

ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.

ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER.

Jiseth Bonivento Ortiz¹, Estudiante de Microbiología, Universidad Simón Bolívar
Barranquilla-Colombia, jbonivento2@unisimon.edu.co, 0573013963609

MSc. Ronield Fernández Rodríguez², Docente Investigador, Universidad Simón Bolívar
Barranquilla-Colombia, rfernandez17@unisimonbolivar.edu.co, 0573004115962

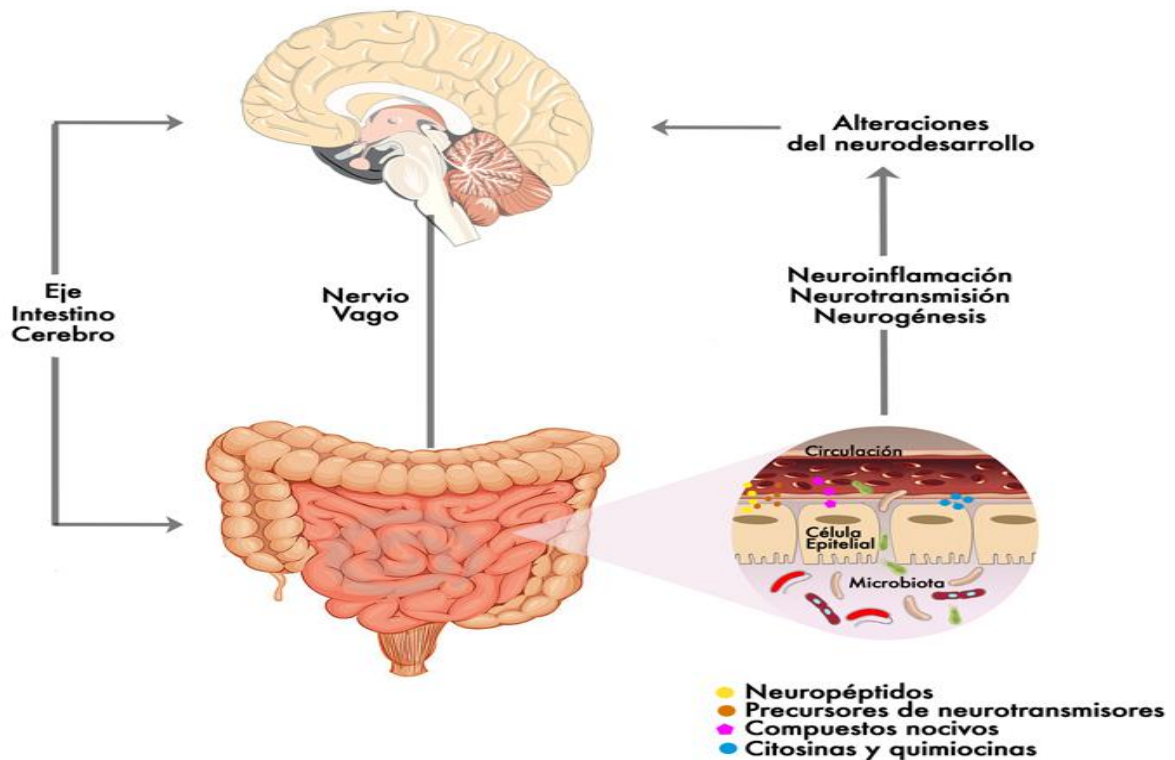
BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: NCBI, SciELO, Redalyc, Plos one y Science Direct. Las palabras claves utilizadas fueron: microbiota intestinal, trastorno del espectro autista, disbiosis, eje intestino-cerebro.

ABREVIATURAS

TEA: Trastorno de Espectro Autista
SII: Síndrome de Intestino Irritable
EC: Enfermedad Celiaca
AR: Artritis Reumatoide
AGCC: Ácido Graso de Cadena Corta
AA: ácido Acético
PPA: Ácido Propiónico
BA: Ácido Butírico

RESUMEN GRAFICO



PUNTOS DESTACADOS

- El Eje Intestino-Cerebro es una interacción bidireccional que regula las patologías gastrointestinales y el TEA.
- La disbiosis intestinal es considerada como un factor que puede influir en la regulación de la sintomatología del TEA, sin embargo, no ha sido considerada como una causa del TEA.
- Los pacientes con TEA tienen a tener en niveles elevados algunas bacterias como *Clostridium sp*, *Desulfovibrio sp* y *Lactobacillus sp* y en niveles bajos *Bifidobacterium sp*, *Coprococcus sp*, *Veillonellaceae sp*, *Bacteroides sp* y *Prevotella sp*.
- Los probióticos pueden ser considerados como una alternativa saludable de tratamiento en el TEA.

