado en los últimos años una gran importancia, a través del eje intestino - cerebro. De hecho, cada vez está más demostrado la clara influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo y funcionamiento del cerebro.

Dado este papel de la microbiota intestinal, es fácil pensar que la dieta y especialmente los probióticos, con su capacidad de control sobre dicha microbiota, pueden ser grandes protagonistas en el desarrollo y tratamiento de dicho trastorno.

Esta revisión bibliográfica sobre el TDAH, se focalizará en la importancia que la microbiota y sus moduladores: los probióticos y la dieta, pueden tener en esta enfermedad.

### **1.1 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD**

#### **1.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

“El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es una alteración del neurodesarrollo, cuyos síntomas se inician en la infancia y que, en la mayoría de los casos, persisten en la adolescencia y en la edad adulta” (Mascaraque & Cohen, 2020)

Se sabe que es un proceso crónico, y que tiene graves repercusiones en la vida del niño. Este trastorno ocasiona dificultad para regular la conducta y adaptarse a las normas esperadas a la edad, así como dificultades en el ajuste personal, familiar, social y educativo.

Si bien, inicialmente, se consideraba que existía una disminución de su prevalencia en la adolescencia llegando incluso a desaparecer en la adultez, los últimos estudios han puesto

de manifiesto que, siendo un trastorno del neurodesarrollo, persiste en un 70% de los casos en la adolescencia y hasta en un 50% de las personas en la edad adulta (Barkley, 2011).

El TDAH “es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentemente diagnosticado en la etapa infantil, con una incidencia variable según estudios que lo sitúan en torno al 5,29% del total de niños en edad escolar”. Aunque se encuentra poca variabilidad en la prevalencia del trastorno en cuanto a cuestiones genéticas o culturales (Thomas et al., 2015), los porcentajes de prevalencia pueden variar dependiendo del origen de la muestra, así como de la edad de los pacientes diagnosticados y de los criterios diagnósticos. Así, se estima que 1 de cada 10 niños americanos tendrá este trastorno, y que el aumento en la prevalencia en los últimos años es del 43% (Posner et al., 2020). En un metaanálisis se “determinó una estimación global agrupada del 7,2%, siendo el diagnóstico más frecuente en varones, con una relación 2:1” (Thomas et al., 2015). Según otros autores (Willcutt, 2012) “se estima una relación 3:1 a favor de los niños, con una mayor diferencia en el subtipo hiperactivo”. En una encuesta nacional realizada en EEUU en 2016, la prevalencia reflejada fue de 9.4% en niños de 2 a 17 años (Holbrook et al., 2017).

### **1.1.2 ETIOLOGÍA**

La etiología de este trastorno es compleja y bastante desconocida: se habla de un componente multifactorial. Dentro de ella destaca un fuerte componente genético (se estima hasta un 74% de heredabilidad) y los factores ambientales. Por tanto, los genes juegan un papel fundamental en la etiología del TDA. La herencia responde a un modelo multifactorial y es poligénica. En una reciente revisión (Stephen et al., 2019) “se considera que un tercio de la heredabilidad del TDAH se debe a un componente poligénico”. A pesar de ello, mediante los estudios genéticos, sólo se consiguen explicar un bajo porcentaje de los casos (en torno al 10%).

Entre las causas adquiridas destacan los factores asociados al embarazo y parto, entre los que se pueden citar: “cesárea, bajo peso al nacer, prematuridad, exposición intrauterina a nicotina, alcohol o ciertos fármacos y estrés en la madre durante la gestación”.

### **1.1.3 DIAGNÓSTICO**

El TDAH es “un síndrome heterogéneo con unos síntomas nucleares bien identificados, pero con diferentes manifestaciones clínicas según el sexo, la edad, la presencia de comorbilidades y las características propias del paciente. El síntoma más frecuente y duradero es la inatención, mientras que la impulsividad y la hiperactividad disminuyen con la edad. En niños, los síntomas más frecuentes son estos últimos, mientras que en las niñas el síntoma predominante es la inatención” (Hidalgo & Soutullo, 2019).

A pesar de haberse encontrado algunas diferencias en cuanto a la estructura y función del cerebro, no se ha podido identificar hasta el momento marcadores biológico que puedan ayudar a diagnosticar este trastorno

Actualmente el diagnóstico se basa en el DSM - 5 y se resume en “un patrón persistente de falta de atención y/o hiperactividad - impulsividad que interfiere con el desarrollo, y que está presente en dos o más entornos (por ejemplo hogar y escuela o trabajo), impactando negativamente en los aspectos sociales, académicos o en el funcionamiento ocupacional”.

Los síntomas deben presentarse antes de los 12 años. El DSM-5 establece unos criterios diagnósticos que se enumeran en la tabla I del anexo.

La evaluación del TDAH es “clínica, y se basa en la entrevista clínica, siendo necesaria la información de los padres y del colegio”

#### **1.1.4 AGENTES PATOGENICOS**

Una de las teorías que cada vez tiene más evidencia científica, es la de la alteración de la microbiota (disbiosis) en la patogénesis de este trastorno. Además, entre los agentes que se han descrito con posible patogenicidad destacan los asociados con la dieta que se indicarán a continuación brevemente.

##### **COLORANTES ARTIFICIALES EN LA DIETA**

Los colorantes artificiales de la dieta se han visto relacionados con el TDAH, concretamente se han asociado a los problemas de aprendizaje e hiperactividad, habiéndose comprobado su efecto en los síntomas de la enfermedad (Sonuga Barke et al., 2013).

##### **DIETA DE BAJA CALIDAD**

Aunque la etiología del TDAH permanece en debate actualmente, se sabe que hay una “asociación importante entre la etiología del TDAH y la dieta” (Ríos-Hernández et al., 2017 y Pelsser et al., 2017). Los estudios han observado que a mayor adherencia a la dieta mediterránea, una dieta anti-inflamatoria caracterizada por ingesta de fruta y verduras junto con cereales en grandes cantidades diarias, y grasas de alta calidad como el aceite de oliva virgen extra, los frutos secos naturales y los pescados azules, menor diagnóstico de TDAH (Ríos-Hernández et al., 2017).

Entre los factores dietéticos que contribuyen al desarrollo del trastorno, se encuentra la ingesta de dietas con alto contenido en grasas saturadas y azúcares refinados (muy frecuentes en refrescos, dulces y salsas) y baja en frutas y verduras (Woo et al., 2014), esto es, la dieta más frecuente en países occidentales y asociada a la “fast food” (Ríos-Hernández et al., 2017). Se ha propuesto que esa ingesta rica en azúcares simples puede provocar un proceso de hipoglucemia reactiva, a la que tienen mayor sensibilidad los niños, además de asociarse con una menor ingesta de micronutrientes (Kim & Chang 2011). Así, las dietas de baja calidad se asocian a un mayor riesgo de TDAH, mientras que una dieta sana, con comidas regulares y altas dosis diarias de verduras y frutas, lo hace con menores problemas de atención y comportamiento (Ghanizadeh et al., 2015).

#### **1.1.5 TRATAMIENTO**

La mayoría de las guías clínicas recomiendan un tratamiento combinado que incluya tratamiento farmacológico, psicológico y psicopedagógico. Más recientemente se han incorporado otros tratamientos.

### **1.1.5.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

El abordaje farmacológico es el que más eficacia ha demostrado en la reducción de síntomas nucleares. Los tratamientos disponibles se dividen en: estimulantes (metilfenidato y lisdexanfetamina) y no estimulantes (atomoxetina y guanfacina), siendo el “*gold standard*” el tratamiento con metilfenidato a dosis de 1-2 mg/kg/día. De hecho, se ha visto “una reducción de síntomas nucleares en un 60-75% con metilfenidato, además de mejorar la función social, cognitiva y la agresividad” (Hidalgo & Soutullo, 2019). En el caso de paciente, a partir de 6 años, que no han respondido o que han presentado efectos secundarios con metilfenidato, se ha utilizado la lisdexanfetamina. Para más información, consultar Tabla III en Anexo.

A pesar de los efectos positivos de los fármacos sobre los síntomas de TDAH, y que el 70% de los pacientes con TDAH responde al tratamiento farmacológico ( y esto teniendo en cuenta la baja adherencia y los efectos secundarios del mismo), su utilización también tiene limitaciones. Por ello, es importante considerar otros tratamientos alternativos que han sido propuestos.

### **1.1.5.2 TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y PSICOPEDAGÓGICO**

Las **terapias psicológicas** se basan en terapias de conducta y para entrenar las habilidades sociales, en toda la estructura familiar (padres, madres y pacientes).

Los **tratamientos psicopedagógicos** tienen la intención de mejorar el aprendizaje en el entorno escolar

Para más información, consultar Tabla IV en Anexo (Sánchez y Cohen, 2020)

### **1.1.5.3 OTROS TRATAMIENTOS**

#### **1.1.5.3.1 ACTIVIDAD FÍSICA**

Como en la gran mayoría de las enfermedades, la actividad física puede ser un tratamiento muy positivo para el desarrollo conductual, emocional, neurocognitivo y escolar en los pacientes con TDAH (Smith et al., 2013; Hoza et al., 2016).

#### **1.1.5.3.2 VITAMINA D**

El déficit de vitamina D es un problema importante de la sociedad actual, debido a su elevada prevalencia. A pesar de no tener claro el límite inferior de niveles de insuficiencia de vitamina D, cada vez hay más estudios que relacionan un déficit de esta hormona con patologías muy variadas. La vitamina D “participa en procesos cruciales durante el desarrollo cerebral y tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, pudiendo tener un papel importante también en la protección del cerebro en desarrollo frente a factores ambientales nocivos que pudieran actuar

como desencadenantes de trastornos psiquiátricos como el TDAH” (Lertxundi et al., 2021).

En varios estudios, que comentaremos posteriormente, se destaca la asociación entre bajos niveles de Vitamina D en madre y la aparición del trastorno del neurodesarrollo en la adolescencia (Lertxundi et al., 2021; Morales et al., 2015; Sucksdorff et al., 2021; Trivedi et al., 2021). También se demuestra que “concentraciones más altas de vitamina D durante el embarazo, se asocia con un menor riesgo de síntomas de TDAH en los niños” (Morales et al., 2015). En un estudio realizado en Finlandia, se ha observado una clara asociación entre el bajo nivel de vitamina D durante el embarazo y el TDAH en la descendencia (Sucksdorff et al., 2021). De hecho, en ese país ya tienen la recomendación oficial de suplementar durante la gestación con vitamina D.

A pesar de todo ello, se necesitan más estudios sobre los mecanismos que asocian la vitamina D materna con una disminución del riesgo de padecer TDAH

#### **1.1.5.3.3 MELATONINA**

La melatonina ha demostrado, mediante su uso, mejoría en los patrones del sueño, favoreciendo el sueño en pacientes con TDAH (Bendz y Scates, 2010)

#### **1.1.5.3.4. DIETA**

Aunque muchos aspectos de la dieta serán tratados en mayor detalle posteriormente, se avanza en este apartado algunas características dietéticas que se proponen en el tratamiento del TDAH.

