



INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL AUTISMO



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN BIOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA

ROSA LÓPEZ DOMINGO

TUTORA: D^a M^a ÁNGELES LUQUE LAÓ

Sevilla, junio 2022

AGRADECIMIENTOS

A los profesores de la Facultad de Biología por su comprensión y empatía hacia mí en estos años, y en especial a mi tutora, por acompañarme y motivarme en la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
1. MICROBIOTA	2
1.1 Microbiota intestinal	3
1.1.1 Funciones de la microbiota intestinal	4
2. EL EJE MICROBIOTA-CEREBRO	7
2.1 Vías del eje microbiota-cerebro.....	8
2.2 El eje microbiota-cerebro y su implicación en enfermedades y trastornos	11
3. EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA	11
3.1 Criterios diagnósticos según el manual DSM-5	12
3.2 Prevalencia a nivel mundial.....	12
3.3 Clasificación actual.....	13
3.4 Etiología y otros	13
II. RELACIÓN MICROBIOTA Y TEA	14
1. DISBIOSIS	14
2. MICROBIOTA Y CEREBRO SOCIAL	19
3. “MACHINE LEARNING” Y LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO FUTURA HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO PRECOZ EN EL TEA	21
III. POSIBLES TRATAMIENTOS	23
1. ANTIBIÓTICOS	23
2. PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS	24
3. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	25
4. OTROS.....	26
IV. CONCLUSIÓN	27
V. BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA	28

RESUMEN

La microbiota intestinal es una comunidad de microorganismos que llevan a cabo diversas funciones de vital importancia en el cuerpo humano, como son la metabólica o la de barrera. Se encuentra en comunicación con sistemas importantes como el inmunitario y el nervioso. Con este último establece el denominado eje microbiota-cerebro, que parece ser responsable de diferentes trastornos neurológicos, entre el que se encuentra el del espectro autista (TEA).

Así mismo, el TEA es un tipo de trastorno del neurodesarrollo que sigue siendo poco conocido por la comunidad científica. En estos últimos años, se han desarrollado numerosas investigaciones acerca de su etiología y su implicación en diferentes patologías, entre las que se encuentran las de tipo gastrointestinal, relación que ratifican los estudios realizados con niños y ratones con fenotipo autista, si bien no pueden considerarse concluyentes por las limitaciones que presentan dichos estudios.

En este trabajo se tratará la relación entre la microbiota y el trastorno del espectro autista, estudiando la disbiosis que se produce en la población TEA, la relación entre su microbiota y las estructuras del cerebro social y su uso para el diseño de programas informáticos basados en sistemas de inteligencia artificial. También se hará referencia a los diferentes tratamientos que podrían mejorar la calidad de vida de las personas del espectro autista.

Palabras clave: Microbiota intestinal, eje microbiota-cerebro, trastorno del espectro autista, disbiosis, cerebro social, inteligencia artificial, tratamientos.

I. INTRODUCCIÓN

1. MICROBIOTA

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos) que habitan en nuestro cuerpo, mientras que el microbioma lo forman la microbiota, así como el contenido genético y los metabolitos de la misma (Sebastián-Domingo & Sánchez-Sánchez, 2018).

A los distintos tipos de relaciones que se establecen entre la microbiota y el huésped (el ser humano en este caso), se le denomina asociación simbiótica. Pueden ser de tres tipos:

- Comensalismo: los microorganismos usan al hospedador para obtener recursos, pero sin causarle daños (excepto si las condiciones ambientales cambian).
- Mutualismo: ambos miembros de la relación se benefician. Esta es la que tienen los seres humanos.
- Parasitismo: solo se benefician los microorganismos, mientras que el hospedador sale perjudicado (de Lucas et al., 2018).

En el cuerpo humano hay diversas regiones colonizadas por microorganismos, que se resumen en la siguiente tabla (tabla 1):

Tabla 1: Diversidad de la microbiota en el cuerpo humano. Autoría propia (Fuente: de Lucas et al, 2018).

REGIÓN CORPORAL	MICROORGANISMOS
Conjuntiva	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Difteroides, Corynebacterium, Neisserias, Moraxellas y Haemophilus influenzae</i>
Vías respiratorias altas (fosas nasales, oído externo y medio).	<i>Staphylococcus coagulasa negativo, Micrococcus spp, Corynebacterium spp, Candida spp, Bacillus gramnegativos y Bacillus spp.</i>
Cavidad oral	<i>Enterobacteriaceae, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, Veillonela, Peptostreptococcus, Actinomyces, Neiserias, Streptococcus y Staphylococcus.</i>
Piel	<i>Staphylococcus coagulasa negativo, Staphylococcus</i>

	<i>aureus, Corynebacterium, Propionibacterium, Clostridium perfringens</i> , hongos y bacillus gramnegativos.
Tracto digestivo	<i>Streptococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterobacterium, Bacteroides, Fusobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus y Clostridium</i> , entre otras.

1.1. Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal es el sistema donde se concentra la microbiota en mayor cantidad y biodiversidad (figura 1), albergando el intestino grueso el 70% de todos los microorganismos del cuerpo humano, responsables de su correcto funcionamiento (Jandhyla et al., 2015).

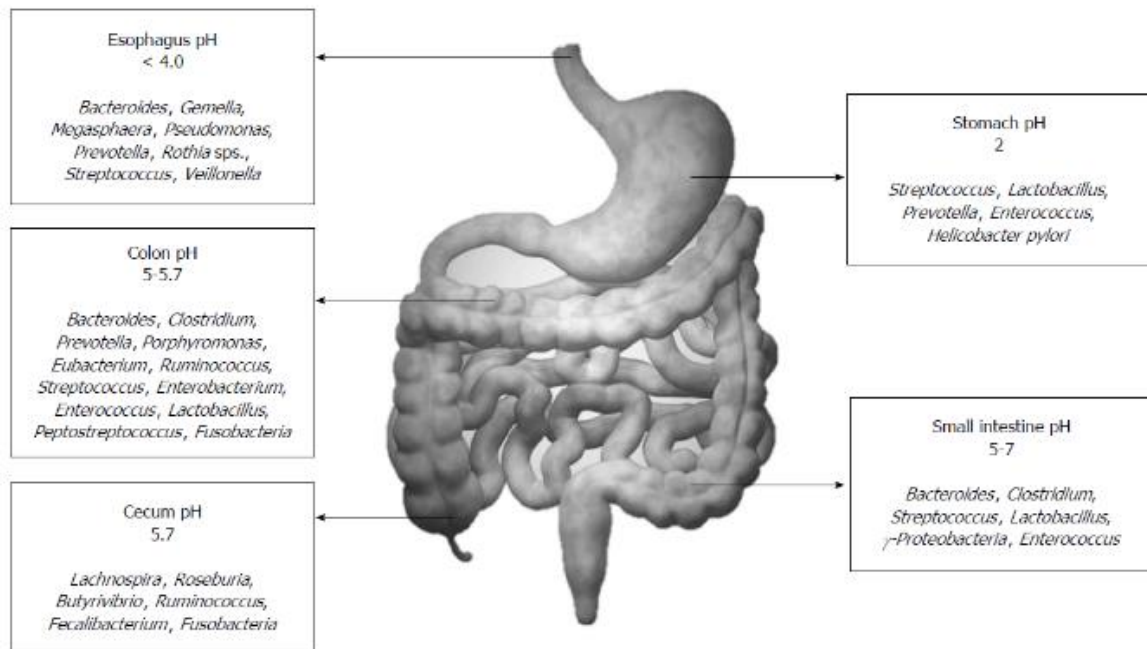


Figura 1: Distribución de la flora intestinal humana normal (Jandhyla et al., 2015)

Los filos bacterianos que forman la microbiota intestinal son principalmente *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (90%). El 10 % restante lo componen proteobacterias y otros géneros. También cabe destacar la presencia de virus. En este caso tienen un papel fundamental los bacteriófagos, virus que infectan exclusivamente bacterias, controlando la proliferación de las mismas. También encontramos hongos (como son las levaduras) que, aunque menos abundantes, participan en diferentes funciones intestinales.

Sin embargo, la composición microbiológica de la microbiota intestinal es dinámica, cambia a lo largo de nuestra vida desde el nacimiento hasta la vejez, pero también según se avanza a lo largo del tubo digestivo. De igual forma, puede modificarse por otros factores como: el tipo de parto (adquisición de microorganismos diferentes dependiendo de si ha sido vaginal o por cesárea), la dieta alimentaria durante el desarrollo, el uso de antibióticos o la exposición a otras fuentes de microbios (otros miembros de la familia o mascotas) (Álvarez et al., 2021).