RESUMEN

La microbiota humana desempeña un papel importante en diferentes procesos fisiológicos del cuerpo humano como; la protección contra agentes patógenos, el metabolismo energético, la nutrición y el desarrollo del sistema inmune entre otras. Sin embargo, el desequilibrio de algunos de estos microorganismos ha sido involucrado en el desarrollo de algunas enfermedades en el hombre como; infecciones en la piel, en las vías respiratorias altas, en el aparato genitourinario y en los intestinos. Principalmente, la disbiosis de la microbiota intestinal ha sido relacionada con enfermedades asociadas a trastornos del desarrollo mental como lo es El Trastorno Del Espectro Autista. Esta enfermedad influye directamente en la calidad de vida de los pacientes, ya que afecta el correcto funcionamiento del cerebro generando problemas cognitivos, comunicación deteriorada, comportamiento repetitivo y dificultad para la interacción social. Los diferentes problemas asociados al trastorno impactan directamente en las familias y en la economía de la salud nacional, por lo que puede ser considerado como un problema de salud pública. Debido a lo anterior es de suma importancia mostrar el rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del Trastorno Del Espectro Autista, de tal forma que esto permita una mejor comprensión del trastorno y así influir positivamente en su prevención y tratamiento. Para poder lograr este objetivo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos NCBI, SciELO, Redalyc, Plos one y Science Direct. Los resultados demuestran que existe una relación entre los trastornos gastrointestinales y el Trastorno Del Espectro Autista la cual es regulada por el eje Intestino-cerebro de una manera bidireccional. Finalmente se puede concluir que la disbiosis intestinal hasta el momento no es considerada una causa del desarrollo de Trastorno Del Espectro Autista, sin embargo, es un factor que regula la sintomatología de esta enfermedad mental.

Palabras claves: microbiota intestinal, trastorno del espectro autista, disbiosis, eje intestino-cerebro.

ABSTRACT

The human microbiota plays an important role in different physiological processes of the human body, such as protection against pathogens, energy metabolism, nutrition and the development of the immune system, among others. However, the imbalance of some of these microorganisms has been involved in the development of some diseases in humans, such as infections in the skin, upper respiratory tract, genitourinary system and intestines. Mainly, the dysbiosis of the intestinal microbiota has been related to diseases associated with mental development disorders such as Autism Spectrum Disorder. This disease directly influences the quality of life of patients, as it affects the proper functioning of the brain generating cognitive problems, impaired

communication, repetitive behavior and difficulty in social interaction. The different problems associated with the disorder directly impact families and the national health economy, so it can be considered a public health problem. Due to the above, it is very important to show the role of the intestinal microbiota in the development of the Autism Spectrum Disorder, in such a way that it allows a better understanding of the disorder and thus positively influence its prevention and treatment. In order to achieve this objective, a bibliographic search was carried out in the NCBI, SciELO, Redalyc, Plos one and Science Direct databases. The results show that there is a relationship between gastrointestinal disorders and Autism Spectrum Disorder which is regulated by the bowel-brain axis in a bidirectional manner. Finally it can be concluded that intestinal dysbiosis is not yet considered a cause of the development of Autism Spectrum Disorder, however, it is a factor that regulates the symptomatology of this mental illness.

Keywords: intestinal microbiota, autism spectrum disorder, dysbiosis, intestine-brain axis.

1. INTRODUCCIÓN

El intestino es un órgano que alberga aproximadamente 200 millones de neuronas las cuales se comunican con el cerebro por medio del nervio vago conformando así el sistema nervioso entérico (1). El intestino, además de albergar millones de neuronas, es el hábitat de millones de microorganismos de los cuales el 90% son bacterias (1). Estos microorganismos se encuentran de forma natural en los intestinos donde actúan como una barrera de defensa, ya que evita la colonización de patógenos. Su alteración puede desencadenar efectos negativos en la salud como procesos diarreicos, problemas de absorción de algunos nutrientes y desordenes metabólicos que finalmente pueden afectar el cerebro (2).