#### **Ácidos grasos esenciales**

Hasta la fecha, las intervenciones dietéticas más utilizadas en el TDAH han estado constituidas por la suplementación con ácidos grasos omega-3 y 6, además de la eliminación de los colorantes alimenticios. Los resultados han sido variables, pero sí que se ha demostrado una reducción de los síntomas” (Bundgaard-Nielsen et al., 2020).

Desde hace años se ha descrito una probable relación entre alguna deficiencia nutricional en la madre y el desarrollo del TDAH en el niño. Dentro de estas deficiencias, una de las que más publicaciones tiene al respecto es la de la relación inapropiada entre los ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6. Los omega-6 y omega-3 son “ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que tienen un papel crucial en la función y arquitectura del SNC, concretamente durante las últimas fases de la gestación”. Este tipo de grasa debe ser obtenido de la dieta, principalmente y es importante el equilibrio entre los dos tipos de omega, ya que cada uno cumple una función opuesta: en el caso de omega 6 se favorece la inflamación mientras que con el omega 3 se promueve el estado antiinflamatorio. Si la dieta de la madre gestante, durante la lactancia o la dieta del niño es deficitaria en DHA o AA, el cerebro del niño puede no desarrollarse adecuadamente. Así, concentraciones bajas de

omega 3 han sido asociadas, desde hace tiempo, con trastornos del SNC, debido al papel fundamental que tienen en el funcionamiento del cerebro (Grant & Guest 2016).

Los pacientes con TDAH presentan cantidades bajas de estos ácidos, lo que se ha propuesto como causa de alteraciones en las concentraciones de neurotransmisores fundamentales en este trastorno, como son la serotonina y la dopamina (Patrick & Ames 2015).

#### **1.1.5.4 LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS MODULADORES (PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS)**

La microbiota intestinal se refiere al “conjunto de microorganismos que viven de forma estable en el intestino”, y alberga más de  $10^{14}$  bacterias anaerobias, levaduras, hongos y virus. Esta microbiota tiene funciones muy relevantes que suponen un gran impacto en la salud del huésped, pudiendo producir nutrientes esenciales, ayudando en el metabolismo, protegiendo frente a microorganismos patógenos, y ayudando al desarrollo y función de los sistemas homeostáticos (De la Fuente, 2021).

Cada vez se le da más importancia a la alteración del balance de la microbiota intestinal (disbiosis) y su potencial impacto tanto en el curso clínico como en el desarrollo de los trastornos del neurodesarrollo, y consecuentemente en el desarrollo del TDAH (Richarte et al., 2018).

Dado que la microbiota puede ser modificada por muchos factores, especialmente por la dieta, las intervenciones dietéticas suponen buenas posibilidades de tratamiento en este contexto (Conlon; Bird; 2015). Pero también los probióticos y prebióticos, que pueden modular la microbiota, son opciones terapéuticas muy prometedoras para el control de los trastornos del TDAH. De hecho, “la evidencia científica indica que la dieta y la administración de probióticos y prebióticos pueden ser tratamientos alternativos o coadyuvantes para mejorar el TDAH” (Gilbert et al., 2013; Ly et al., 2017).

En la tabla anexo V se enumeran los mecanismos de interacción, tanto entre prebióticos y probióticos y el huésped, basado en la Guía mundial de la WGO Probióticos y prebióticos.

Todo este aspecto será tratado en mayor profundidad en el apartado de resultados.

#### **1.2 EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO. SU IMPLICACIÓN EN EL TDAH**

La disbiosis intestinal puede provocar un impacto negativo en el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) a través del “eje microbiota-intestino-cerebro”. Dada la bidireccionalidad de este eje, las alteraciones en el SNC también repercuten en la microbiota intestinal. La microbiota del intestino participa en el desarrollo y función de los componentes de este eje, ya que lo hace en los sistemas homeostáticos que lo constituyen, el nervioso, el endocrino y el inmunitario (De la Fuente, 2021).

La microbiota intestinal produce muchos mediadores que intervienen en este eje, y lo hace tanto de forma directa como a través de su papel modulador de la liberación de los mismos por parte de los sistemas homeostáticos presentes en el intestino. Así, neurotransmisores, hormonas y citoquinas, además de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), los ácidos

biliares secundarios y los metabolitos del triptófano, pueden llegar, por vía nerviosa (fundamentalmente vía nervio vago) o sanguínea, al cerebro (Richarte et al., 2018). El nervio vago es considerado la “principal vía de comunicación entre la microbiota y el cerebro”. No obstante, mediante la circulación sanguínea también alcanzan el cerebro muchos de esos mediadores (Gómez-Eguílaz et al., 2019) (Figura 1).

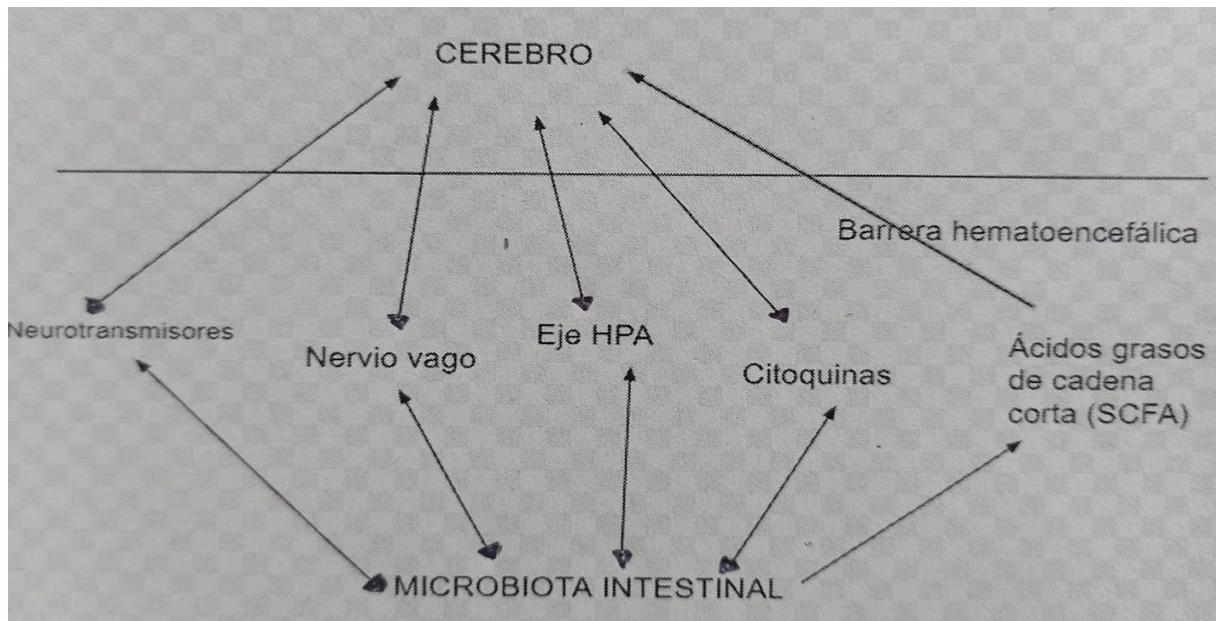


Figura 1: “Mediadores de la microbiota que llegan al cerebro, y desde este a la microbiota. Unos van por vía nerviosa (nervio vago) que comunica el sistema nervioso entérico con el sistema nervioso central. Otros por vía sanguínea (desde hormonas como las del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), hasta citoquinas y SCFA). *Imagen basada en The gut-brain-axis de Kalenik et al. (Kalenik et al., 2021).*

Los SCFA merecen una mención aparte, dada su importancia en la comunicación microbiota-huésped, y especialmente por sus efectos a nivel del funcionamiento cerebral. De ellos, el más abundante es el ácido butírico. El butirato está considerado un antiinflamatorio con múltiples beneficios para la salud intestinal, regulando su homeostasis y controlando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Real López et al., 2021).

Los mecanismos involucrados en la interacción entre la microbiota del intestino y el cerebro, en la patología del TDAH son varios. Entre ellos destacan los recogidos en el documento de consenso de la SEMIPyP, SEPB y SEN (De la Fuente et al., 2021).

Los mecanismos involucrados en la interacción entre la microbiota del intestino y el cerebro, en la patología del TDAH son varios. Entre ellos destacan los recogidos en el documento de consenso de la SEMIPyP, SEPB y SEN (De la Fuente et al., 2021)

- “Aumento de la permeabilidad intestinal: permitiendo que los productos bacterianos, las citoquinas y las quimiocinas pasen a la circulación y crucen la barrera hematoencefálica. Este hecho puede contribuir a la neuroinflamación
- Producción de citoquinas proinflamatorias
- Síntesis de compuestos tóxicos (amoníaco, fenoles, indoles, sulfuro y aminos).

- Síntesis de neuropéptidos implicados en el trastorno (dopamina, noradrenalina, serotonina) y sus precursores (fenilalanina, tirosina, triptófano), que son análogos en estructura a los del sistema nervioso del huésped. Estos precursores son producidos por componentes de la microbiota y pueden absorberse a través del epitelio intestinal, entrar en la circulación y también cruzar la barrera hematoencefálica.
- Activación/desactivación del sistema nervioso autónomo, que se conecta directamente al núcleo del tracto solitario”.

Cuando se modifica esta permeabilidad, se produce el paso de todos estos compuestos al torrente sanguíneo y, posteriormente, a través de la barrera hematoencefálica. Debido a esta alteración de la permeabilidad, se produce un proceso de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación. Estos procesos son los que se consideran el origen de las alteraciones del neurodesarrollo (Figura 2).