1.1.1 Funciones de la microbiota intestinal

- Función metabólica (figura 2): abarca diversas reacciones químicas, destacando la degradación de los alimentos, la obtención de productos derivados de los mismos y la síntesis de hormonas o neurotransmisores.

La mayoría de los alimentos ingeridos son degradados por las enzimas digestivas presentes a lo largo del tracto digestivo, pero hay algunas excepciones. En estos casos es donde la microbiota adquiere un papel fundamental.

La primera excepción son los hidratos de carbono. Los que son de cadena larga no se degradan en el intestino delgado, por lo que son fermentados por bacterias como las del género *Prevotella*. Cabe destacar que esta afirmación no es absoluta, ya que la composición microbiana se adapta a los diferentes tipos de carbohidratos ingeridos y que no todos son metabolizados mediante la acción bacteriana (Danneskiold-Samsøe et al., 2019).

La segunda excepción son las proteínas. La microbiota se encarga de convertir las proteínas ingeridas de los alimentos y las producidas por el organismo en péptidos más sencillos para su absorción. Las bacterias proteolíticas de los géneros *Bacteroides* y *Propionibacterium* son las más comunes, encontrándose también de otros géneros (Rowland et al., 2018).

La última excepción son los lípidos, que tienen un papel menos conocido. Solo se sabe que algunos de ellos cambian la composición de la microbiota intestinal (Danneskiold-Samsøe et al., 2019) y que los microorganismos que se encuentran en ella, concretamente en el colon, establecen una relación bidireccional con parte de los ácidos biliares (liberados por la vesícula biliar para ayudar en la digestión de los lípidos) que no son absorbidos en el íleon (circulación enterohepática). Dichos microorganismos son capaces de modular las propiedades de los lípidos, mientras que los ácidos biliares

tienen carácter antimicrobiano, pudiendo ejercer un control selectivo sobre esta microbiota.

Aparte de los nutrientes ya mencionados, a nivel digestivo también sintetizan vitaminas como la K y las del grupo B (Rowland et al., 2018).

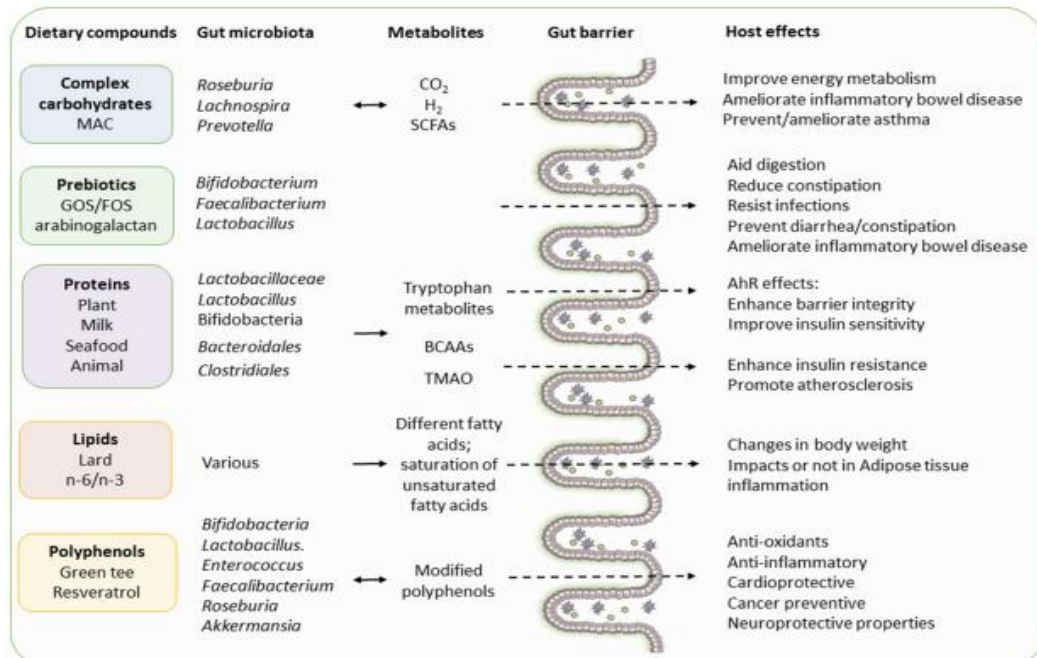


Figura 2: Relación entre los diferentes componentes alimenticios, microbiota intestinal, metabolitos y sus funciones en la salud del hospedador. BCAA (branched chain amino acid), TMAO (trimethylamine oxid) y SCFA (short chain fatty acid) (Danneskiold-Samsøe et al., 2019)

- **Función endocrina:** la microbiota intestinal se encarga de regular la sensibilidad a la insulina y estimular la mucosa para producir péptidos similares al glucagón y a la tirosina (Álvarez et al., 2021) (figura 3).
- **Función de barrera:** la microbiota junto con el moco secretado por las células caliciformes del intestino crean una barrera protectora. Este moco se encuentra solo en el intestino grueso. En el intestino delgado, las bacterias del género *Bacteroides* estimulan a las células de Paneth de las criptas intestinales del hospedador para que sintetizen proteínas antimicrobianas. Por otra parte, las bacterias del género *Lactobacillus*, producen ácido láctico para potenciar las lisozimas, enzimas digestivas encargadas de la degradación de paredes bacterianas y de agentes extraños (Jandhyala et al., 2015) (figura 3).

- Función inmunitaria: el tracto gastrointestinal es una de las principales vías de comunicación del cuerpo con el mundo exterior, por lo que debe estar protegido frente a la entrada de patógenos y otros agentes externos.

A nivel celular, las líneas de defensas están formadas por células epiteliales, que tapizan todo el sistema y contienen receptores para detectar compuestos xenobióticos y desencadenar cascadas químicas que acaban con la llamada de los linfocitos. También hay otras estructuras, como las Placas de Peyer o los folículos linfoides (Guarner, 2007). Estas células están recubiertas por la capa de moco ya mencionada en la función de barrera, que también participa en dicha protección.

La microbiota intestinal tiene así mismo un papel importante en esta función defensiva, evidenciada de forma negativa. Diversos estudios han demostrado que la ausencia de la microbiota produce alteraciones en estructuras del sistema inmune como el bazo y en células como los linfocitos (Takiishi et al., 2017). También cabe resaltar que muchos productos bacterianos sirven tanto para producir factores estimuladores de linfocitos T reguladores (tipo de células linfáticas que modulan la actividad de otras células inmunitarias) como para regularlos (Jandhyla et al., 2015) (figura 3).

- Otras: desarrollo del sistema nervioso entérico (parte del sistema nervioso autónomo que inerva al tracto digestivo), motilidad intestinal (Takiishi et al., 2017) o síntesis de neurotransmisores como la serotonina (90%), la dopamina o el GABA (Álvarez et al., 2021).

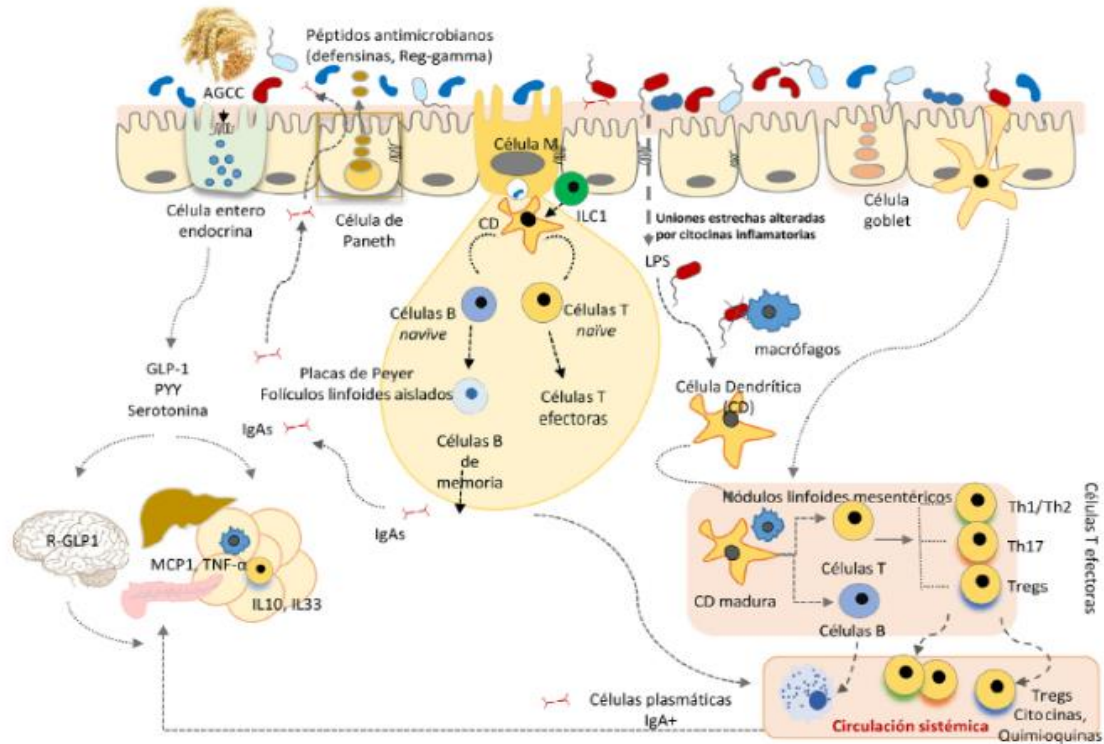


Figura 3: Representación de la influencia de la microbiota y sus metabolitos en las funciones de barrera, inmunitaria y endocrina del intestino. GLP-1(glucagon-like-peptide-1), PYY (peptide YY), MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1), TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL (interleukin), CD (cluster of differentiation), AGCC (ácido graso de cadena corta), Ig (inmunoglobulina) (Álvarez et al, 2021).