El termino disbiosis es usado comúnmente para referirse al desequilibrio de la microbiota intestinal y ha sido relacionado con diferentes patologías, entre la cuales se encuentran la obesidad y la diabetes (3–5).

La obesidad, la diabetes y otras enfermedades metabólicas que comúnmente son asociadas a factores genéticos y factores ambientales como lo son el aumento de la ingesta calórica y la disminución de la actividad física (3), también se han asociado a la disbiosis de la microbiota intestinal.

Por otro lado, el desequilibrio de la microbiota intestinal no solo ha sido asociadas a patologías metabólicas, también mantiene una relación estrecha con trastornos mentales y de conducta (2). Desde hace aproximadamente 10 años, científicos han investigado y demostrado como la flora intestinal regula el eje cerebro-intestino en el desarrollo de trastornos mentales (2). Lo anterior se basa en que las bacterias intestinales son capaces de comunicarse indirectamente con el cerebro, mediante la producción de moléculas químicas (neurotrasmisores) que viajan al cerebro por diferentes vías (hormonal, metabólica, inmunitaria y neuronal) influyendo sobre el correcto desarrollo del cerebro (2). La alteración de la microbiota intestinal puede desencadenar en el desarrollo de trastornos mentales como lo son la ansiedad, depresión, obesidad, estrés, esquizofrenia y el TEA entre otras (6–8).

El TEA es un conjunto de alteraciones asociadas con anomalías del desarrollo cerebral. Un estudio epidemiológico en el 2012 reporta que 1 de cada 68 niños que nacen en Estados Unidos tienen TEA, lo que demuestra que este trastorno afecta a muchas familias, convirtiéndose en un problema de salud pública (9). El TEA no tiene cura, actualmente existen algunos tratamientos para sobrellevarlo, los cuales son muy costoso y teniendo en cuenta la prevalencia en la población mundial, el tratamiento se convierte en una carga económica tanto para familia como para la sociedad (10).

El origen del TEA puede deberse a múltiples factores, genéticos, sobrecarga y deficiencia nutricionales y factores ambientales durante el proceso de gestación (11). Por otro lado, los

síntomas de este trastorno aparecen en los primeros años de vida y suele manifestarse con síntomas como dificultades para la comunicación, dificultad para relacionarse con los demás, problemas de conducta y patrones de comportamientos repetitivos (12). Además, de los síntomas mencionados anteriormente, se ha reportado que las personas con TEA son propensas a problemas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento) (7,12–15).

La microbiota intestinal varía desde el nacimiento del niño hasta la edad adulta (16). Algunos autores indican que desde el feto a través de la vía placentaria comienza la colonización de la flora intestinal hasta el nacimiento (17). Al llegar el nacimiento, la flora intestinal aumenta y con el pasar de los años la microbiota intestinal se caracterizará por componerse de 4 filos principales los cuales representan el 90% de la población bacteriana total: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobias (18).

Algunos científicos han descrito en diferentes publicaciones que las personas con TEA tienen una microbiota intestinal diferente y menos diversa que las personas sanas (12–14). Por ejemplo, un estudio realizado por Adams y colaboradores en el año 2011 en Estados Unidos analizaron la microbiota intestinal de 58 niños con TEA y 39 niños sanos y se determinó que los niños con TEA presentaban una disminución con relación a la presencia de bacterias del género *Bifidobacter*, y altos niveles de *Lactobacillus*, además de niveles bajos de ácidos grasos de cadena corta (moléculas producidas por la microbiota intestinal en personas sanas) (19). Más tarde Tomova y colaboradores en el año 2015 en Eslovaquia mediante Q-PCR por sus siglas en inglés (Quantitative polymerase chain Reaction) analizaron la microbiota de las heces fecales de niños con TEA y encontraron que los grupos *Bacteroidetes* / *Firmicutes* disminuyeron notablemente y por el contrario había una elevada presencia de *Lactobacillus sp* y *Desulfovibrio sp* (20).