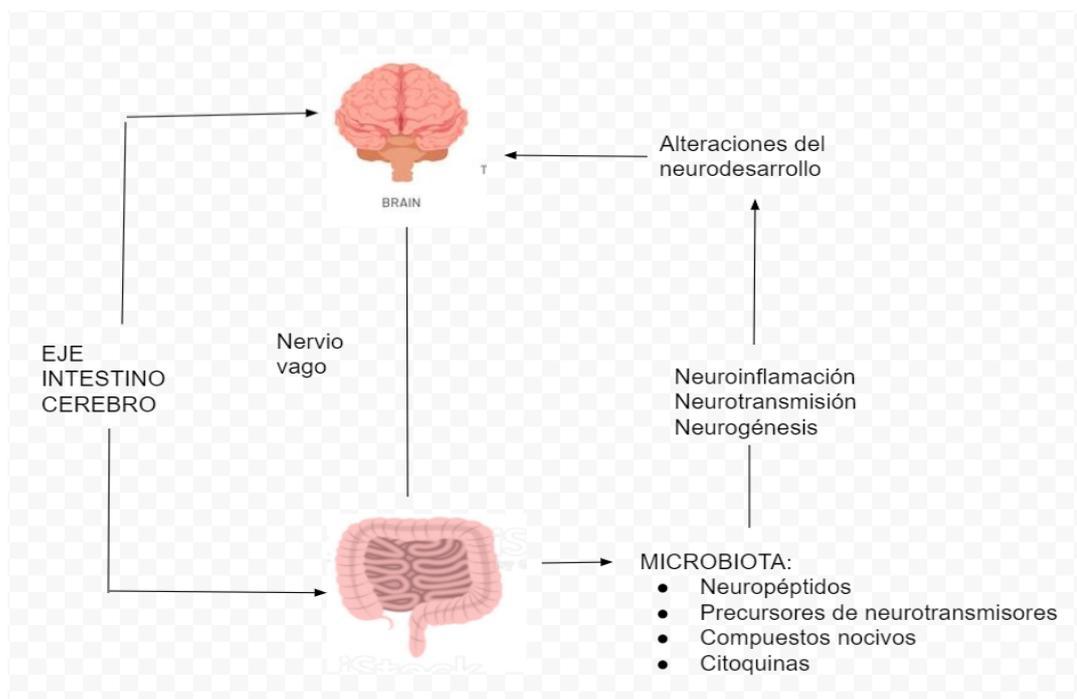


Figura 2. Eje Microbiota-Intestino-Cerebro. Basada en los artículos de (Richarte et al., 2018) y en el documento de consenso de la SEMIPyP, SEPB y SEN (De la Fuente et al., 2021)

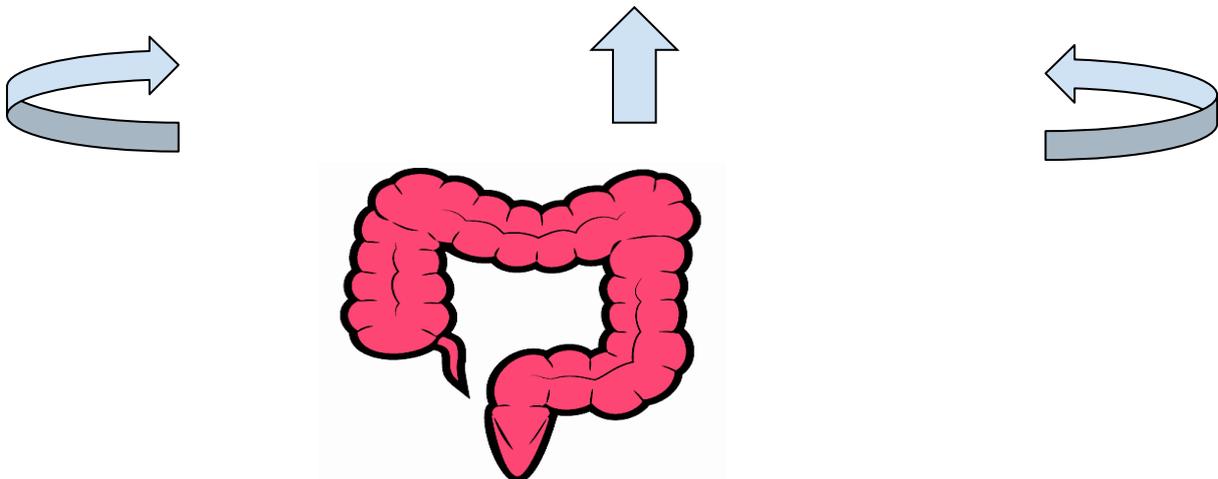
En las rutas de comunicación de la microbiota al cerebro, se han descrito como mecanismos fundamentales: la producción de neurotransmisores y neurohormonas, o las producidas en el huésped por acción moduladora de la microbiota, la inervación mediante el nervio vago y la activación del eje HPA (Strandwitz et al., 2018) (Figura 3). Las neurohormonas (serotonina y dopamina) se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino, y por acción de la microbiota, actuando bien directa o indirectamente en la modulación del comportamiento. La microbiota también interviene en la liberación de GABA, siendo fundamental este neurotransmisor en la maduración del comportamiento.

Los estudios, en este contexto, en el TDAH han mostrado alteraciones en la estructura, función y desarrollo del circuito frontoestriado, cerebeloso, de los lóbulos temporoparietales y de los ganglios basales. Las teorías sobre la neurobiología del TDAH se centran en

disfunciones principalmente en las vías noradrenérgicas y dopaminérgicas, pero también en las serotoninérgicas y colinérgicas. El sistema dopaminérgico es la base de los síntomas del TDAH, incluyendo aspectos cognitivos, emocionales y conductuales. La hipótesis sobre el papel de la dopamina incide en que el cerebro puede verse afectado por la neurotransmisión entérica que se libera después de que los nutrientes estimulan la microbiota del tracto gastrointestinal. Los sistemas serotoninérgicos y colinérgicos también se han visto muy implicados en esta enfermedad. La serotonina altera el aprendizaje y la función de la memoria y, por lo tanto, puede tener un impacto en emociones y en la respuesta al estrés, el apetito y las adicciones (Cortese et al., 2012).



ALTERACIÓN DE LOS NIVELES DE NEUROTRANSMISORES	NERVIO VAGO	EJE HHA
Producción directa: GABA, Norepinefrina y dopamina	Inervación GABAérgica	Estimulación de citoquinas
Alteración del huésped: Serotonina		Regulación de las hormonas del estrés



VÍAS DE COMUNICACIÓN ENTRE INTESTINO Y CEREBRO. Figura adaptada de Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018

A pesar de que por lo indicado se aprecia la relevancia de la microbiota intestinal en el desarrollo del TDAH, hay pocos estudios y muchas dudas al respecto tanto de la relación entre la composición de esa microbiota con la enfermedad, así como de la incidencia de la dieta y los probióticos en la misma.

## 2. OBJETIVOS:

En base a todo lo comentado, los objetivos planteados en el presente trabajo han sido:

1. Revisar la evidencia clínica que relaciona la composición de la microbiota intestinal con la patogenia y desarrollo del TDAH
2. Revisar la evidencia clínica que relaciona algunos nutrientes y componentes de la dieta, tanto con los cambios en la microbiota como *per se*, con la patogenia y desarrollo del TDAH
3. Revisar la evidencia acerca del efecto beneficioso de los probióticos y simbióticos en la patogenia del TDAH.

## 3. METODOLOGÍA

### MÉTODO DE BÚSQUEDA

Para realizar este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura internacional disponible desde el año 2000 hasta septiembre de 2021, haciendo hincapié en los artículos de los últimos diez años.

Para ello, se ha realizado una búsqueda en PubMed y Google Scholar, usando los términos (tanto en español como en inglés): TDAH; Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Microbiota intestinal; Probiótico; trastorno del neurodesarrollo, Eje intestino cerebro; Trastorno neuropsiquiátrico; Microbioma; Disbiosis

De los artículos obtenidos, se han separados los que son estudios propiamente dichos, y los que son revisiones de estudios realizados anteriormente (estas revisiones son numerosas en los últimos 3 años)

Posteriormente se han separado los estudios obtenidos en cada uno de los tres objetivos planteados.

#### A) ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA MICROBIOTA:

Se han encontrado 19 artículos relacionados con la microbiota y los trastornos que ocurren en el TDAH. De ellos, 10 son revisiones y 9 son artículos originales de estudios clínicos.

#### B) ESTUDIOS RELACIONADOS CON ALGUNOS NUTRIENTES Y COMPONENTES DE LA DIETA:

En relación a los estudios que recogen los factores nutricionales que pueden afectar al desarrollo o la clínica del TDAH, se han encontrado 25 artículos.

Los artículos obtenidos que relacionan los componentes de la dieta con los cambios en la microbiota intestinal son 12 en total.

Los artículos recogidos sobre los componentes de la dieta que pueden modificar la patogenia y desarrollo del TDAH son 13 en total ((los más abundantes se centran en los omega 3 y en la vitamina D; y en menor cantidad en aditivos).

### C) ESTUDIOS RELACIONADOS CON LOS PROBIÓTICOS

En lo referente a los ensayos clínicos, realizados en humanos, con diagnóstico de TDAH, en los que se evalúa la respuesta a los probióticos o simbióticos, se han encontrado 12 artículos. De ellos, 9 son trabajos originales y 3 son revisiones. De esas 3 revisiones, 2 son revisiones tanto de microbiota como de probióticos. Se excluyen los textos que no tienen tamaño muestral descrito, obteniendo finalmente 9 estudios donde se evalúa la acción de los probióticos en los pacientes con TDAH.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 ESTUDIOS QUE AVALAN LA RELACIÓN ENTRE EL TDAH Y LA MICROBIOTA

En los últimos años se han realizado varios estudios para intentar demostrar los posibles efectos de la microbiota en los trastornos del neurodesarrollo, y se han encontrado, en varios trabajos, alteraciones en especies microbianas en pacientes con trastornos como el autismo y el TDAH (Richarte et al., 2018).

En la tabla 1 se muestran los estudios más recientes.

La primera publicación por orden cronológico (Pärty et al., 2015) recoge un estudio que examina la composición de la microbiota intestinal en niños finlandeses. En este trabajo se demuestra que a los 3 meses de edad, los niños que posteriormente desarrollan TDAH presentan menos *Bifidobacterium longum* que los niños que no lo terminan desarrollando. A los 6 meses la diferencia es todavía más clara. Y a los 18 meses también se observan menos *Bacteroides* y *Lactobacillus-Enterococcus*. Finalmente, a los 24 meses, se aprecia una menor cantidad de *Clostridium histolyticum* comparado con niños que no desarrollan el trastorno. En cambio, a los 13 años no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados. La hipótesis que plantea el autor es la de que a mayor cantidad de *Bifidobacterium longum* menor riesgo de desarrollar en un futuro TDAH. La mayor limitación que presenta este estudio es el número de participantes (solo 5 pacientes con TDAH, de los cuales 2 también son diagnosticados de trastorno autista).

El siguiente estudio (Aarts et al., 2017) obtiene unos resultados bastante diferentes. En este caso se examina la microbiota intestinal secuenciando el gen 16S rRNA. Se identifica que “la abundancia relativa de varios taxones bacterianos difiere entre pacientes con TDAH y sujetos sanos. Se observa un incremento en la abundancia de especies de *Bifidobacterium* en la microbiota de individuos con TDAH. Este aumento se relacionó con el de la funcionalidad del gen bacteriano que codifica para el enzima ciclohexadienil deshidratasa, involucrado en la síntesis de fenilalanina, un precursor de la dopamina. A su vez, se encontró una asociación con una menor anticipación de la recompensa neuronal, síntoma característico de pacientes con TDAH”. Este resultado es opuesto al observado en el

estudio anteriormente comentado de Pärtty et al. (2015). Más adelante se indicarán algunos de los posibles motivos de las diferencias encontradas entre estos trabajos.

El siguiente estudio revisado es del año siguiente (Prehn-Kristensen et al., 2018), y en el mismo se observó que en los casos de TDAH, el nivel de  $\alpha$  diversidad (esto es, la biodiversidad intrínseca de una comunidad; es decir, el número de especies que viven en un área pequeña), era menor que en el grupo control. A su vez se observa una correlación entre la diversidad reducida y la severidad de la hiperactividad. En cuanto a los géneros, se observa en pacientes con TDAH, mayor abundancia de *Bacteroides* y *Neisseria* que en el grupo control. Las especies de *Bacteroides* se correlaciona con niveles de hiperactividad e impulsividad. Llama la atención el estudio también de los padres de niños con TDAH: las madres muestran una reducción en la  $\alpha$  diversidad comparados con las madres del grupo control; y difieren en la  $\beta$  diversidad (la variabilidad existente entre dos hábitats en un mismo ecosistema que refleja la variación en la composición entre comunidades) comparada con ambos grupos de niños. En cambio, no se observan diferencias en la  $\alpha$  diversidad en los padres.