2. EL EJE MICROBIOTA-CEREBRO

La microbiota intestinal no es una comunidad estanca que se limita exclusivamente a las funciones propias de los sistemas digestivo e inmunitario, sino que tiene una íntima relación con el sistema nervioso. El eje microbiota-cerebro establece relaciones bidireccionales microbiota-sistema nervioso e intestino-sistema nervioso. De hecho, en ella no solo participan los propios microorganismos, sino también los productos derivados del metabolismo de los mismos, así como moléculas de los sistemas endocrino e inmunitario (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019).

- Eje intestino-cerebro: la información procedente del intestino es llevada al sistema nervioso central (SNC) a través del sistema nervioso entérico (SNE), sistema nervioso autónomo (SNA) y nervios espinales. Por otro lado, la información eferente del SNC procedente del hipotálamo, amígdala y corteza cingulada es trasladada al intestino también por el nervio vago (SNA) y el SNE.

- Eje microbiota-cerebro: en el que intervienen los productos derivados del metabolismo de las bacterias, así como los neurotransmisores sintetizados por estas (Cryan et al., 2019).

2.1 Vías del eje microbiota – cerebro

En base a lo anteriormente expuesto, las vías del eje microbiota-cerebro (figura 4) se pueden definir de la siguiente forma:

- Vías nerviosas
 - Sistema nervioso entérico (SNE): los somas de sus neuronas se agrupan formando ganglios que se conectan para dar lugar al plexo de Auerbach y al plexo de Meissner, ubicados entre las capas musculares del tubo digestivo. Controla la musculatura, las secreciones intestinales y es responsable del reflejo peristáltico. Aunque funciona de forma independiente, mantiene relación directa con el SNC.
 - Sistema nervioso autónomo (SNA): constituido por los sistemas simpático y parasimpático. Ambos presentan nervios aferentes que llevan información desde el tubo digestivo hasta el SNC y nervios eferentes que realizan el recorrido inverso. En el caso del parasimpático, los nervios vago y sacro constituyen las vías nerviosas, mientras que, en el simpático las forman los nervios espinales (Palmar y Sanhueza, 2001).
- Ácidos grasos de cadena corta

Son el resultado de la fermentación bacteriana de los polisacáridos no degradados por las enzimas digestivas (Danneskiold-Samsøe et al., 2019). Se utilizan en funciones de todo tipo, como, por ejemplo: fuente de energía para los enterocitos, regulación de la producción de linfocitos T reguladores, activación de la mucosa intestinal (asociándose a receptores específicos) para producir neurohormonas, síntesis de neurotransmisores por parte de las bacterias (Álvarez et al., 2021) y mantener la integridad y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Gómez-Eguílaz et al., 2019).
- Neurotransmisores

Las propias bacterias del intestino se encargan de sintetizarlos o de modularlos, como es el caso de *Candida* y *Escherichia*, que producen serotonina; *Bifidobacterium*,

sintetiza GABA; *Lactobacillus*, dopamina o *Saccharomyces*, noradrenalina. A excepción del GABA, estos no atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que no tienen contacto directo con el sistema nervioso central (SNC), pero llegan hasta él a través del sistema nervioso entérico (Socala et al., 2021).

- Metabolismo del triptófano

Este aminoácido es el precursor de la serotonina y en el intestino se encuentran bacterias que poseen las enzimas adecuadas para sintetizarlo y regularlo. De esta manera, participan en la síntesis de este neurotransmisor, bien de forma directa, como se ha explicado anteriormente con el metabolismo del precursor, o bien de forma indirecta, a través de la regulación de transcripción de genes que codifican enzimas de dicha síntesis, como es la triptófano hidroxilasa (Álvarez et al., 2021).

- Barrera hematoencefálica

Mantener su integridad y su permeabilidad selectiva es fundamental para permitir solo el paso de moléculas esenciales al encéfalo y bloquear la entrada a las tóxicas y patógenos. Por esto, está compuesta por una serie de proteínas ensambladas mediante uniones estrechas (*tight junctions*). La microbiota también participa en este fenómeno mediante el aporte de los ácidos grasos de cadena corta ya citados anteriormente y la regulación de la expresión de los genes de las proteínas de este tipo de uniones.

Esto último se ha demostrado en experimentos con ratones sin microbiota (*germ-free*), en los que se vio que presentaban irregularidades en la configuración de su barrera hematoencefálica. Tras realizarles trasplantes de microbiota, bien de heces o bien de bacterias que producían los mencionados ácidos grasos, se observó que restauraban las funciones y la integridad de dicha barrera (Socala et al., 2021).

- Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Los productos procedentes de las reacciones metabólicas bacterianas influyen en la regulación del cortisol. Experimentos realizados con ratones han demostrado que la presencia de niveles altos de determinadas bacterias está relacionada con la disminución de corticosteroides, con la consiguiente reducción del estrés (baja la actividad de este eje) (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

- Sistema inmunitario

Además del papel inmunitario de la microbiota en el propio tracto digestivo expuesto en apartados anteriores, los productos de la misma, entre los que se encuentran algunos lipopolisacáridos, desatan la liberación de citoquinas inflamatorias por parte de los macrófagos. Estas viajan al sistema nervioso central donde actúan sobre la glía, modificando su función. A nivel local, estos productos son detectados por las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y mandan información al SNC (Gómez-Eguílaz et al., 2019). Algunas sustancias que intervienen en el proceso de digestión, como los ácidos biliares, son transformados por la microbiota una vez vertidos al intestino, dando lugar a los ácidos biliares secundarios. Estos regulan a las células dendríticas y macrófagos (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019). Conjuntamente, los ácidos grasos de cadena corta o los metabolitos del triptófano, entre otros, también participan en este sistema de modulación de las células inmunitarias.

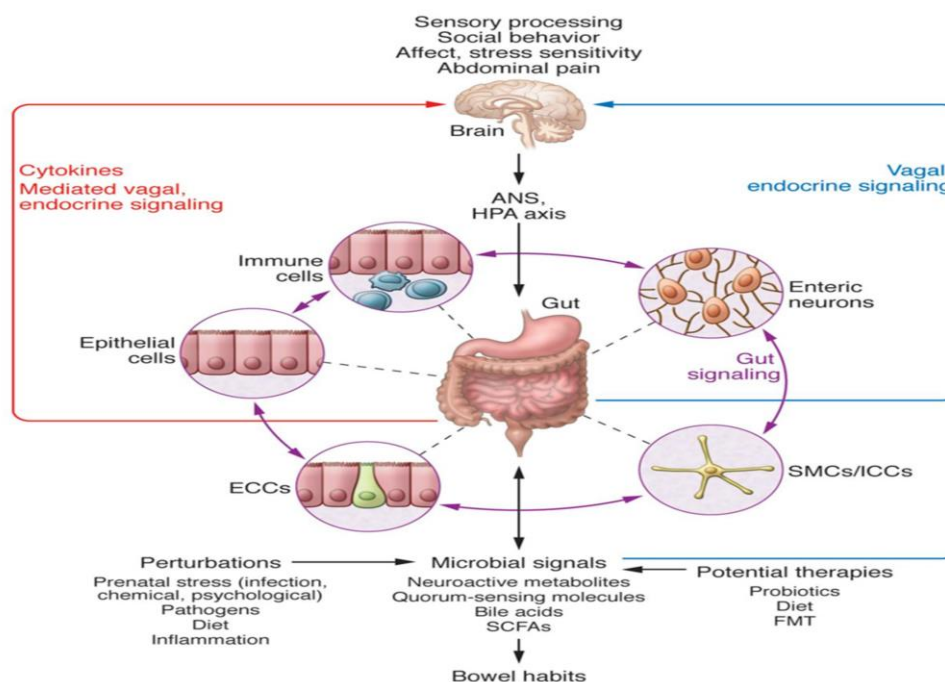


Figura 4: Interacciones bidireccionales dentro del eje microbiota-cerebro. ANS = autonomic nervous system; HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal; SMC = smooth muscle cells; ICC = interstitial cells of Cajal; ECC = enterochromaffin cells; SCFAs = short-chain fatty acids; FMT = fecal microbial transplant. (Chernikova et al., 2021)

2.2 El eje microbiota-cerebro y su implicación en enfermedades y trastornos

Con los planteamientos anteriormente expuestos, este sistema de comunicación bidireccional pueda estar detrás de diversas enfermedades y trastornos que se relacionan a continuación:

- Enfermedades asociadas a disbiosis: enterocolitis necrosante, sepsis neonatal, trastornos funcionales digestivos, enfermedades atópicas o enfermedades inflamatorias intestinales autoinmunes (Álvarez et al., 2021).
- Alteraciones neurológicas: ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno del espectro autista (TEA), epilepsia o migraña, entre otras (Socala et al., 2021).
- Enfermedades neurodegenerativas: Párkinson, Alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica o Esclerosis múltiple (Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2019).