En la actualidad, la comunidad científica se ha enfocado por investigar y comprender el rol que cumple la microbiota intestinal en la salud mental, siendo el TEA uno de las enfermedades más estudiadas. Se ha sugerido la aplicación de una dieta alimentaria y el uso de probióticos y prebióticos en mujeres embarazadas y lactantes para reducir el desarrollo de TEA (21), aunque aún es incierta la manera como la microbiota intestinal puede ser un factor que determina el desarrollo de TEA en niños.

Sin embargo, comprender el rol que cumple la microbiota intestinal en el desarrollo TEA es fundamental en el tratamiento de la enfermedad de esta forma se podría utilizar un tratamiento saludable sin efectos adversos y más amigable con el paciente como el uso de probiótico en lugar de los tratamientos tradicionales que implican la utilización de medicamentos y terapias psiquiátricas que generan adicción en los niños y efectos secundarios.

Por lo descrito anteriormente, en la presente revisión se pretende mostrar el rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del TEA.

2. GENERALIDADES DE LOS MICROORGANISMOS

Los microorganismos son un grupo de seres vivos heterogéneos que tienen en común su tamaño microscópico, son unicelulares y multicelulares, aunque la mayoría son unicelulares, tienen la capacidad evolucionar y adaptarse a cualquier ambiente, razón por la cual están presente en cualquier ambiente, la Figura 1 representa la clasificación actual de los microorganismos (22).

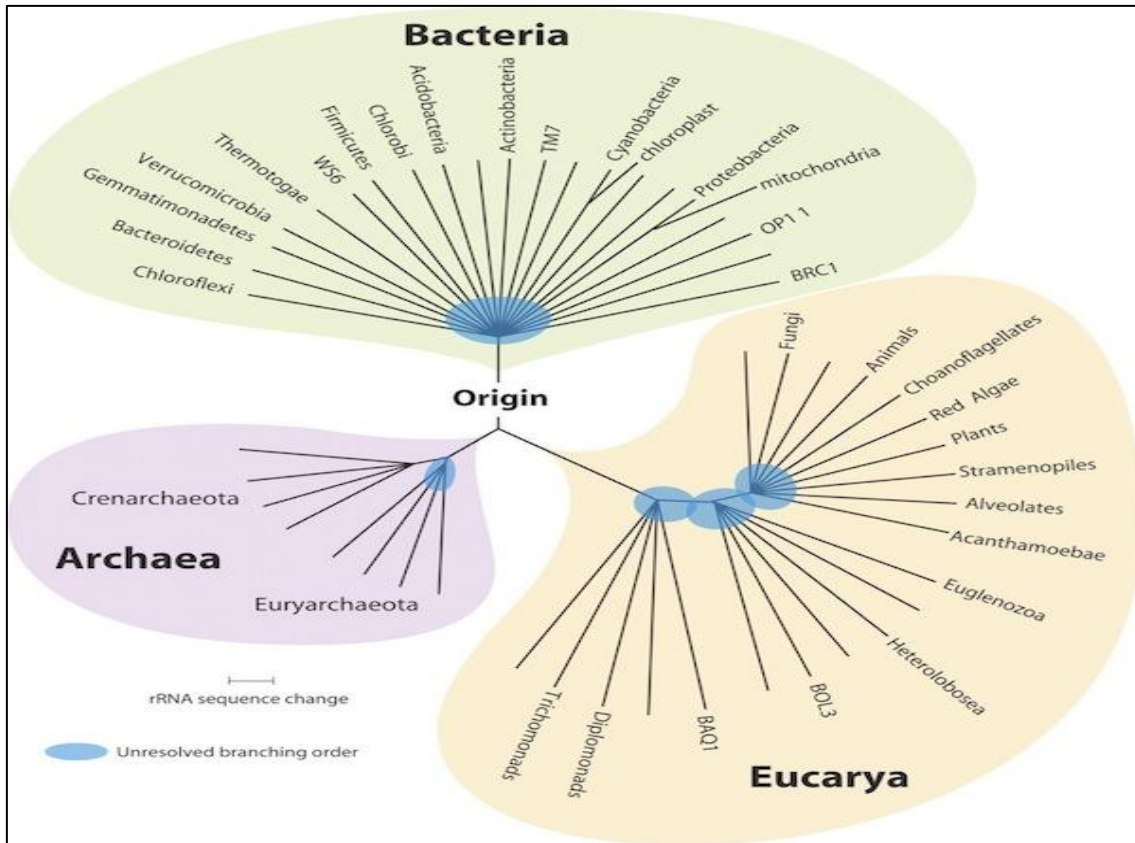


Figura 1. Árbol de la vida actualizado de los microorganismos (23).