Este mismo año se publica un estudio en China (Jiang et al., 2018) que no muestra diferencias en la  $\alpha$  diversidad. También se encuentra una disminución significativa del *Faecalibacterium* (del phylum Firmicutes) en pacientes con TDAH; destacando una correlación negativa entre esta cantidad y la severidad de los síntomas referidos por los padres. Finalmente se propone como posible biomarcador de TDAH *Faecalibacterium*.

Los siguientes tres estudios traídos a esta revisión, son del año siguiente, 2019. El primero (Cheng et al., 2019) compara la microbiota intestinal con cinco trastornos psiquiátricos (entre ellos el TDAH). Se observa que el TDAH se asocia con un aumento del género *Desulfovibrio* y del orden *Clostridiales*, aunque no es una alteración exclusiva en este trastorno del neurodesarrollo.

En el siguiente estudio (Wang et al., 2019) se observa una variación en las especies bacterianas, estando *Bacteroides Corporcola* disminuida, mientras que *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus* y *Sutterella stercoricanis* son más numerosas. En estas dos últimas especies, se observó una correlación positiva con la severidad de los síntomas. Se observa que dominan los *Bacteroides* mientras que los *Fusobacterium* están disminuidos. Como punto final, se propone como potenciales biomarcadores del TDAH *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus* y *Sutterella stercoricanis*.

El último del año 2019 (Stevens et al., 2019) compara los efectos de la suplementación con micronutrientes en la microbiota intestinal en grupos de pacientes con TDAH en relación con grupo control. Los micronutrientes elegidos, eran una mezcla de vitaminas, minerales, aminoácidos y antioxidantes (40 ingredientes en total). Se observó una disminución de Actinobacterias en el grupo suplementado. Dentro del género Actinobacterias destacaron *Bifidobacterium longum* y *adolescentis* (coincidiendo con los resultados obtenidos en el estudio del 2015 (Aarts et al., 2015). Por ello, se propone como posible biomarcador de TDAH a esas especies de *Bifidobacterium*

En el año 2020 aparecen dos estudios interesantes sobre el tema: El primero se realiza en China (Wan et al., 2020). En este estudio no se encuentran diferencias significativas en la □

diversidad de la microbiota entre casos y controles. En cambio, en las especies bacterianas sí que se encontraron diferencias.

En los pacientes con TDAH se observó un descenso de *Faecalibacterium* y *Veillonellaceae* (pertenecientes al phylum Firmicutes) y un aumento de *Orodibacter* (perteneciente al phylum Bacteroidetes) y *Enterococcus* (pertenecientes al phylum Firmicutes)

En este estudio, también se evaluó la severidad de los síntomas de diarrea, más comunes en pacientes con TDAH (un 70% frente al casi 12% en los controles)

Al igual que se hizo en otro estudio comentado anteriormente (Aarts et al., 2017), se valoraron las vías de los neurotransmisores, encontrando diferencias significativas en las vías de la dopamina, la vitamina B6 y el ácido fólico respecto a los casos control.

Por lo tanto, también se sugiere en este caso una posible influencia de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro y en la incidencia de los síntomas de TDAH.

El último estudio revisado (Szopinska - Tokov et al., 2020) se realiza a 41 niños con TDAH y 47 controles de entre 13 y 29 años. Como resultado se observa que la beta diversidad varía significativamente en inatención y algo menos en hiperactividad e impulsividad. En cambio, no encuentran diferencias significativas en la  $\alpha$  diversidad. *Ruminococcaceae\_UCG\_004* y *Ruminococcus\_2* se han asociado a síntomas de inatención y en general con la severidad de los síntomas de TDAH.

Los autores finalizan el estudio sugiriendo que la familia *Ruminococcaceae* puede estar asociada con los procesos neurobiológicos en el TDAH.

## ESTUDIOS QUE AVALAN LA RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y EL TDAH

ESTUDIO	PARTICIPANTES	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<u>Pärty et al., 2015</u>	Casos 5 Todos varones  Controles 69 Varones 49%	Fisch and qPCR	3 meses: ↓ <i>Bifidobacterium</i> 6 meses: ↓ <i>Bifidobacterium</i> 18 meses: ↓ <i>Bacteroides</i> y <i>Lactobacillus-Enterococcus</i> 13 años: no diferencias  A los 13 años, 6 de 35 niños fueron diagnosticados de TDAH en el grupo placebo mientras que en el grupo probiótico ninguno	La suplementación precoz con <i>Lactobacillus Rhamnosus GG</i> puede reducir el riesgo de TDAH
<u>Aarts et al., 2017</u>	Casos 19 Varones 68.4%	16S rRNA	↓ <i>Firmicutes</i> ↑	Un aumento de <i>Bifidobacterium</i> se asocia

	Controles 77 Varones 53.2%		<i>Bifidobacterium</i>  El microbioma en TDAH contiene niveles elevados de CDT (ciclohexadienyl dehidratasa)  La abundancia de esta enzima se correlaciona negativamente con las respuestas en recompensa de anticipación	significativamente con un aumento en la función del CDT durante las recompensas de anticipación
<u>Prehn Kristensen et al. 2018</u>	Casos 14 Varones 100%  Controles 17 Varones 100%	16S rDNA	↑ <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Neisseriaceae</i> ↑ <i>Neisseria</i> ↓ <i>Prevotellaceae</i> , <i>Catabacteriaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> ↓ <i>Prevotella</i> , <i>Parabacteroides</i> OTU_7	Posibles biomarcadores de TDAH:  <i>Neisseria</i> y <i>Bacteroides</i>
<u>Jiang et al. 2018</u>	Casos 51 Varones 74.5%  Controles 52 Varones 68.8%	16S rRNA	↓ <i>Faecalibacterium</i> Correlación negativa entre <i>Faecalibacterium</i> y la severidad en el TDAH	Posible biomarcador de TDAH:  <i>Faecalibacterium</i>
<u>Cheng et al. 2019</u>	Casos 19.099 Controles 34	Técnicas bioinformáticas	↑ <i>Desulfovibrio</i> <i>Clostridiales</i>	
<u>Wang et al. 2019</u>	Casos 30 Varones 76.7%  Controles 30 Varones 60%	16S rRNA	↑ <i>Fusobacteria</i> <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> <i>Bacteroides ovatus</i> <i>Sutterella stercoricanis</i>  ↓ <i>Lactobacillus</i> y <i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides uniformis</i> <i>Bacteroides ovatus</i> <i>Sutterella stercoricanis</i> posibles biomarcadores de TDAH  El microbioma intestinal está asociado a patrones dietéticos y susceptibilidad al TDAH

			<p><i>coprocola</i></p> <p><i>B. ovalis</i> y <i>S. stercoricanis</i> están relacionadas positivamente con síntomas de TDAH</p>	
<p><u>Stevens et al. 2019</u></p>	<p>Casos 10 Varones 100%</p> <p>Controles 7 Varones 100%</p>	16S rRNA	<p>↓ <i>Actinobacteria</i> (<i>Bifidobacterium longum</i> y <i>adolescentis</i>)</p> <p>↑ <i>Collinsella</i></p> <p>La suplementación con micronutrientes se asocia con reducción de los síntomas de TDAH</p>	Las bifidobacterias pueden tener una importancia relevante en el TDAH
<p><u>Wan et al. 2020</u></p>	<p>Casos 17 Varones 82.3%</p> <p>Controles 17 Varones 76,5%</p>	Shotgun	<p>↑ <i>Odori - bacteriaceae</i>,</p> <p><i>Entero-coccaceae</i></p> <p>↑ <i>Bacteoides caccae</i>,</p> <p><i>Odoribacter splanchnicus</i>,</p> <p><i>Paraprevotella xylaniphila</i>,</p> <p><i>Veillonella parvula</i></p> <p>↓ <i>Rumino-coccaceae</i></p> <p>↓ <i>Faecali-bacterium</i> y <i>Veillonella</i></p> <p>↓ <i>Faecali-bacterium praunitzii</i>,</p> <p><i>Lachnospiraceae bacterium</i>,</p> <p><i>Ruminococcus gnavus</i></p>	Diferencias en la microbiota intestinal puede causar cambios en el eje intestino cerebro y en los niveles de neurotransmisores, los cuales pueden estar asociados a los síntomas en TDAH
<p><u>Szopinska-Tokov et al. 2020</u></p>	<p>Casos 41 Varones 63%</p>	16S rRNA	No se observan diferencias significativas a	<i>Ruminococcaceae</i> puede estar asociado a procesos

	Controles 47 Varones 49%		nivel de filum. Sí varía la beta diversidad	neurobiológicos en TDAH
--	-----------------------------	--	---------------------------------------------------	----------------------------

CDT: cyclohexadienyl dehidratase; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Vamos a comentar algunas consideraciones sobre los estudios analizados:

1. Según el país donde se ha realizado el estudio destacan diferentes grupos: Firmicutes en los estudios alemanes, mientras que en Taiwán destacan los Bacteroidetes.
2. La  $\alpha$  diversidad se calcula en 7 estudios, de los cuales en 5 no se encuentran diferencias y en el resto los resultados son contradictorios. La  $\beta$  diversidad se calcula en dos estudios, sin encontrar diferencias significativas.
3. Respecto a la presencia de especies de *Bifidobacterium* que se analiza en tres estudios: en dos de ellos están disminuidos (Pärty et al., 2015 y Stevens et al., 2019) mientras que en el tercero están aumentados (Aarts et al., 2017).
4. En cuanto al género Bacteroides, se encuentran diferencias significativas en 4 estudios: En 3 de ellos (Prehn Kristensen et al., 2018, Wang et al., 2019, Wan et al., 2020) se observa un aumento de *Bacteroides*, mientras que en el cuarto (Pärty et al., 2015) se observa una disminución de *Bacteroides* a los 18 meses, aunque a los 13 años no se observa diferencia.
5. Se proponen diferentes grupos bacterianos como potenciales biomarcadores: *Bifidobacterium*; *Neisseria* y *Bacteroides*; *Faecalibacterium*; *Bacteroides uniformis*, *ovatus* y *Sutterella stercoricanis*; *Ruminococcaceae*.

Como posibles motivos de estas diferencias al recopilar los datos, se proponen:

- Tamaño muestral pequeño.
- Diferente edad de los participantes, lo que hace que la composición de la microbiota sea diferente ya que varía con la edad.
- Estudios realizados en diferentes países, con clima y dieta diferente, y por lo tanto con cambios en la microbiota también.
- Uso de antibióticos y otros medicamentos, que también pueden favorecer las diferencias en la microbiota de los pacientes estudiados.
- Diferencia en los métodos de secuenciación.