En este trabajo se desarrollará la relación de la microbiota intestinal con el trastorno del espectro autista, por lo que se comenzará exponiendo en qué consiste esta alteración del neurodesarrollo.

3. EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Los trastornos del neurodesarrollo son un conjunto de alteraciones neurológicas que aparecen en la infancia y perduran durante toda la vida. Los conforman algunas discapacidades intelectuales, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los trastornos de la comunicación, el trastorno específico del lenguaje (TEL) y los trastornos motores (Morris-Rosendahl & Crocq, 2022). Este trabajo se centrará en los trastornos del espectro autista.

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo descrito bibliográficamente por primera vez por el psiquiatra austríaco Leo Kanner en 1943 en su libro “Trastornos autistas del contacto afectivo” (Baj et al., 2021).

3.1 Criterios diagnósticos según el manual DSM-5

- Déficit en la interacción y comunicación social: se incluyen aspectos como la reciprocidad emocional, el inicio y mantenimiento de conversaciones, la comunicación no verbal en dicha relación, la dificultad para entender el contexto social, entre otras.
- Patrones de comportamiento repetitivo (estereotipia) e intereses restringidos: se destaca la monotonía, la escasa flexibilidad mental ante situaciones de cambios e imprevistos, una excesiva intensidad en los intereses restringidos y la hiper/hipo reactividad ante estímulos diversos.
- Dicho cuadro debe manifestarse en los primeros años de vida (como norma general, aunque hay excepciones).
- Las características descritas causan deterioro en áreas de funcionamiento diario (Hervás & Maraver, 2021).

Hay que tener en cuenta que dichos ítems no se presentan de forma exclusiva, sino que pueden venir acompañados de discapacidad intelectual, de otros trastornos del neurodesarrollo y/o psiquiátricos (comorbilidad) o de afecciones médicas y genéticas (pudiendo aparecer como autismo secundario o sindrómico). De ahí que se hable de la variabilidad fenotípica del TEA más allá de los caracteres diagnósticos ya citados (Hervás et al., 2012).

3.2 Prevalencia a nivel mundial

También se destaca la prevalencia de este trastorno en la población. En 2016 esta se estableció en 1 de cada 54 niños americanos de 8 años (edad en la que se alcanzaba el punto máximo de casos diagnosticados) estudiados por la Red de Vigilancia del Autismo y las Discapacidades del Desarrollo (ADDM) perteneciente al Centro de Prevención y Regulación de enfermedades (CDC) en EE. UU (Hervás et al., 2012). En 2018, la prevalencia se fijó en 1 de cada 44 (Centro de Prevención y Regulación de enfermedades [CDC] 2018). Este aumento puede deberse a la mejora de herramientas de diagnóstico, el incremento de profesionales formados, una mayor consciencia por parte de la población, etc (Hervás & Maraver, 2021).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima una prevalencia de 1 de cada 160 niños, cifra que puede cambiar ligeramente entre los países debido a los diferentes rangos de edad elegidos para los estudios (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Otro aspecto a resaltar es la mayor prevalencia masculina entre los diagnosticados. Principalmente puede deberse a que, en el sexo femenino, la mayoría de las comorbilidades coincide con otros trastornos psiquiátricos, lo que propicia que se les diagnostique con este último, y no con autismo. También, el ser un grupo de población con mayor interacción social y mayor capacidad de imitación, favorece que “camuflen” sus rasgos propios del autismo, pasando desapercibidas e infradiagnosticadas (Hervás et al., 2012).

3.3 Clasificación actual

En el DSM-5 desaparecen los subtipos de los trastornos del neurodesarrollo de la edición 4 (autismo infantil, síndrome de Asperger, autismo atípico, síndrome de Rett, trastornos generales del desarrollo no especificados y trastornos hiperactivos) y pasan a englobarse dentro de una única entidad denominada “Trastorno del espectro autista”. Para realizar un diagnóstico diferencial, este manual establece tres niveles de gravedad en función de las necesidades de ayuda que necesite el individuo (tabla 2).

Tabla 2: Niveles de gravedad del trastorno del espectro autista según DSM-5 American Psychiatric Association, 2014. (Hervás & Maraver, 2021).

Categoría dimensional del TEA en el DSM-5	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Grado 3 “Necesita ayuda muy notable”	Mínima comunicación social	Marcada interferencia en la vida diaria por inflexibilidad y dificultades de cambio y foco atención
Grado 2 “Necesita ayuda notable”	Marcado déficit con limitada iniciación o respuestas reducidas o atípicas	Interferencia frecuente relacionada con la inflexibilidad y dificultades del cambio de foco
Grado 1 “Necesita ayuda”	Sin apoyo <i>in situ</i> , aunque presenta alteraciones significativas en el área de la comunicación social	Interferencia significativa en al menos un contexto

3.4 Etiología y otros

En cuanto a su etiología, es compleja, ya que se trata de una combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que en la actualidad están poco definidos (Massini et al., 2020). Este campo está actualmente en investigación, al igual que el trastorno del espectro autista en sí y otros trastornos del neurodesarrollo, por lo que no se puede aportar ningún dato con exactitud.

Estudios basados en imágenes han encontrado anomalías en las neuronas de algunas regiones cerebrales en estos pacientes, como son la corteza frontal y sus conexiones con las cortezas parietal y temporal y los núcleos de la amígdala.

A nivel bioquímico, se han detectado alteraciones en la permeabilidad de las membranas celulares del sistema nervioso y de las proteínas implicadas en el desarrollo del mismo.

Además, se han encontrado anomalías en la sinapsis entre las regiones implicadas en el pensamiento complejo, así como en las estructuras relacionadas con el cerebro social: amígdala, núcleo accumbens y la corteza prefrontal, siendo en la conexión de esta última con otras cortezas y regiones en la que se da más frecuentemente (Martínez-Morga et al., 2018).

II. RELACIÓN MICROBIOTA INTESTINAL Y TEA

1. DISBIOSIS

En la población TEA se ha encontrado un elevado porcentaje de personas que presentan problemas intestinales (46-84%), siendo los más comunes la diarrea y el estreñimiento (Chernikova et al., 2021). Por otro lado, estudios como CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) y la lista de verificación de evaluación del tratamiento del autismo (ATEC), muestran la relación entre la gravedad de los síntomas digestivos con una acentuación de los rasgos autísticos. Se establece la hipótesis de que la disbiosis [alteración de la microbiota de la mucosa intestinal que lleva a una mayor permeabilidad del mismo, permitiendo la difusión de moléculas tóxicas y patógenos hacia otras partes del organismo y la consiguiente activación del sistema inmunitario (Fattorusso et al., 2019)] tiene una fuerte relación con este trastorno del neurodesarrollo.

Las causas de esta disfunción en la microbiota no están definidas con exactitud (al igual que tampoco su composición en dicha población), pero diversos estudios han apuntado sus conclusiones hacia: una dieta alta en lípidos por parte de la madre durante el embarazo, la lactancia artificial, el tratamiento con antibióticos en los niños durante los primeros años de vida (son muy propensos a tener infecciones de oído) (Fattorusso et al., 2019), la activación del sistema inmune materno, el traspaso de células inflamatorias al feto (Real López et al., 2021) o la dispersión de bacterias perjudiciales desde la cavidad oral a través de la sangre (De la Fuente et al., 2021), entre otros. Cabe destacar que la relación que se establece entre la microbiota y el

cerebro en personas TEA es compleja ya que intervienen factores genéticos, epigenéticos (como los ácidos grasos de cadena corta y factor BDNF entre otros) (De la Fuente et al., 2021) y ambientales (Fattorusso et al., 2019).