Los microorganismos se han clasificado en cuatro grandes grupos, siendo los protozoos uno de ellos. (24). Los protozoos son microorganismos eucariotas unicelulares con núcleo definido, tienen una alimentación heterótrofa y se reproducen de forma asexual y sexual. Sus hábitats más comunes son los ambientes húmedos y el suelo (25). Algunos protozoos pueden generar enfermedades en humanos como lo es la malaria causada por el género *Plasmodium* (26). Por otro lado, los hongos son microorganismos eucariotas con núcleo y membrana celular definida que poseen pared celular rígida, pero a diferencia de otros eucariotas se componen de quitina y glucano. Los hongos pueden ser de tipo unicelular o pluricelular, se reproducen por esporas y dependiendo de su morfología pueden clasificarse en levaduras y mohos (27). Los hongos se encuentran en todas partes mares y ríos, aire, suelo, plantas, animales y en todo el cuerpo humano (28). Al igual que las bacterias, los hongos participan en los ciclos biogeoquímicos, en procesos industriales como lo es la producción de pan, cervezas y quesos (29). Además son fundamentales en la industria farmacéutica para la producción de antibióticos (30). Sin embargo, algunos hongos son capaces de producir enfermedades en humanos, animales y plantas (31,32). También se encuentran los virus, son los microorganismos más pequeños los cuales pueden medir entre 0,02 y 0,3µm tienen comportamiento parasitario debido a que dependen de otros organismos para utilizar su maquinaria enzimática para reproducirse y pueden infectar bacterias, plantas, hongos, animales y humanos. No poseen núcleo, ni mucho menos membrana citoplasmática, se componen de material genético (DNA o RNA), y una cubierta proteica llamada capsida. Estos se encuentran distribuidos en todos los ecosistemas (33). Por último, están las bacterias, los cuales son microorganismos unicelulares que no presentan núcleo definido y poseen un único cromosoma. Su reproducción puede darse por fisión binaria.

Morfológicamente se pueden agrupar en bacilos, cocos, espirilos y vibrios (34). Por otro lado, bacterias pueden subclasificarse en Gram positivas (varias capas de peptidoglucano) y Gram negativas (una capa de peptidoglucano) (34). La vida sin las bacterias no sería posible ya que cumplen muchas funciones vitales para la supervivencia de los seres vivos. Se encuentran presente en los ciclos naturales de elementos como carbono, fosforo, nitrógeno, en el hombre son capaces de producir una gran variedad de moléculas químicas y así mismo producir enfermedades, estimular el sistema inmune y proteger al hombre de patógenos. Son de gran utilidad en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética por mencionar algunos roles (35,36).

Las bacterias tienen la capacidad de adaptarse a todos los ambientes lo que le permite distribuirse por todos los ecosistemas. La Tabla 1 representa los diferentes ambientes que puede ser colonizado por estos microorganismos.

Tabla 1. Ambientes colonizados por bacterias, fuente propia 2019.

Genero bacteriano identificado	Ambiente	Referencias
<i>Micrococcus, Staphylococcus, Leuconostoc, Bacillus, Corynebacterium, Pseudomonas, Yersinia, Serratia, Shigella, Klebsiella, entre otras</i>	Aire	(37)
<i>Pseudomonas, Bacillus, Azospirillum, Herbaspirillum, entre otras</i>	Suelo	(38)
<i>Halomonas, Bacillus, Pseudomonas, Flavobacterium, Gallionella, Aeromonas, Vibrio, Achromobacter, Alcaligenes, Bordetella, Neisseria, Moraxella y Acinetobacter, Escherichia, Enterobacter, entre otras</i>	Agua	(39–41)
<i>Brevibacterium, Bacillus, Caldicellulosiruptor</i>	Termófilo	(42,43)
<i>Bacillus Pseudomonas y Sphingomonas</i>	Glacial	(44)
<i>Pantoea, Methylobacterium, Azospirillum, Herbaspirillum, Burkholderia Rhizobium, Stenotrophomonas , Bacillus y Serratia</i>	Plantas	(45,46)
<i>Escherichia, Staphylococcus, Bacillus, Lactobacillus, entre otras</i>	Animales y humanos	(47,48)

Como se mencionó anteriormente, los microorganismos pueden habitar todo tipo de ambientes como lo son el agua, suelo, aire y hasta el cuerpo humano. Los microorganismos tienen la capacidad de reproducirse y mantenerse en alguna parte del cuerpo humano (cavidad, oral, piel, vías respiratorias, tracto gastrointestinal), debido a esto son denominados microbiota humana (49).