## 4.2. ESTUDIOS SOBRE LA POSIBLE INFLUENCIA DE CIERTOS NUTRIENTES Y COMPONENTES DE LA DIETA SOBRE LA APARICIÓN Y DESARROLLO DEL TDAH

### 4.2.1 ÁCIDOS GRASOS OMEGA

Desde hace años se ha descrito una probable relación entre alguna deficiencia nutricional en la madre y el desarrollo del TDAH en el niño. Dentro de estas deficiencias, una de las que más publicaciones tiene al respecto es la de la relación inapropiada entre los ácidos grasos esenciales omega 3 y omega 6. Si la dieta de la madre gestante, durante la lactancia

o la dieta del niño es deficitaria en ácido docosahexaenoico (DHA) o ácido araquidónico (AA) , el cerebro del niño puede no desarrollarse adecuadamente.

Ya hace tiempo, se publicó un estudio (Antalis et al., 2006) sobre la relación inversa entre los ácidos grasos omega 3 y las puntuaciones de comportamiento y académicos, sin que ocurriese lo mismo con los omega 6.

En un estudio mucho más reciente liderado por un equipo del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) y publicado en The Journal of Pediatrics se confirma esa relación (López-Vicente et al., 2019). Este estudio propone que “la dieta de la madre durante el embarazo puede modular el riesgo de desarrollar síntomas de TDAH y su hipótesis es que cuanto mayor es la proporción de ácidos grasos omega-6, mayor es el riesgo de mostrar síntomas de TDAH. En dicho trabajo participan 580 niños y niñas de cuatro regiones españolas. En el momento del parto, se toman muestras de plasma procedentes del cordón umbilical y se estudia la relación entre los ácidos grasos omega 6 y omega 3. La evaluación de los síntomas de TDAH se obtienen a los 4 y a los 7 años de edad: a los 4 se usan cuestionarios completados por los profesores y a los 7 años cuestionarios estándares completados por sus padres y madres. Los resultados muestran que, por cada incremento de un punto en el cociente omega-6/omega-3 hallada en las muestras del cordón umbilical, el número de síntomas de TDAH a los 7 años aumentaba en un 13%. El estudio evaluó tanto el diagnóstico clínico de TDAH (seis síntomas como mínimo) como el número de síntomas presentes incluso en los casos que no alcanzaban a cumplir los criterios diagnósticos. Así, “el cociente omega-6/omega-3 se asoció con el número de síntomas de TDAH, pero no con el diagnóstico del trastorno, y sólo en el examen realizado a los 7 años”. Los autores sugieren que puede haber un error de medida a los 4 años, ya que los síntomas detectados en edades tempranas pueden ser originados por un retraso en el neurodesarrollo dentro de la normalidad.

#### **4.2.2 VITAMINA D**

En un estudio realizado en España en 2015 (Morales *et al.*) se examinó la asociación entre la concentración en sangre de vitamina D materna durante el embarazo y los síntomas de TDAH en la infancia. Alrededor de 1650 parejas madre-hijo en cinco zonas de España formaron parte del proyecto INMA, en el que se basa dicho estudio. “En este estudio se demostró que concentraciones más altas de vitamina D durante el embarazo se asocia con un menor riesgo de síntomas de TDAH en los niños en edades de 4 a 5 años”. Esta disminución de síntomas de TDAH fue más importante cuando se observan concentraciones altas de vitamina D durante el 1º trimestre del embarazo, en comparación con el 2º o 3º trimestre. Los resultados no cambiaron cuando se tuvo en cuenta el hábito tabáquico durante el embarazo, los partos prematuros o los recién nacidos con bajo peso al nacer.

En otro estudio realizado en Finlandia (Sucksdorff et al., 2021), se evidencia la importancia de la vitamina D en el neurodesarrollo del SNC. En este estudio, se eligen 1067 casos de niños nacidos entre 1998 y 1999, con diagnóstico de TDAH. Se observa una fuerte relación entre el bajo nivel de vitamina D durante el embarazo y el TDAH en la descendencia.

Este estudio se ha ido ampliando más recientemente, con el objetivo de “descubrir las conexiones entre la salud de la madre durante el embarazo y el TDAH en la descendencia” (Sucksdorff et al., 2021). De hecho, este mismo año, se ha publicado un estudio sobre relación de niveles de vitamina B12 en gestantes y posible asociación con desarrollo de TDAH en la descendencia, como ampliación de este estudio finlandés anteriormente comentado (Sourander et al., 2021). En este caso, no se ha podido encontrar una relación entre niveles maternos de vitamina B12 y desarrollo de TDAH en la descendencia.

Hay que decir que, actualmente en Finlandia, se recomienda suplementar con 10 µgramos de vitamina D al día durante el embarazo.

Con todo lo indicado, se hace evidente la necesidad de más estudios sobre los mecanismos que asocian la vitamina D materna con una disminución del riesgo de padecer TDAH.

### **4.2.3 ADITIVOS**

Se ha llevado a cabo un metaanálisis cuantitativo para evaluar el papel de la dieta y la ingesta de colorantes alimentarios en los síntomas de niños con TDAH (Nigg et al. 2012).

Los autores estimaron que un 8% de los niños con TDAH podrían tener síntomas relacionados con el consumo de colorantes alimentarios sintéticos y, que en algunos niños se reducían los síntomas de TDAH con dietas restrictivas.

De todas maneras, estos resultados se basaban únicamente en la observación de los padres y, por lo tanto, no era representativo de estudios que incluyeran la autoevaluación del niño. Finalmente, los autores concluyeron que existe un vínculo científicamente sostenible entre el consumo de aditivos y los síntomas de TDAH. Pero no respaldan las recomendaciones para eliminar los aditivos de la dieta, sugiriendo que se precisan más estudios al respecto.

EUNETHYDIS, European Network for Hyperkinetic, es una red de científicos y médicos dedicados al estudio y tratamiento de niños con TDAH. Este grupo europeo ha evaluado los datos de artículos publicados que asocian la adición de color en los alimentos y bebidas y el TDAH. En una revisión publicada por este grupo (Sonuga-Barke et al., 2013), se identificaron ocho artículos que evaluaban los colorantes alimentarios. Este meta análisis revela una relación estadísticamente significativa, aunque débil, entre la restricción entre los aditivos alimentarios y el comportamiento. Sin embargo, de estos 8 artículos cuatro utilizaron un protocolo con intervenciones farmacológicas bajas o nulas y con protocolos cegados, lo que al final disminuyó la asociación dejando de ser estadísticamente significativa. La evidencia disponible fue insuficiente para demostrar una asociación clara entre el color de los aditivos en la ingesta y el impacto en el comportamiento, porque la evidencia de apoyo era limitada a las calificaciones no cegadas hechas por los padres, quienes probablemente tengan un interés sesgado en el éxito de tales intervenciones.

En una segunda publicación de EUNETHYDIS, (Stevenson et al., 2014), se estudiaron los tratamientos dietéticos para los síntomas de TDAH. Para ello revisaron tres meta análisis con dieta de eliminación de aditivos. Los autores concluyeron que “la eliminación artificial del color de los alimentos es un tratamiento valioso, pero el tamaño de su efecto sigue siendo incierto”. Coincidiendo con evaluaciones anteriores, los autores llegan a la misma

conclusión de que la metodología utilizada en la mayoría de los ensayos en los que se basan los meta análisis fue débil, limitando su capacidad para respaldar la eliminación o restricción de los aditivos como tratamiento eficaz para el TDAH.

En una revisión sistemática posterior (Heilskov-Rytter et al., 2015) se recogieron estudios en los que se reflejaba un empeoramiento de los síntomas de niños con TDAH al exponerlos a aditivos. Sin embargo, los autores señalaron que todos los estudios evaluados tenían décadas de antigüedad y, que los niños incluidos en estos trabajos probablemente no cumplieron con los criterios establecidos para un diagnóstico de TDAH. Esto puede ser un desafío común para revisiones de estudios anteriores. Finalmente se llega a la misma conclusión antes comentadas: “las dietas de restricción de aditivos pueden ser prometedoras para reducir los síntomas del TDAH, pero son necesarias investigaciones más exhaustivas para decidir si estas dietas de eliminación son recomendables como parte del tratamiento de los síntomas del TDAH”.

En otra revisión sistemática de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos del TDAH, (Catalá-López et al., 2012) se informó que la terapia dietética (que incluía aditivos de color) carecía de evidencia como un tratamiento eficaz para reducir los síntomas de TDAH. El efecto individual de tratamiento en comparación con placebo se informó como de muy baja calidad. Por lo tanto, los autores concluyeron que ese tipo de terapia no se puede recomendar como intervención basadas en la evidencia para mejorar todo el funcionamiento y la reducción de los síntomas centrales del TDAH hasta que haya ensayos clínicos más eficaces.

En otro estudio, realizado en 2020 (Kirkland et al. 2020) se propone estudiar la eliminación de colorantes alimentarios artificiales en adultos jóvenes. Este estudio piloto examinó los efectos de dichos colorantes sobre los síntomas del TDAH y el electroencefalograma (EEG) en estudiantes universitarios con y sin TDAH. El grupo de TDAH “tuvo puntuaciones significativamente mayores en la eliminación de los colorantes, lo que confirma un diferencial de síntomas entre los grupos; sin embargo, no hubo diferencias en las medidas de atención o en el EEG al inicio del estudio”. En este estudio se concluye que “la exposición a colorantes artificiales alimenticios puede afectar la actividad de las ondas cerebrales y los síntomas del TDAH en estudiantes universitarios con TDAH”. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos

En otro estudio (Chappell et al. 2020) se observó la posible relación de 7 colorantes alimentarios en el proceso de neurodesarrollo. Si bien la información disponible sobre los colores y los genes o enzimas que pueden tener un papel en los mecanismos de las alteraciones del neurodesarrollo puede ser limitada, el rojo fue el único color que mostró actividad asociada con las vías del neurodesarrollo

#### **4.2.4 DIETA ANTIINFLAMATORIA**

Si hablamos de dieta antiinflamatoria, hablamos de dieta mediterránea. De ahí las conclusiones a las que llega un estudio relativamente reciente (Ríos-Hernández et al., 2017), en el que se observó que “una menor adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado al diagnóstico de TDAH, incluso después de ajustar posibles factores de confusión”. “Una menor frecuencia de consumo de frutas, verduras, pasta y arroz y una mayor frecuencia de saltarse el desayuno y comer en restaurantes de comida rápida, se

asocia al diagnóstico de TDAH". Por tanto, un alto consumo de azúcares, dulces, refrescos; y un bajo consumo de grasas de pescados también se asocia a una mayor prevalencia de diagnóstico de TDAH.

Como conclusión, la dieta mediterránea puede jugar un importante papel en el desarrollo del TDAH. A lo mejor, no solo importan ciertos nutrientes específicos, sino que el conjunto de la dieta debería ser considerada en la aparición y desarrollo del TDAH.

### **4.3 ESTUDIOS SOBRE LA POSIBLE INFLUENCIA DE LOS PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN EL DESARROLLO Y TRATAMIENTO DEL TDAH**

Cada vez hay más interés en la posible influencia de los suplementos con probióticos y la salud mental (Kalenik et al., 2021). En la tabla 2, se hace una revisión de los estudios realizados sobre la posible correlación entre la utilización de probióticos y el desarrollo del trastorno, sus síntomas y su calidad de vida. La influencia de los probióticos puede ser directa o indirecta.