Se han recopilado diferentes estudios (2017-2021) de análisis tanto de la composición de la microbiota (tabla 3), como de los metabolitos producidos por la misma (tabla 4), a partir de la comparación de muestras de heces y biopsias intestinales de niños TEA con las de niños neurotípicos (NT) usados como controles. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 3: Diferencias de composición bacteriana en resultados de análisis clínicos realizados a niños tea con respecto a niños neurotípicos. Autoría propia (Fuentes: (Chernikova et al., 2021, Fattorusso et al., 2019 y Real López et al., 2021; De la Fuente et al., 2021). Los signos “+” y “-“ indican aumento o disminución de los niveles de las bacterias en la población TEA con respecto a los de la población neurotípica. El número de signos equivale al de estudios que referencian esas diferencias.

Filos bacterianos	<i>Bacteroidetes/ Firmicutes</i>
Población TEA	+

Familia bacteriana	<i>Sutterellaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Ruminococcaceae</i>
Población TEA	+	+	-	-

Géneros bacterianos	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Desulfovibrio</i>	<i>Akkermansia</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Caloramator</i>	<i>Sarcina</i>
Población TEA	++++	+++	+++	++	++	+	+	+

Géneros bacterianos	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Dialister</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Blautia</i>	<i>Turcibacter</i>
Población TEA	---	--	--	--	-	-

Especie bacteriana/Otros	<i>F. prausnitzii</i>	<i>Gram negativas</i>
Población TEA	+	+

En la población TEA se observa una mayor proporción en la relación de los filos *Bacteroidetes/Firmicutes* (Real López et al., 2021) con claro predominio de bacterias del género *Bacteroides* (Real López et al., 2021, De la Fuente et al., 2021), productoras de ácidos grasos de cadena corta (Fattorusso et al., 2019). También se destaca una mayor presencia de *Lactobacillus* (Fattorusso et al., 2019, De la Fuente et al., 2021, Real López et al., 2021), que produce ácido láctico, y *Desulfovibrio*, bacteria resistente a la cefalosporina y que produce metabolitos neurotóxicos como son los lipopolisacáridos (LPS) (Fattorusso et al., 2019. Chernikova et al., 2021, De la Fuente et al., 2021). Éstos compuestos provocan la activación

del sistema inmunitario, con la consiguiente liberación de citoquinas inflamatorias que afectan al normal desarrollo cerebral. Se ha demostrado una correlación positiva entre la presencia de dicha bacteria y la gravedad de la sintomatología autística, medida con la Entrevista para el Diagnóstico del Autismo-Revisada (ADI-R) (Fattorusso et al., 2019). También, varios estudios registraron una mayor cantidad de especies del género *Clostridium* (*Clostridium difficile*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium botulinum* y *Clostridium perfringens*) en esta población. Confirman su patogenicidad en estos niños mediante la producción de toxinas y otros metabolitos inflamatorios como p-cresol y propionato, que provocan cambios de conducta y acentuación de los síntomas autísticos (Fattorusso et al., 2019 y De la Fuente et al., 2021). La relación de este género bacteriano con el trastorno del espectro autista se reporta en testimonios de madres cuyos hijos manifestaron cambios de conducta tras ser tratados con antibióticos como la vancomicina para la diarrea crónica. Se observaron mejoras en sus comportamientos, pero, tras finalizar el tratamiento, los problemas de conducta reaparecieron. Esto puede deberse a la presencia de las esporas de estas bacterias, resistentes a los antibióticos y que son infectivas tiempo después (Fattorusso et al., 2019).

Por último, se registraron deficiencias en otros géneros entre los que se encuentran: *Bifidobacterium*, que se caracteriza por su papel protector, antiinflamatorio y que permite un óptimo funcionamiento del tracto gastrointestinal, así como mejoras en las relaciones sociales (visto en experimentos con ratones BTBR, que muestran comportamientos similares al autismo) (Real López et al., 2021, Fattorusso et al., 2019 y Chernikova et al., 2021); *Dialister*, *Veillonella* y *Prevotella*, siendo las dos últimas responsables de la digestión de los hidratos de carbono y de la síntesis de vitaminas (Fattorusso et al., 2019 y De la Fuente et al., 2021).

Tabla 4: Diferencias de metabolitos bacterianos en resultados de análisis clínicos realizados a niños TEA con respecto a niños neurotípicos. Autoría propia (Fuentes: Chernikova et al., 2021, Fattorusso et al., 2019 y Real López et al., 2021). Interpretación: IL (interleucina), TNF- α (factor de necrosis tumoral - α), TGF- β (factor de crecimiento transformante- β), S100B (proteína B de unión al calcio de tipo S100 y 5-HIAA (ácido 5-hidroxindolacético). *Triptófano se encuentra en concentraciones reducidas a nivel cerebral pero aumentadas en la mucosa intestinal. Los signos “+” y “-“ indican aumento o disminución de los niveles de las bacterias en la población TEA con respecto a los de la población neurotípica. El número de signos equivale al de estudios que referencian esas diferencias.

Metabolitos bacterianos	Ácidos grasos de cadena corta (incluyen propiónico y acético)	P-cresol	Marcadores de inflamación periféricos (IL-10, IL-6, TNF- α y TGF- β)	Proteína S100B	Aspartato, glutamato y arginina	Calcoprotectina fecal	Proteína inflamatoria intestinal 1 β	Sulfato de taurocolenato
Población TEA	++	++	++	+	+	+	+	+

Metabolitos bacterianos	2(4-hidroxifenil) propionato	Ácido 3-(3-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoico	HMGB1 (promotor de inflamación sistémica)	Metabolitos serotoninérgicos (5-HIAA)	GABA y nicotinato	Triptófano*	Antioxidantes
Población TEA	+	+	+	+	+	--	-

En las mismas muestras obtenidas para estudiar la comunidad microbiana, se realizó también un estudio comparado de los productos derivados de la microbiota en las poblaciones TEA y de control, obteniéndose los siguientes resultados (tabla 4): se destaca una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta, sobre todo ácido propiónico y ácido acético. Son resultantes de la fermentación de glúcidos y estimulan la producción de serotonina (Fattorusso et al., 2019, Real López et al., 2021). En la población TEA, las vías metabólicas para dichos compuestos están afectadas (sobre todo en niños con autismo regresivo). Se piensa que interactúan con el sistema nervioso central mediante la alteración de la función mitocondrial y es uno de los factores epigenéticos más destacables. También destaca una mayor presencia de p-cresol, metabolito producido por bacterias del género *Clostridium* y que es tóxico para el organismo, llegando a producir serios problemas de conducta, así como deterioro cognitivo (Fattorusso et al., 2019).

Además de estos metabolitos producidos por las bacterias intestinales, también se observan otras moléculas presentes en personas con TEA obtenidos en muestras de sangre, heces y orina: a nivel inmunológico, presentan una mayor cantidad de marcadores de inflamación periféricos como interleucina-10 (IL-10), factor de necrosis tumoral - α (TNF- α), que atraviesa la barrera hematoencefálica causando degeneración neuronal (De la Fuente et al., 2021 y Real López et al., 2021) y citoquinas inflamatorias, como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), IL-10 e interleucina-6 (IL-6). Todas causan daño cerebral debido a la transmisión materna

durante la gestación, sobre todo IL-6 (De la Fuente et al., 2021, Real López et al., 2021 y Fattorusso et al., 2019). También destacan aumentos significativos de la proteína S100B (proteína B de unión al calcio de tipo S100B), indicadora de neuroinflamación y daño en células gliales. Se ha detectado una relación entre esta proteína y el resultado positivo del test ADI-R en el área de comunicación (Real López et al., 2021).

Por otro lado, la vía metabólica del nitrógeno se encuentra afectada, de ahí que se produzcan dificultades para su eliminación. Esto provoca neurotoxicidad y alteraciones en las concentraciones de aminoácidos tales como la arginina, el aspartato, el glutamato (este se encuentra en concentraciones elevadas y produce toxicidad neuronal, acentuando así los rasgos autísticos), la serina y otros. También se han encontrado anomalías en la lanzadera malato-aspartato (Real López et al., 2021).

Por último, con respecto al metabolismo de la serotonina, se han detectado concentraciones reducidas de su precursor (el aminoácido triptófano) en el cerebro de perfiles dentro del espectro autista. Debido a las frecuentes inflamaciones intestinales y a la presencia de especies del género *Clostridium* en estos perfiles, se han registrado concentraciones elevadas de serotonina en la mucosa intestinal (obtenido en biopsias), consumiéndose así este aminoácido a la vez que se produce un déficit del mismo en el cerebro. Esto dificulta la síntesis de este neurotransmisor en el SNC, de ahí que se detecten cambios en el estado de ánimo y deterioro cognitivo de los mismos (Fattorusso et al., 2019).