La microbiota, normalmente protege a las personas y animales del crecimiento de agentes patógenos y cumplen múltiples funciones en el organismo. Su alteración puede desencadenar un conjunto de daños en la salud que van desde un daño estomacal hasta trastornos mentales (50).

3. LAS BACTERIAS Y SU RELACIÓN CON LA MICROBIOTA HUMANA

El cuerpo humano posee una diversidad de ambientes (micro nichos), que pueden ser colonizados por diversos grupos de microorganismos, principalmente bacterias. La variedad de microorganismos que establecen con nuestro cuerpo una relación simbiótica de comensalismo y mutualismo, recibe colectivamente el nombre de microbiota (51). La microbiota cumple diferentes funciones vitales para mantener estable la salud, como lo son maduración del sistema inmune, defensa contra los patógenos, acceso a nutrientes complejos y la degradación de compuestos tóxicos. Su ausencia representaría un alto riesgo para el organismo, razón por la cual mantener la microbiota equilibrada será de gran beneficio para tener una vida saludable (52). Desde el nacimiento la microbiota varía constantemente hasta la vejez de la persona, sin embargo, dependerá de múltiples factores como el estilo de vida, salud, y la parte del cuerpo que es colonizada (cavidad oral, piel, intestino, cavidad nasal, zona genital e intestinos) (52). El cuerpo humano alberga de al menos 10^{14} microorganismos, siendo las bacterias la gran mayoría, se estima que superan el número de células humanas en una proporción 10:1, por esta razón la mayoría de estudios relacionados con la microbiota va enfocado en investigar este grupo de microorganismos (52).

Algunos sitios anatómicos como la piel, se encuentran colonizados por microorganismos benéficos, que en algunas situaciones pueden convertirse en patógenos, por ejemplo *Staphylococcus epidermidis* es un comensal común, sin embargo, es causante recurrente de infecciones nosocomiales (53). Del mismo modo hay otras bacterias que tienen un efecto benéfico sobre el hospedador como lo es *Bacillus subtilis*, este microorganismo tiene la capacidad metabólica de producir bacitracina una toxina que inhibe el crecimiento de agentes patógenos (16). La microbiota de la piel está determinada por variables como el estilo de vida, hábitos de salud, actividades laborales y factores ambientales como el cambio climático (16,52). A pesar de las anteriores variables que determinan la variabilidad de la microbiota de la piel, en este órgano existen dos grupos de microorganismos, la microbiota residente y la transitoria. En la primera, la constituyen los microorganismos que pueden sobrevivir y reproducirse en la epidermis y los segundo llegan a la piel transitoriamente desde el medio ambiente y no tienen la capacidad de adherirse a ella por mucho tiempo y solo permanecen por un par de días en la piel (54). La Tabla 2, representa las especies bacterianas que se encuentran con más frecuencia en la piel.

Tabla 2. Especies bacterias más frecuentes en la piel humana, fuente propia 2019.

Grupos bacterianas	Tipo de microbiota	Referencias
<i>Propionibacterium acnes</i>	Residente	(55)
<i>Corynebacterium xerosis</i> y <i>C. bovis</i>	Residente	(56)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Residente	(57)

<i>Staphylococcus aureus</i>	Residente	(58)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Transitoria	(59)
<i>Nisseria sp</i>	Transitoria	(60)
<i>Staphylococcus hominis</i>	Transitoria	(58)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Transitoria	(61)
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	Residente	(62)

La microbiota de la cavidad oral es muy variable debido a que esta parte del cuerpo cuenta con diferentes micronichos (mejillas, dientes, encías, lengua, amígdalas, labios, saliva, surco gingival, palar duro y blando) y cada uno depende de factores fisicoquímicos tales como concentración de oxígeno, disponibilidad de nutrientes, temperatura y características anatómicas (63). La microbiota oral cumple un papel fundamental en la salud oral mediante el mantenimiento de la homeostasis oral, la protección de la cavidad oral y la prevención del desarrollo de enfermedades (64). Por el contrario, una disbiosis oral puede desencadenar en un conjunto de patologías orales como lo son caries, periodontitis, gingivitis y halitosis. La Tabla 3 demuestra algunos de los géneros bacterianos más frecuentes en la cavidad oral.