Está demostrado que los síntomas digestivos son más frecuentes en niños con TDAH. Dentro de estos, destacan la diarrea y los gases. Reduciendo estos síntomas, la calidad de vida en estos niños mejoraría considerablemente (Eltokhi et al., 2020). En este marco entraría en escena la microbiota intestinal y el uso de probióticos, que son capaces de modularla y, por lo tanto, capaces de controlar los síntomas digestivos y no digestivos del trastorno.

Pero la realidad es que, de los 9 estudios revisados, sólo uno muestra efecto positivo de la suplementación con probióticos en la función cognitiva (Pärty et al., 2015). En este trabajo se comprobó el papel de la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) administrado a madres desde las cuatro semanas antes del parto hasta los 6 meses del lactante (en caso de no realizar lactancia materna, se administró el probiótico al bebé hasta sus 6 meses de edad). En el grupo placebo se diagnosticó TDAH a los 13 años en un 17,1% de los niños. En cambio en el grupo del probiótico no se diagnosticó ninguno.

No obstante, en cuatro de esos 9 estudios, los probióticos fueron administrados a niños pretérmino, con muy bajo peso al nacer (Akar et al., 2017; Chou et al., 2010; Jacobs et al., 2017; Sari et al., 2012). La administración de probióticos en dos estudios (Pärty et al., 2015 y Slykerman et al., 2018) se inició a las 35 semanas de gestación o 4 semanas previas a la fecha probable de parto y se mantuvo hasta los 6 meses de lactancia en las madres que decidieron ese tipo de lactancia, o hasta los 6 meses de los bebés que tomaron lactancia artificial. El hecho de dar probióticos a bebés muy prematuros desde poco tiempo después del nacimiento hasta el alta domiciliaria no afectó adversamente al neurodesarrollo o comportamiento en la primera infancia. En la formulación de probióticos, 3 de ellos usan probióticos con varios componentes (Skott et al., 2020; Firmansyah et al. 2011; Jacobs et al., 2017). En ninguno de estos casos se encontró diferencias significativas

En un estudio realizado en 2011 (Firmansyah et al., 2011), se hace el seguimiento de casi 400 bebés a los que se les administra una leche suplementada con un simbiótico y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA). La conclusión a la que llega el estudio es que los niños alimentados con este simbiótico entre los 12 y los 16 meses tienen un

mejor crecimiento y promueven una colonización intestinal favorable mediante el aumento del recuento de *Lactobacillus*.

A pesar de las buenas noticias, hay que tener en cuenta que varios de los autores trabajan en una marca de leches suplementadas, que ha sido la que ha financiado el estudio.

En un estudio reciente (Kumperscak et al., 2020) se encontró una mejora en la calidad de vida de los niños que tomaron el probiótico (*Lactobacillus Rhamnosus GG*), aunque no se vieron diferencias significativas en cuanto al control de los síntomas en niños diagnosticados de TDAH. Lo interesante de este estudio son los resultados en los niveles séricos obtenidos: Las citoquinas pro-inflamatorias ( IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ ) descendieron solo en el grupo del probiótico, mientras que solo la IL-6 también disminuyó en el grupo control.

En un estudio multicéntrico (Skott et al., 2020) para evaluar la efectividad de un simbiótico (Synbiotic 2000 con *Pediococcus pentosaceus*, *L.casei* spp. *paracasei*, *L. plantarum* 2362 y fibras fermentables (beta glucano, inulina, pectina y almidón resistente)], no se observaron cambios en los síntomas del TDAH.

Hay un estudio, iniciado en febrero de 2019, en varias capitales europeas (Frankfurt, Barcelona y Budapest), multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado, con 180 pacientes de entre 18 y 65 años diagnosticados de TDAH que se han dividido en dos grupos: a uno se le da un simbiótico (Symbiotic 2000 Forte 400) que tiene varios probióticos (*Pediococcus pentosaceus* , *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* y *Leuconostoc mesenteroides*) y varios prebióticos (beta glucano, inulina y pectina entre otros)(Arteaga - Henriquez et al., 2020). Se quieren valorar cambios en el alcance de la psicopatología, síntomas del TDAH, función neurocognitiva, parámetros somáticos, fisiología y actividad física, ingesta nutricional y calidad de vida relacionada con la salud. El tiempo de estudio es de 2 años, así que tendremos que esperar unos cuantos meses para poder leer los resultados obtenidos.

En la tabla adjunta, se recopilan los estudios comentados anteriormente:

ESTUDIO	PROPÓSITO	PARTICIPANTES	DURACIÓN	PROBIÓTI CO	RESULTADOS
<u>Skott et al., 2020</u>	Evaluar el simbiótico Synbiotic 2000®	Adultos y niños Control n= 99 Placebo n= 83	9 semanas	Synbiotic 2000®: <i>Pedio- coccus pentosa- ceus</i> , <i>L.casei spp. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> 2362 y fibras fermentable s (beta	No se ven cambios significativos en los síntomas de pacientes con TDAH

				glucano, inulina, pectina y almidón resistente)	
<u>Kumperscak et al. (2020)</u>	Evaluar el posible impacto del probiótico en los síntomas y la calidad de vida, así como los niveles en suero de citoquinas	32 niños y adolescentes entre 4 y 17 años	3 meses	<i>Lactobacillus Rhamnosus GG</i>	Mejora de la calidad de vida en el grupo del probiótico, basándose en la puntuación del autoinforme PdsQL, no viendo diferencias en el grupo control. No hay diferencias en los síntomas principales del TDAH en ninguno de los grupos. Disminución de citoquinas proinflamatorias en el grupo de los probióticos: IL-6, IL-12, TNF alfa. En el grupo placebo también se observa un descenso de la IL-6
<u>Slykerman et al. (2018)</u>	Evaluar si la suplementación con probióticos en los primeros momentos de la vida mejoran los resultados neurocognitivos	342 niños de 11 años	Desde las 35 semanas de gestación hasta los 6 meses de lactancia	<i>Lactobacillus Rhamnosus HN001</i> y <i>Bifidobacterium animalis lactis HN019</i>	No se observan diferencias en los resultados cognitivos de los distintos grupos
<u>Akar et al. (2016)</u>	Evaluar los resultados del neurodesarrollo de RN prematuros de muy bajo peso al nacer, a los que se les da un suplemento con probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante	400 niños	RN antes de las 32 semanas o peso < 1500 gramos, alimentados con nutrición entera, se les administra el suplemento hasta el alta y se evalúa a los 18 y 24 meses	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Se finaliza el estudio con 370 participantes, sin que se observen diferencias en el neurodesarrollo ni a nivel sensorial en los dos grupos

<p><u>Partty et al. (2015)</u></p>	<p>Evaluar el impacto del eje intestino cerebro en la aparición del TDAH</p>	<p>75 niños</p>	<p>Las madres toman suplementos desde 4 semanas antes del parto hasta los 6 meses del lactante y en caso de no lactar es el bebé el que toma el probiótico hasta los 6 meses de vida</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus GG</i></p>	<p>En el grupo placebo se diagnosticó ADHD a los 13 años en un 17,1% de los niños. En cambio en el grupo del probiótico no se diagnosticó ninguno</p>
<p><u>Firmansyah et al. (2011)</u></p>	<p>Comparar el efecto de una leche suplementada con simbióticos y LCPUFA y una leche de control, en el crecimiento y desarrollo de niños pequeños</p>	<p>393 niños</p>	<p>Desde los 12 a los 24 meses se hace un control cada 2 meses</p>	<p>Simbiótico (<i>Bifidobacterium longum</i> (BL999), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LPR), prebióticos (inulina y fructo oligosacáridos) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA)</p>	
<p><u>Chou et al. (2010)</u></p>	<p>Medir el crecimiento y el neurodesarrollo en RN de bajo peso suplementados con probióticos orales para prevenir la enterocolitis necrotizante</p>	<p>367 recién nacidos de bajo peso</p>	<p>Niños con alimentación enteral que viven más de 7 días. Seguimiento cada 6 meses hasta los 3 años</p>	<p><i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium infantis</i></p>	<p>No existen diferencias ni en crecimiento ni en neurodesarrollo en los dos grupos</p>

<u>Sari et al. (2012)</u>	Evaluar los resultados de crecimiento y desarrollo neurológico de niños con muy bajo peso al nacer. suplementados con probióticos orales para la prevención de enterocolitis necrotizante	174 pretérminos con muy bajo peso al nacer	Desde el primer alimento hasta el alta	<i>Lactobacillus sporogenes</i> con una dosis de 350 millones de UFC, una vez al día, comenzando con el primer alimento hasta el alta	El probiótico oral administrado a lactantes de muy bajo peso al nacer, para reducir la incidencia y gravedad de la enterocolitis necrotizante, iniciada con la primera alimentación no afectó el crecimiento, los resultados neuromotores ni neurosensoriales y cognitivos entre los 18 y los 22 meses de edad corregida,
<u>Jacobs et al. (2017)</u>	Determinar el impacto de una combinación de probióticos, sobre el neurodesarrollo de prematuros de muy bajo peso al nacer	664 RN pretérminos de muy bajo peso (< 1500 gramos) y nacidos antes de la semana 32 de gestación	Administrado desde el nacimiento o hasta el alta domiciliaria	Probióticos ( <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> ) o placebo	La administración de la combinación de probióticos <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> a bebés muy prematuros desde poco tiempo después nacimiento hasta el alta domiciliaria no afectó adversamente al neurodesarrollo o comportamiento en la primera infancia.

El campo que abarca la microbiota, el eje intestino-cerebro y los moduladores como los probióticos ha sufrido un aumento de interés por parte de la ciencia y, por lo tanto, un aumento en los estudios realizados en los últimos años. A pesar de esto, los estudios revisados no son suficientes para recomendar actualmente, en el trastorno estudiado, el uso de probióticos con el respaldo científico necesario.

No hay fundamentos claros sobre la composición, dosis y duración de las intervenciones con probióticos. A pesar de presentar hallazgos muy interesantes, se deben realizar más estudios y con tamaños muestrales más grandes para confirmar resultados.

## 5. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se pueden deducir las siguientes conclusiones:

1. Hay alteraciones en la microbiota en los pacientes con TDAH al comparar con los controles sanos. No obstante, los resultados son diferentes en los diversos estudios, lo que

puede justificarse por las diferencias en el tamaño muestral, que suele contar con pocos pacientes incluidos, la edad estudiada, el clima, la dieta, el uso de medicamentos (fundamentalmente antibióticos), entre otros.

2. Se han propuesto como potenciales biomarcadores: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium*; *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus* y *Sutterella stercoricanii*.

3. En cuanto a la influencia de componentes de la dieta en el TDAH, destacan, por la evidencia científica: los ácidos grasos omega 3; la vitamina D y algunos aditivos.

4. La dieta mediterránea, por sus características antiinflamatorias incide positivamente en la microbiota, por lo que una menor adherencia a la misma se ha asociado al diagnóstico de TDAH.