Además de las diferencias en cuanto a diversidad microbiana y metabolitos, también se presentan alteraciones en la población TEA a nivel morfológico, como el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (*leaky gut* o intestino permeable) (De la Fuente et al., 2021). En experimentos con modelos de ratones con fenotipo autístico, en los que se ha usado un marcador de acoplamiento de isotiocianato de fluoresceína a dextranos, se observó que este se difunde por el epitelio intestinal y llega al torrente sanguíneo, confirmando así la pérdida de integridad de la barrera (Fattorusso et al., 2019). La alteración de la permeabilidad citada también puede deberse a la presencia de bacterias de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, muy comunes en estos perfiles (Real López et al., 2021). Esta puede conllevar el paso de microorganismos y moléculas tóxicas, entre las que se encuentra el lipopolisacárido (LPS) a la sangre y la consiguiente activación del sistema inmunitario, llegando a afectar al SNC y agravando así la sintomatología autista (Fattorusso et al., 2019).

A pesar de los resultados obtenidos, hay que aclarar que estos estudios han contado con limitaciones y falta de consenso en sus interpretaciones debido a: la variabilidad de perfiles del

espectro autista, las diferentes proporciones entre géneros y edades, las técnicas de toma de muestras, los resultados a corto plazo y no evaluados a largo plazo, los análisis estadísticos, los diferentes tipos de dietas por parte de los participantes, la presencia o no de problemas digestivos, las dificultades a la hora de interpretar la posible relación entre la microbiota y la sintomatología psicológica y gastrointestinal en niños TEA, la obtención de resultados contradictorios y la no obtención de diferencias en algunos análisis entre personas neurotípicas (control) y personas autistas (al igual que en ratones) (De la Fuente et al., 2021, Real López et al., 2021, Fattorusso et al., 2019 y Chernikova et al., 2021). Todo esto debería tenerse en cuenta de cara a futuras investigaciones, procurando la estandarización en los procesos de extracción de muestras y sus posteriores análisis.

2. MICROBIOTA Y CEREBRO SOCIAL

Las dificultades en el área social son las que más destacan en los perfiles con trastorno del espectro autista. Vista la implicación de la microbiota con el cerebro a través del eje bidireccional que se establece entre ambos, se plantea la hipótesis de que esta pueda estar involucrada en dicho déficit. Para ello, se han realizado estudios con diferentes tipos de ratones. En primer lugar, se vio que ratones cuyas madres fueron alimentadas con una dieta rica en grasas presentaban déficit social y cambios en su microbiota intestinal, destacando una disminución de *Lactobacillus reuteri*. Tras esto, se les administró esta bacteria y obtuvieron mejoras en su sintomatología.

En segundo lugar, tras observar lo ocurrido tras el tratamiento con la bacteria, se planteó la hipótesis de que esta pudiera mejorar también los déficits sociales en ratones con fenotipo TEA. Para ello, se seleccionaron aquellos individuos que no presentaban la isoforma β del gen SHANK3 (*Shank3B* $-/-$), responsable del síndrome de Phelan-McDermid y algunos trastornos del espectro autista en humanos. Primero se analizó si existían diferencias en la composición de la microbiota de estos ratones en comparación con los modelos silvestres (WT). Se obtuvo que ambas microbiotas diferían y que las de los ratones *Shank3B* $-/-$ además mostraban niveles más bajos de *Lactobacillus reuteri*. Para ver si esta era la responsable de los problemas sociales, se sometió a los sujetos a experimentos para medir su capacidad de sociabilización antes y después de administrar dicho microorganismo y se observó que, tras el mismo, el ratón sin la isoforma mostró niveles de preferencia social similares al ratón WT.

Dado que el TEA ocurre por combinación de factores genéticos y ambientales, también se analizaron ratones que mostraron perfiles autísticos y déficits sociales cuyas madres fueron expuestas al ácido valproico (VPA). En ellos no se encontraron disminuciones en las concentraciones de *L.reuteri*, pero sí se observaron alteraciones en la concentración de otras bacterias como las de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Fattorusso et al., 2019). Sin embargo, la bacteria *L.reuteri* sí está relacionada con el ácido valproico de manera indirecta. Los altos niveles de VPA producen reducciones en los niveles de oxitocina, hormona responsable de algunos comportamientos sociales, y que es modulada por *L.reuteri*. Ratones a los que se les administró dicha hormona por vía intranasal mostraron mejoras en sus déficits sociales, por lo que se probó a introducirles *L.reuteri* y se obtuvieron resultados positivos a nivel social. Tras esto, se estudió cómo interaccionaba esta especie bacteriana con el sistema nervioso central y se demostró que ocurría a través del nervio vago. Para ello, se realizaron estudios con ratones *Shank3B* $-/-$ vagotomizados y Sham (se le sometió al mismo procedimiento quirúrgico, pero no se les llegó a quitar el nervio), y se concluyó que los vagotomizados no tuvieron mejoras sociales tras suministrarles la bacteria, cosa que sí funcionó con los ratones Sham (Sgritta et al., 2019).

También se han llevado a cabo experimentos de implantación de microbiota fecal de ratones neurotóxicos a otros ratones libres de gérmenes (*germ-free*), que mostraban déficits en el área social y mejoraron significativamente (Chernikova et al., 2021).

Por otra parte, también se han encontrado también relaciones entre la microbiota y algunas estructuras cerebrales asociadas al comportamiento social y emocional como son:

- Amígdala: se encarga de procesar la interacción social. Diversos estudios confirman que la presencia de la microbiota y su diversidad es fundamental para la regulación de la expresión génica social inducida en ella, así como su conexión con el resto de las neuronas durante el desarrollo cerebral. Otros estudios han demostrado que niveles excesivos de ácido propiónico (común en personas con perfiles TEA) altera esta estructura cerebral en roedores. Dada la fuerte relación entre las alteraciones de la amígdala y el TEA, recogida en numerosas investigaciones, y el conocimiento de la implicación de la microbiota en ella, esta información habría que tenerla en cuenta de cara a futuras investigaciones.

- Corteza insular: es responsable del procesamiento socioemocional y las conexiones entre las diferentes regiones de la misma son deficitarias en el TEA. Hasta la fecha no hay constancia de ningún estudio que relacione este trastorno del neurodesarrollo con la corteza, pero sí los hay de personas que sufren el síndrome del intestino irritable. En ellas, el grosor de su corteza está modificado tanto por el síndrome como por su composición distinta de la microbiota. También diversos niveles de compuestos de tipo indol, provenientes del metabolismo bacteriano, afectan al correcto funcionamiento de la corteza insular en individuos sanos. Todo esto podría servir para futuras investigaciones acerca de la relación de la microbiota con la corteza insular en personas TEA (Chernikova et al., 2021).

3. MACHINE LEARNING Y LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO FUTURA HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO PRECOZ EN EL TEA

Tener un diagnóstico de TEA a edad temprana es fundamental para iniciar una pronta intervención de los especialistas que mejore la calidad de vida de las personas afectadas.

Con esta finalidad, existe un tipo de inteligencia artificial que se denomina *machine learning* o aprendizaje automático, en la que, a través de la introducción de varios conjuntos de datos en ordenadores, se pueden identificar patrones que posteriormente servirán para crear modelos que realizan predicciones sobre lo analizado (<https://azure.microsoft.com/es-es/overview/what-is-machine-learning-platform/>).

Esto, junto con el conocimiento sobre la relación microbiota-TEA, puede ser de utilidad para la creación de programas que, mediante el análisis de bases de datos de diferentes componentes de la microbiota, tanto en perfiles TEA como en neurotípicos, elaboren patrones que puedan ser utilizados posteriormente como herramienta de diagnóstico para este trastorno del neurodesarrollo.

Un ejemplo de ello es un estudio que utilizó el aprendizaje automático para analizar la diversidad de la microbiota en ambas poblaciones. Para ello, en primer lugar, se recopilaron datos de secuencias metagenómicas del ARN16s (exclusivamente de microbiota intestinal) de la base de datos *Sequence Read Archive* y se obtuvieron 51 registros (también se incluyeron cinco estudios de 169 personas TEA y 128 personas neurotípicas). A continuación, se realizaron análisis estadísticos para determinar diferencias entre las poblaciones de estudio como son: análisis de componentes principales, de Wilcoxon y de Lefse. En cuanto a los modelos de

aprendizaje automático, se utilizaron los siguientes: *random forest* (RF), *multilayer perceptron* (MLP), *support-vector machine* (SVM) y *decision trees* (DT), todos basados en taxonomía bacteriana.

Tras esto, se obtuvieron los siguientes resultados: en cuanto a la biodiversidad, se registraron niveles bajos de diversidad alfa (se utilizaron cinco índices para ello, siendo uno el de Shannon) y beta en perfiles autísticos en comparación con las de neurotípicos. En cuanto al establecimiento de biomarcadores TEA a partir de la microbiota, se utilizaron los análisis de prueba de suma de rangos de Wilcoxon, Lefse y RF y se concluyó que los géneros *Prevotella*, *Megamonas*, *Desulfovibrio*, *Megasphaera*, *Catenibacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia* y *Geobacter* serían candidatos para ello, ya que son comunes en dos de los tres análisis realizados. De entre los géneros anteriores, *Prevotella* mostró una diferencia significativa entre las poblaciones en el análisis de Wilcoxon (Wu et al., 2020). Siguiendo la misma metodología anterior de diseño de aprendizaje

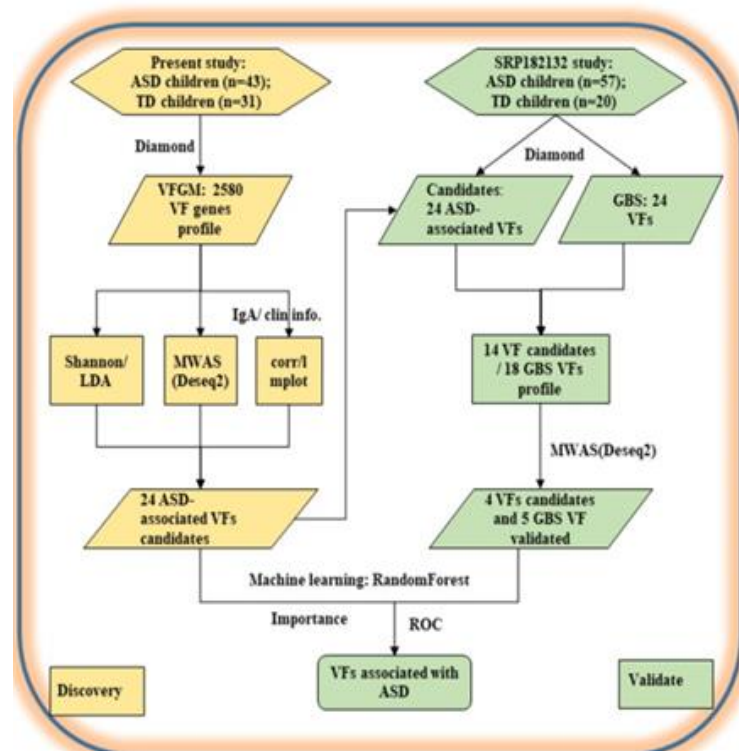


Figura 5: Diseño de un diagrama de flujo de aprendizaje automático. ASD (autistic spectrum disorder), TD (typical development), VFDB (virulence factor database), VFGM (virulence factor-related gut microbiota), IgA (immunoglobulin A), LDA (linear discriminant analysis), ROC (receiver operating characteristic) y GBS (group B streptococcus), VF (virulence factor) (Wang et al., 2021)

automático, otro estudio se basó en determinar la relación entre el genoma de la microbiota con el actor de virulencia (son compuestos químicos producidos por microorganismos, sobre todo patógenos, para desarrollarse en el hospedador y causar enfermedades) y la relación de los mismos con el TEA y los niveles de inmunoglobulina A (IgA), que realiza un papel inmunitario en las mucosas intestinales para controlar la población de microorganismos presentes en ellas. En estudios previos se ha visto un aumento de las mismas en la población TEA en comparación con los sujetos neurotípicos.

Todo esto tiene como objetivo encontrar un posible biomarcador para el TEA, y utilizarlo después para realizar un modelo de aprendizaje automático (figura 5). Ejemplo de ello es un estudio en el que eligieron como sujetos a niños entre 2 y 8 años que cumplieren los siguientes requisitos: que tengan un diagnóstico de autismo según el manual psiquiátrico DSM-5, que carezcan trastornos mentales asociados ni tampoco haber tomado antibióticos en el mes previo al estudio (concretamente fueron 43 niños con TEA, de los cuales 7 fueron niñas y 31 niños

neurotípicos de los cuales 14 fueron chicas, todos de entre 2 y 5 años). Para la recopilación de sintomatología gastrointestinal, se utilizó la escala de Roma IV, y para medir los niveles de inmunoglobulina A (IgA) se tomaron muestras fecales y se les sometió a un ensayo inmunoabsorbente. En cuanto a la obtención del gen del factor de virulencia intestinal (VFGM), se descargó una base de datos de factores de virulencia (VFDB). Para determinar si existe relación entre los rasgos autísticos y el genoma del VFGM se realizó el análisis PERMANOVA y se obtuvieron resultados positivos. La diversidad genética del factor de virulencia se relacionó positivamente con la cantidad de IgA, según el índice de Shannon. Para ver si esta diversidad puede ser candidata como posible biomarcador, se realizó un análisis LDA (linear discriminant analysis) y se obtuvieron diferencias claras entre el grupo neurotípico y grupo TEA. Estas pueden deberse a una mayor cantidad de bacterias patógenas en este último grupo, y pueden ser responsables de la alteración del eje microbiota-cerebro.

Por todo lo expuesto, se concluye lo siguiente: existe una mayor diversidad genética de VFGM y cantidad de IgA en los pacientes con TEA, pudiendo ser una posible explicación para los problemas inmunológicos en esta población, y la posible distinción entre neurotípicos y TEA gracias a los genes VFGM como futura herramienta de diagnóstico del autismo, confirmada por los modelos de aprendizaje automático (Wang et al., 2021).

Pese a los resultados satisfactorios obtenidos, hay que aclarar que ambos estudios tuvieron limitaciones que pueden dificultar su uso real, entre las que destacan: diferentes factores ambientales que también influyen en el TEA, la edad de los participantes (Wu et al., 2020), la diferencia entre las proporciones de sexo entre TEA y NT, siendo mayor la cantidad de chicos que de chicas y una mayor concentración de hongos en el intestino de niños con perfiles autísticos, algo que no tiene en cuenta la base de datos VFDB al ser solo bacteriana (Wang et al., 2021). Esto debería tenerse en cuenta para evitar distorsiones en modelos informáticos de mayor precisión.

III. POSIBLES TRATAMIENTOS

1. ANTIBIÓTICOS

El tratamiento con este tipo de fármacos puede ser eficaz para controlar las poblaciones bacterianas que se encuentran en concentraciones elevadas en personas con TEA. Un ejemplo es el uso de la vancomicina para las del género *Clostridium*. Un estudio trató con dicho

compuesto a 18 niños con autismo y enfermedades gastrointestinales. Se observaron mejorías en los síntomas digestivos, y a nivel psicológico mejoraron su comportamiento y sus déficits en el área social. En cuanto a la diversidad microbiana, gracias al tratamiento, aumentaron los géneros *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio*. Todos estos resultados positivos se registraron hasta ocho semanas después de finalizar el tratamiento (Fattorusso et al., 2019).

2. PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Un prebiótico es una sustancia que se metaboliza en el intestino y promueve la proliferación de ciertos géneros bacterianos beneficiosos (Fattorusso et al., 2019). Uno de los más utilizados habitualmente es el galactooligosacárido (B-GOS), probado en un grupo de 30 niños con perfiles autísticos divididos según dieta restrictiva de gluten y dieta sin caseína. Independientemente de las dietas, ambos grupos mostraron una disminución del dolor abdominal y una mejora en la calidad del sueño. Por otro lado, este tratamiento aumentó la diversidad de diferentes géneros bacterianos entre los que se encuentran *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae* (Real López et al., 2021)

Por otro lado, un probiótico es un compuesto que contiene microorganismos vivos que producen beneficios en el organismo (Fattorusso et al., 2019). La mayoría de los estudios se ha centrado en ellos y entre los que se han utilizado se encuentran:

- *Bacteroides fragilis*: fue suministrado en ratones con fenotipo del espectro autista cuyas madres presentaron una activación inmunitaria durante la gestación. Se obtuvieron mejorías en la permeabilidad intestinal y de los rasgos autísticos a nivel de comunicación y disminución de estereotipias y ansiedad (Chernikova et al., 2021).
- *Lactobacillus plantarum*: se realizó un estudio con 80 niños TEA, en los que al azar se les dio un placebo y el tratamiento. Se observó una menor puntuación en los test para valorar la gravedad de los rasgos autísticos en cuanto a los niveles de ansiedad y en el uso del cuerpo (Real López et al., 2021). Otro estudio también indicó mejoría en el área social (Chernikova et al., 2021).
- *Lactobacillus reuteri*: mejora los problemas sociales típicos de los niños con este trastorno del neurodesarrollo, pero no otros síntomas del mismo (Fattorusso et al., 2019)
- **VISBIOME**: se les suministró a 10 niños con TEA, problemas intestinales y ansiedad, y los controles fueron ellos mismos utilizando un placebo. Se observó una disminución

en la puntuación en las escalas para valorar tanto los problemas digestivos como la ansiedad tras el tratamiento (Real López et al., 2021).