5. En lo referente a la utilización de probióticos, como moduladores positivos de la microbiota en el TDAH, sólo se ha encontrado un trabajo en el que la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) en las madres gestantes, tiene un papel positivo en la función cognitiva y en el desarrollo de la enfermedad en la descendencia. Por ello, aunque las expectativas son enormes, lo cierto es que no hay, a día de hoy, suficiente evidencia científica para recomendar el uso de probióticos en el desarrollo y control de la enfermedad.

## 6. PERSPECTIVAS FUTURAS Y PROPUESTAS

La sugerencia más reciente en los trastornos psiquiátricos, es la de la alteración del balance microbiano, caracterizado por una depleción de bacterias productoras de butirato antiinflamatorio y un enriquecimiento en las bacterias proinflamatorias (Nikolova et al., JAMA Psychiatry. 2021).

Si, a través de los prebióticos, conseguimos aumentar ese ácido graso de cadena corta tan necesario para controlar la neuroinflamación y, a su vez, con los probióticos podemos controlar la alteración de los niveles de dopamina, estaremos ante un opción terapéutica novedosa y sin los efectos secundarios que tiene el tratamiento farmacológico actual. Si a este simbiótico futuro, le añadimos ácidos grasos omega 3 y vitamina D (nutrientes que han demostrado mayor control en el desarrollo y control de síntomas del TDAH), podemos hablar de un futuro tratamiento alternativo para este trastorno más frecuente

Mi proyecto futuro incluiría realizar un estudio amplio y bien realizado donde se valore el efecto del probiótico con mayor evidencia en este caso (*Lactobacillus Rhamnosus GG*) tanto en el desarrollo como en el control de los síntomas del trastorno

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiens MP, Boekhorst J, Timmerman HM, Smeeckens SP, Netea MG, Buitelaar JK, Franke B, van Hijum SAFT, Arias Vasquez A. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9):e0183509. doi: 10.1371/journal.pone.0183509. PMID: 28863139; PMCID: PMC5581161.
- Abd El Baaki, O.M., Abd El Hamid, E.R., Zaki, S.T. *et al.* Diet modification impact on ADHD outcome. *Bull Natl Res Cent* 45, 15 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00466-x>
- Akar, M., Eras, Z., Oncel, M.Y., Arayici, S., Guzoglu, N., Canpolat, F.E., Uras, N., Oguz, S. S., 2016. Impact of oral probiotics on neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* 30, 411–415. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1174683>.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSMV). Médica Panamericana, 2014.
- Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Oct-Nov;75(4-5):299-308. doi: 10.1016/j.plefa.2006.07.004. Epub 2006 Sep 8. PMID: 16962757.
- Arbolea, S., Watkins, C., Stanton, C., Ross, R.P., 2016. Gut Bifidobacteria populations in human health and aging. *Front. Microbiol.* 7, 1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
- Arteaga-Henríquez G, Rosales-Ortiz SK, Arias-Vásquez A, Bitter I, Ginsberg Y, Ibañez-Jimenez P, Kilencz T, Lavebratt C, Matura S, Reif A, Rethelyi J, Richarte V, Rommelse N, Siegl A, Ramos-Quiroga JA. Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2020 Feb 11;21(1):161. doi: 10.1186/s13063-019-4040-x. PMID: 32046750; PMCID: PMC7014653.
- Barkley, R. A. (2011). *Barkley Adult ADHD Rating Scale-IV (BAARS-IV)*. Guilford Press.
- Bendz, L. M., & Scates, A. C. (2010). Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(1), 185-191.
- Bordeleau M, Fernández de Cossío L, Chakravarty MM, Tremblay MÉ. From Maternal Diet to Neurodevelopmental Disorders: A Story of Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2021 Jan 15;14:612705. doi: 10.3389/fncel.2020.612705. PMID: 33536875; PMCID: PMC7849357.
- Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, Lauritsen MB, Nyegaard M, Hagstrøm S, Sørensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020 Sep 2;11(5):1172-1187. doi: 10.1080/19490976.2020.1748258. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329656; PMCID: PMC7524304.
- Catalá-López F, Peiró S, Rldao M, Sanfélix-Gimeno G, Génova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012 Oct 12; 12: 168.
- Chappell GA, Britt JK, Borghoff SJ. Systematic assessment of mechanistic data for FDA-certified food colors and neurodevelopmental processes. *Food Chem Toxicol*. 2020 Jun;140:111310. doi: 10.1016/j.fct.2020.111310. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32275932.
- Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2021 Jan 16;13(1):249. doi: 10.3390/nu13010249. PMID: 33467150; PMCID: PMC7830868.
- Cheng S, Han B, Ding M, Wen Y, Ma M, Zhang L, Qi X, Cheng B, Li P, Kafle OP, Liang X, Liu L, Du Y, Zhao Y, Zhang F. Identifying psychiatric disorder-associated gut microbiota using microbiota-related gene set enrichment analysis. *Brief Bioinform*. 2020 May 21;21(3):1016-1022. doi: 10.1093/bib/bbz034. PMID: 30953055.
- Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2015; 7: 17-44.
- Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2016). The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional

behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 190, 474-482.

- García-Cabrerizo R, Carbia C, O Riordan KJ, Schellekens H, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *J Neurochem*. 2021 Jun;157(5):1495-1524. doi: 10.1111/jnc.15284. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33368280.
- Ghanizadeh A, Haddad B. The effect of dietary education on ADHD, a randomized controlled clinical trial. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14:12
- Gilbert JA, Krajmalnik-Brown R, Porazinska DL, Weiss SJ, Knight R. Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1446-8.
- Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* 2019; 68: 111-7.
- Grant R, Guest J. Role of Omega-3 PUFAs in Neurobiological Health. *Adv Neurobiol*. 2016;12:247-74. doi: 10.1007/978-3-319-28383-8\_13. PMID: 27651257.
- Heilskov Rytter MJ, Andersen LB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Mølgaard C, Michaelsen KF, Lauritzen L. Diet in the treatment of ADHD in children - a systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry*. 2015 Jan;69(1):1-18. doi: 10.3109/08039488.2014.921933. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24934907.
- Hidalgo Vicario MI, Soutullo Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En: Hidalgo Vicario MI y Rodríguez Hernández PJ (Ed.). *I Curso de Psiquiatría del niño y del adolescente para pediatras* (p. 53-86). Madrid, España: Editorial Mayo. 2019.
- Holbrook JR, Bitsko Rh, Danielson ML, Visser SN. Interpreting the prevalence of mental disorder in children: Tribulation and Triangulation. *Health Promot Pract*. 2017; 18: 5-7.
- Hoza B, Martin CP, Pirog A, Shoulberg EK. Using Physical Activity to Manage ADHD Symptoms: The State of the Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Dec;18(12):113. doi: 10.1007/s11920-016-0749-3. PMID: 27807701.
- Jacobs SE, Hickey L, Donath S, Opie GF, Anderson PJ, Garland SM, Cheong JLY; ProPrams Study Groups. Probiotics, prematurity and neurodevelopment: follow-up of a randomised trial. *BMJ Paediatr Open*. 2017 Nov 25;1(1):e000176. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000176. PMID: 29637171; PMCID: PMC5862156.
- Jiang, H., Zhou, Y., Zhou, G., Li, Y., Yuan, J., Li, X., Ruan, B., 2018. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Res*. 347, 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.036>.
- Kalenik A, Kardaś K, Rahnama A, Sirojć K, Wolańczyk T. Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Aug 30;110:110277. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110277. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561522.
- Kirkland AE, Langan MT, Holton KF. Artificial food coloring affects EEG power and ADHD symptoms in college students with ADHD: a pilot study. *Nutr Neurosci*. 2020 Mar 1:1-10. doi: 10.1080/1028415X.2020.1730614.
- Kumperscak, H.G., Gricar, A., Ülen, I., Micetic-Turk, D., 2020. A pilot randomized control trial with the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in ADHD: children and adolescents report better health-related quality of life. *Front. Psychiatry* 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00181>.
- Lertxundi, N., Molinuevo, A., Valvi, D. *et al*. Dietary inflammatory index of mothers during pregnancy and Attention Deficit-Hyperactivity Disorder symptoms in the child at preschool age: a prospective investigation in the INMA and RHEA cohorts. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01705-2>
- Ligezka AN, Sonmez AI, Corral-Frias MP, Golebiowski R, Lynch B, Croarkin PE, Romanowicz M. A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jun 8;108:110187. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110187. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33271210; PMCID: PMC8138744.

- Llewellyn GC, Penberthy JK, Parker JM (2020) Food Color Additives in the US Food Supply: Review of Neurobehavioral Safety. *J Pediatr Neurol Neurosci* 4(1):55-72
- López-Vicente M, Ribas Fitó N, Vilor-Tejedor N, Garcia-Esteban R, Fernández-Barrés S, Davdand P, Murcia M, Rebagliato M, Ibarluzea J, Lertxundi A, Fernández-Somoano A, Tardón A, López-Sabater MC, Romaguera D, Vrijheid M, Sunyer J, Julvez J. Prenatal Omega-6:Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *J Pediatr*. 2019 Jun;209:204-211.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.022. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30929929.
- Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 1067-79.
- Mascaraque, P. S., & Cohen, D. S. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia y adolescencia.
- Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, Stollstorff M, Narasimhan G. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Med Microbiol*. 2020 Jan;69(1):14-24. doi: 10.1099/jmm.0.001112. PMID: 31821133; PMCID: PMC7440676.
- Morales E, Julvez J, Torrent M, Ballester F, Rodríguez-Bernal CL, Andiarena A, Vegas O, Castilla AM, Rodríguez-Dehli C, Tardón A, Sunyer J. Vitamin D in Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-like Symptoms in Childhood. *Epidemiology*. 2015 Jul;26(4):458-65. doi: 10.1097/EDE.0000000000000292. PMID: 25867115.
- Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T., & Falk, M. (2012). Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(1), 86-97.
- Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 15:e212573. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573. Epub ahead of print. PMID: 34524405; PMCID: PMC8444066.
- Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., Isolauri, E., 2015. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 77, 823–828. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J*. 2015 Jun;29(6):2207-22. doi: 10.1096/fj.14-268342. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713056.
- Pelsser, L. M., Frankena, K., Toorman, J., & Rodrigues Pereira, R. (2017). Diet and ADHD, reviewing the evidence: a systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD. *PloS one*, 12(1), e0169277.
- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L., Fischer, A., 2018. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One* 13, e0200728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200728>.
- Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2021;13(2):423. Published 2021 Jan 28. doi:10.3390/nu13020423
- Real-López M, Péraire M, Ramos-Vidal C, Nath D, Hervás A, Cortés X. Implicación de la disbiosis intestinal en la etiopatogenia y el tratamiento del trastorno del espectro autista: una revisión bibliográfica. *RevNeurol* 2021; 73: 282-95. doi:10.33588/rn.7308.2021189.
- Rianda D, Agustina R, Setiawan EA, Manikam NRM. Effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents: a systematic review of randomised trials.

Benef Microbes. 2019 Dec 9;10(8):873-882. doi: 10.3920/BM2019.0068. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31965841.

- Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, Ibanez P, Sanchez-Mora C, Ribases M, Ramos-Quiroga JA. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota [The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota]. *Rev Neurol*. 2018 Mar 1;66(S01):S109-S114. Spanish. PMID: 29516462.
- Ríos-Hernández, A., Alda, J. A., Farran-Codina, A., Ferreira-García, E., & Izquierdo-Pulido, M. (2017). The Mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics*, 139(2).
- Sanabra M, Gómez T, Alda-Díez JA. Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2020; 71: 438-46. doi: 10.33588/rn.7112.2020351
- Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, Erdev O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol*. 2012 Sep;29(8):579-86. doi: 10.1055/s-0032-1311981. Epub 2012 May 7. PMID: 22566113.
- Skott E, Yang LL, Stiernborg M, Söderström Å, Rüegg J, Schalling M, Forsell Y, Giacobini M, Lavebratt C. Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder - A double-blind randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:9-19. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.056. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32497779.
- Slykerman RF, Kang J, Van Zyl N, Barthow C, Wickens K, Stanley T, Coomarasamy C, Purdie G, Murphy R, Crane J, Mitchell EA. Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Paediatr*. 2018 Dec;107(12):2172-2178. doi: 10.1111/apa.14590. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30246890.
- Smith AL, Hoza B, Linnea K, McQuade JD, Tomb M, Vaughn AJ, Shoulberg EK, Hook H. Pilot physical activity intervention reduces severity of ADHD symptoms in young children. *J Atten Disord*. 2013 Jan;17(1):70-82. doi: 10.1177/1087054711417395. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868587.
- Sonuga-Barke, E.J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., et al. and European ADHD Guidelines Group. (2013). ). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170, 275-289.
- Sourander A, Silwal S, Upadhyaya S, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K, Brown AS. Maternal serum Vitamin B12 and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Sep;30(9):1449-1462. doi: 10.1007/s00787-020-01621-5. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886223; PMCID: PMC8359793.
- Stephen V Faraone, Henriq Larsson. *Mol. Genetics of attention déficit / hyperactivity disorder* *psi q mol*. 2019; 24: 562-75
- Stevens, A.J., Purcell, R.V., Darling, K.A., et al., 2019. Human gut microbiome changes during a 10 week Randomised Control Trial for micronutrient supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep* 9, 10128. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46146-3>.
- Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, Ferrin M, Konofal E, Lecendreux M, Simonoff E, Wong IC, Sonuga-Barke E. Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 May;55(5):416-27. doi: 10.1111/jcpp.12215. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552603.
- Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128-133. doi:10.1016/j.brainres.2018.03.015

- Sucksdorff M, Brown AS, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Gyllenberg D, Sourander A. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):142-151.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2019.11.021. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31863882; PMCID: PMC8330061.
- Sukmajaya AC, Lusida MI, Soetjipto, Setiawati Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry*. 2021 Feb 16;20(1):12. doi: 10.1186/s12991-021-00330-w. PMID: 33593384; PMCID: PMC7888126.
- Szopinska-Tokov, J., Dam, S., Naaijen, J., Konstanti, P., Rommelse, N., Belzer, C., Buitelaar, J., Franke, B., Aarts, E., Arias Vasquez, A., 2020. Investigating the gut microbiota composition of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder and association with symptoms. *Microorganisms* 8, 406. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030406>.
- Tengeler AC, Dam SA, Wiesmann M, Naaijen J, van Bodegom M, Belzer C, Dederen PJ, Verweij V, Franke B, Kozicz T, Arias Vasquez A, Kiliaan AJ. Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice. *Microbiome*. 2020 Apr 1;8(1):44. doi: 10.1186/s40168-020-00816-x. PMID: 32238191; PMCID: PMC7114819.
- Thomas R, Sanders S, Dout J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics*. 2015; 135. DOI: 0.1542/peds.2014-3482.
- Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jan;74(1):36-53. doi: 10.1038/s41430-018-0373-x. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30683894.
- Trivedi C, Mansuri Z, Jain S. Maternal Vitamin D Level and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: Getting the Most Out of the Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Oct;60(10):1167. doi: 10.1016/j.jaac.2021.03.022. Epub 2021 May 5. PMID: 33961988.
- Villalobos, M., Tous, M., Canals, J., & Arija, V. (2019). Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática. *Anales de Psicología*, 35(3), 389-396.
- Wang, L.J., Yang, C.Y., Chou, W.J., et al., 2020. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 29, 287–297. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01352-2>.
- Wan, L., Ge, W.-R., Zhang, S., Sun, Y.-L., Wang, B., Yang, G., 2020. Case-control study of the effects of gut microbiota composition on neurotransmitter metabolic pathways in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Front. Neurosci.* 14 <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00127>.
- Woo HD, Kim DW, Hong YS, Kim YM, Seo JH, Choe BM, Park JH, Kang JW, Yoo JH, Chueh HW, Lee JH, Kwak MJ, Kim J. Dietary patterns in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Nutrients*. 2014 Apr 14;6(4):1539-53. doi: 10.3390/nu6041539. PMID: 24736898; PMCID: PMC4011050.
- Yu, W., Wiklund, J., & Pérez-Luño, A. (2021). ADHD symptoms, entrepreneurial orientation (EO), and firm performance. *Entrepreneurship Theory and Practice*, 45(1), 92-117.

## 8. ANEXOS

## TABLA I

### **Criterios diagnósticos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) según DSM-5(12)**

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo que se caracteriza por (1) y/o (2):

1. Inatención: seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante, al menos, 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: \*Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas
  - a. Con frecuencia falla en prestar atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (p. ej.: se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión)
  - b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (p. ej., tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada)
  - c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla (p. ej., parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente)
  - d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (p. ej., inicia tareas, pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad)
  - e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (p. ej.: dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos)
  - f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (p. ej.: tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos)
  - g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (p. ej.: materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil)
  - h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados)
  - i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (p. ej.: hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas)
2. Hiperactividad e impulsividad: seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante, al menos, 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y

académicas/laborales: \* Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas

- a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento
- b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (p. ej., se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar)
- c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado (Nota: en adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto)
- d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas
- e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (p. ej.: es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos)
- f. Con frecuencia habla excesivamente
- g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (p. ej., termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación)
- h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (p. ej., mientras espera una cola)
- i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (p. ej., se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros)

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (p. ej.: en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades)

D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral o reducen la calidad de los mismos

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias)

Fuente: DSM-V.

Se distinguen tres tipos según los síntomas predominantes:

- Con predominio del déficit de atención: predomina la dificultad de atención

- Con predominio de hiperactividad/impulsividad: predomina la dificultad de autocontrol
- Combinado: presenta síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad

A su vez, se puede especificar el diagnóstico con una categoría según la severidad o gravedad:

- Leve: pocos o ningún síntoma exceden de los requeridos para el diagnóstico presente, provocando dificultades funcionales menores en el funcionamiento social y/o ocupacional.
- Moderado: se presentan síntomas o deterioros funcionales entre “leves” y “severos”.
- Severo: muchos síntomas exceden de los citados en la formulación del diagnóstico, siendo varios de ellos considerados por su particular severidad u ocasionando manifiestas dificultades funcionales, a nivel social y/o ocupacional

## TABLA II

### Partes del tratamiento del TDAH

#### 1. Psicoeducación y entrenamiento a los padres en manejo conductual:

Entender los síntomas del TDAH

Manejo conductual: juego, elogio, límites, castigos, sistema de puntos, estructura (horarios regulares de comida, sueño, ejercicio-ocio...)

#### 2. Apoyo Académico:

Dirigido en gran medida al entrenamiento neuropsicológico en funciones del sistema ejecutivo, motivación, organización, planificación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, autoevaluación, etc., así como los ajustes necesarios durante las clases y evaluaciones, y el apoyo específico de los trastornos de aprendizaje asociados

#### 3. Medicación aprobada para TDAH:

Estimulantes:

- Metilfenidato

- Acción corta (Rubifén, Medicebrán, dextro-metilfenidato)
- Acción intermedia (Medikinet 50:50, Equasym 30:70)
- Acción larga (Concerta 22:78, parches de metilfenidato, Ritalin-LA,

Ritalin-SR, Focalin-XR)

- Dextroanfetamina

- Acción corta (Dexedrine, Dextro-Stat, Adderal)
- Acción larga (Lisdexanfetamina, Adderall-XR, Dexedrine spansule)

No estimulantes:

- Atomoxetina

- Agonistas Alfa-2 (Clonidina de larga, Guanfacina de acción larga\*)

En negrita, medicaciones disponibles en España.

\*Guanfacina-XR, solo disponible en algunos centros en ensayos clínicos.

## TABLA III

### **Estimulantes indicados en el tratamiento del TDAH**

#### Formulaciones de Metilfenidato:

Metilfenidato (Rubifén®)a: duración del efecto: 4 horas

Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Medikinet®)a: duración del efecto: 8 horas

Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Equasym®)a: duración del efecto 8-9 horas

Metilfenidato-OROS® de liberación prolongada por sistema osmótico OROS® (Concerta®)a: duración del efecto: 10-12 horas

Dextro-metilfenidato (Focalin®)b

Parches Transdérmicos de Metifenidato (Daytrana®)b

#### Dextroanfetamina y derivados:

Dextro-anfetamina (Dexedrine®)b

Mezcla de sales de anfetaminas de liberación prolongada (Adderal-XR®)b

Lisdexanfetamina (Elvanse®)a

Duración del efecto: 13 horas

a: Disponible en España (en negrita).

b: No disponible en España.

## TABLA IV

### **Intervención psicosocial en el TDAH**

A. Psicoeducación: información útil y basada en evidencias científicas

- Información a pacientes
- Información a educadores y profesores
- Información a padres

B. Intervención conductual: entrenamiento de educadores y padres

- Refuerzos y castigos
- Extinción
- Economías de fichas
- Contrato de contingencias

C. Intervención sobre el paciente: según las dificultades identificadas:

- Intervención cognitivo-conductual
- Habilidades sociales
- Técnicas de resolución de problemas
- Estrategias de auto-ayuda

D. Apoyo escolar: medidas de refuerzo, adaptación y estrategias para mejorar el rendimiento y comportamiento

TABLA V

**Mecanismos de interacción entre probióticos y huésped (Guía mundial de la WGO Probióticos y prebióticos)**

BENEFICIOS INMUNOLÓGICOS	Activan a los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y que aumenten la secreción de inmunoglobulina A (IgA) tanto a nivel local como sistémico
	Modulan el perfil de citoquinas
	Inducen tolerancia a antígenos alimentarios
BENEFICIOS NO INMUNOLÓGICOS	Digieren el alimento y compiten con los patógenos por nutrientes
	Alteran el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos
	Producen bacteriocinas que inhiben los patógenos
	Eliminan los radicales superóxidos
	Estimulan la producción de mucina por parte del epitelio

	Mejoran la función de la barrera intestinal
	Compiten por la adherencia de los patógenos
	Modifican las toxinas de los patógenos

**Mecanismos de interacción entre prebióticos y huésped (Guía mundial de la WGO Probióticos y prebióticos)**

Efectos metabólicos: producción de ácidos grasos de cadena corta, absorción de iones (Ca, Fe, Mg)

Mejoran la inmunidad del huésped (producción de IgA, modulación de las citoquinas, etc.)