Hay que destacar que, además de los citados anteriormente, se han realizado más estudios con otras especies bacterianas y productos que contienen mezclas de diferentes géneros en los que se han obtenido mejoras solo en rasgos concretos de este trastorno del neurodesarrollo, de ahí la importancia de la especificidad del tratamiento (Fattorusso et al., 2019). Por otro lado, otros estudios no han encontrado diferencias significativas en el comportamiento tras las aplicaciones de los tratamientos en comparación con los controles. Por todo esto, a pesar de que se han obtenido resultados positivos, hay que seguir con las investigaciones en este campo e interpretar lo obtenido con cautela.

3. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante de microbiota fecal se define como la implantación de materia fecal de un donante en el intestino de una persona que presenta cierta enfermedad con el fin de modificar su propia microbiota a modo de tratamiento (García-García-de-Paredes et al., 2015). Algunos de los ensayos clínicos que se han realizado aplicando este tratamiento fueron:

- Ensayo clínico con 18 niños con TEA y problemas intestinales y 20 niños NT sanos a los que se les sometió a antibioterapia, seguida de limpieza intestinal y trasplante fecal prolongado. Se observó mejoras de las características autísticas e intestinales inmediatamente después de finalizar el tratamiento e incluso dos años después. En cuanto a los metabolitos bacterianos, se alcanzó una composición similar a la de los niños neurotípicos tras dicho experimento (Chernikova et al., 2021).
- Estudio con 48 niños TEA en los que al azar se realizaron trasplantes y rehabilitación intestinal (control). Se observó una menor puntuación en los test de evaluación de los rasgos del trastorno del espectro autista y en los de síntomas gastrointestinales en los niños trasplantados en comparación con los controles (Real López et al., 2021).

4. OTROS

Además de los tratamientos convencionales citados anteriormente, se pueden citar:

- Dietas: diferentes estudios postulan las ideas de usar las dietas libres de gluten y caseína, para reducir la generación de las toxinas que se generan al procesar dichos compuestos y, por consiguiente, obtener mejoras comportamentales. A pesar de ser una buena vía terapéutica, debería ser estudiada en profundidad, ya que si bien algunos estudios han obtenido resultados positivos tras su uso (Socala et al., 2021), los resultados de otros no son concluyentes (De la Fuente et al., 2021 y Fattorusso et al., 2019).
- Fagoterapia: se define como el uso de virus de ADN o ARN que infectan a determinadas especies bacterianas y se usan como alternativa al uso de antibióticos para bacterias resistentes, vectores de genes y modulación de la microbiota intestinal (Osorio, 2015). Debido a esta última función y a su especificidad de acción, podrían usarse para reducir o eliminar poblaciones bacterianas que se encuentran en elevadas concentraciones en personas con perfiles TEA y que producen sustancias tóxicas que afectan a su desarrollo cerebral. Así también se podrían evitar los efectos negativos que generarían sobre el resto de la microbiota si se usan antibióticos de forma reiterada para ello.

IV. CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal es una comunidad de microorganismos que, además de realizar diversas funciones importantes para el cuerpo humano, está en continua comunicación con el sistema nervioso a través del eje microbiota-cerebro. Este eje de comunicación bidireccional microbiota-cerebro, está presente en diferentes trastornos neurológicos entre el que destaca el trastorno del espectro autista. Así lo confirman los diversos estudios microbiológicos y bioquímicos realizados a niños y ratones con fenotipo autístico y problemas gastrointestinales. No obstante, la falta de estandarización de los diferentes estudios no permite obtener resultados concluyentes.

Sin embargo, gracias al conocimiento acerca de la relación microbiota-TEA, ha sido posible estudiar posibles tratamientos dirigidos a la microbiota de estos perfiles, obteniéndose resultados positivos en cuanto a sintomatología intestinal y autista.

Asimismo, en el campo de la bioinformática, hay trabajos con inteligencia artificial para diseñar programas que establezcan patrones en las comunidades bacterianas de personas del espectro autista. Esto posibilitaría la creación de una herramienta de diagnóstico de este trastorno del neurodesarrollo.

Todo lo anteriormente expuesto facilitaría un diagnóstico temprano y una mejora en la calidad de vida de las personas TEA.

V. BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA

- Álvarez, J., Real, J. M. F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., de Pípaon, M. S., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535.
- Baj, J., Flieger, W., Flieger, M., Forma, A., Sitarz, E., Skórzyńska-Dziduszko, K., ... & Karakuła-Juchnowicz, H. (2021). Autism spectrum disorder: Trace elements imbalances and the pathogenesis and severity of autistic symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 117-132.
- Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2019). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*.
- Chernikova, M. A., Flores, G. D., Kilroy, E., Labus, J. S., Mayer, E. A., & Aziz-Zadeh, L. (2021). The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 13(12), 4497.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.
- Danneskiold-Samsøe, N. B., Barros, H. D. D. F. Q., Santos, R., Bicas, J. L., Cazarin, C. B. B., Madsen, L., ... & Júnior, M. R. M. (2019). Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Research International*, 115, 23-31.
- De la fuente, M., González-Pinto, A. & Pérez, F.C. (2021). Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas. *Neuraxpharm*.
- de Lucas, E. H., Fuciños, L. C., Martín, M. A., & Giménez, N. C. (2018). Interacciones entre el huésped y la microbiota. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(52), 3059-3065.
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.
- García-García-de-Paredes, A., Rodríguez-de-Santiago, E., Aguilera-Castro, L., Ferre-Aracil, C., & López-Sanromán, A. (2015). Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(3), 123-134.
- Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*, 68(3), 111-7.
- Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición hospitalaria*, 22, 14-19.
- Hervás, A., Maristany, M., Salgado, M., & Sánchez Santos, L. (2012). Los trastornos del espectro autista. *Pediatría Integral*, 16(10), 780-94.
- Hervás, A. & Maraver, N. (2021). Trastornos del Neurodesarrollo. Trastornos del espectro autista. (Vol 5). *Editorial médica Panamericana*.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.
- Martínez-Morga, M., Quesada-Rico, M. P., Bueno, C., & Martínez, S. (2018). Bases neurobiológicas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: diferenciación neural y sinaptogénesis. *Rev. neurol.(Ed. impr.)*, S97-S102.
- Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A. F., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8290.
- Morris-Rosendahl, D. J., & Crocq, M. A. (2022). Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Osorio, J. C. C. (2015). Bacteriófagos: aspectos generales y aplicaciones clínicas. *Hechos Microbiológicos*, 6(1-2), 36-51.
- Palma, R., & Sanhueza, P. (2001). Sistema nervioso y sistema digestivo. *Rev Med Clin Condes*.
- Real López, M., Peraire, M., Ramos Vidal, C., Nath, D., Hervás Zúñiga, A., & Cortés, X. (2021). Implicación de la disbiosis intestinal en la etiopatogenia y el tratamiento del trastorno del espectro autista: una revisión bibliográfica. *Revista de Neurología*, 73(8), 282-295.
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1-24.

- Sebastián-Domingo, J. J., & Sánchez-Sánchez, C. (2018). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56.
- Sgritta, M., Dooling, S. W., Buffington, S. A., Momin, E. N., Francis, M. B., Britton, R. A., & Costa-Mattioli, M. (2019). Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. *Neuron*, 101(2), 246-259.
- Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., ... & Właż, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, 172, 105840.
- Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue barriers*, 5(4), e1373208.
- Wang, M., Doenyas, C., Wan, J., Zeng, S., Cai, C., Zhou, J., ... & Zhou, W. (2021). Virulence factor-related gut microbiota genes and immunoglobulin A levels as novel markers for machine learning-based classification of autism spectrum disorder. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 545-554.
- Wu, T., Wang, H., Lu, W., Zhai, Q., Zhang, Q., Yuan, W., ... & Chen, W. (2020). Potential of gut microbiome for detection of autism spectrum disorder. *Microbial Pathogenesis*, 149, 104568.

WEBGRAFÍA

- página web de la OMS prevalencia TEA: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- página web CDC prevalencia TEA: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/autism/addm-community-report/arkansas.html#:~:text=En%20el%202018%2C%20el%20AR,8%20a%C3%B1os%20en%20el%202018.>
- página web Microsoft para definición de “machine learning”:<https://azure.microsoft.com/es-es/overview/what-is-machine-learning-platform/>