Tabla 3. Filos y géneros más frecuentes de la microbiota oral, tabla tomada de Netuschil y colaboradores 2016 (65).

Filo	Géneros
Actinobacteria	<i>Actinobaculum, Atopobium, Cryptobacterium, Kocuria, Olsenella, Parascardovia, Scardovia, Slackia, Tropheryma</i>
Bacteroidetes	<i>Bergeyella, Prevotella, Tannerella</i>
Firmicutes	<i>Abiotrophia, Anaerococcus, Aneroglobus, Bulleidia, Catonella, Dialister, Filifactor, Finegoldia, Granulicatella, Johnsonella, Mogibacterium, Parvimonas, Peptoniphilus, Pseudoramibacter, Schwartzia, Shuttleworthia, Solobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Lautropia, Suttonella</i>
Synergistetes	<i>Jonquetella, Pyramidobacter</i>

La microbiota del tracto respiratorio superior cumple funciones muy importantes como lo son la estimulación del sistema inmune y la determinación de patrones de reacción de la mucosa (16). El sistema respiratorio a través de las fosas nasales mantiene contacto directo con el medio exterior, lo que permite la entrada microorganismos (66). Los géneros más frecuentes en la vía alta del tracto respiratorio son *Moraxella sp*, *Staphylococcus sp*, *Corynebacterium sp*, *Streptococcus sp*, *Dolosigranulum sp*, *Prevotella sp*, *Neisseria sp*, *Veillonella sp*, *Leptotrichia sp*, *Haemophilus sp*, y *Rothia sp* (67).

3.1. Microbiota y su relación con los intestinos

El intestino humano es considerado un órgano muy complejo por sus múltiples funciones y por la alta variedad de géneros bacterianos y microorganismos que allí habitan. Se estima que la

microbiota intestinal se compone de 10^{12} - 10^{14} microorganismos, en el cual 100 billones son bacterias distribuidas en 1.000 especies distintas convirtiéndose en la microbiota más abundante y diversa, no solo del cuerpo humano si no que se encuentra por encima de algunos ecosistemas como el suelo, aire y mar (68,69). En el intestino existen especies que se adquieren al momento de nacer y otras que lo hacen de manera transitoria mediante la alimentación (69). Por tal razón es de gran importancia mantener un equilibrio en la microbiota intestinal para lograr una buena salud, de lo contrario, una disbiosis podría desencadenar en un conjunto de patologías gastrointestinales.

La microbiota intestinal, cumple varias funciones entre las que se destacan la estimulación del sistema inmune, la digestión de alimentos que el estómago e intestino delgado no pueden digerir, producción de moléculas como vitamina B y evitar la colonización de microorganismos patógenos, entre otras (69). Debido al papel que desempeña la microbiota intestinal en el mantenimiento de la salud del cuerpo humano, algunos como autores como Frazier y colaboradores en 2011 la consideraron como otro “órgano” (70), lo que sería un órgano adquirido ya que al momento de nacer el intestino es estéril y es colonizado justo después del nacimiento. Al primer día de nacimiento el bebé adquiere una carga microbiana similar a la de la vagina, donde predominan géneros *Lactobacillus* y *Prevotella* aunque esto solo ocurriría si el nacimiento es vaginal, si por el contrario fuera por cesaria la microbiota inicial sería similar a la de la piel donde predominan los géneros *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium* (16,71). Al tercer día, la microbiota intestinal del bebé comienza a variar y dependerá de la alimentación que esté reciba ya sea por leche materna o alimentos formulados. Al final del primer año de vida se estipula que la microbiota intestinal es diferente en cada bebé, sin embargo, a los 3 años de vida la microbiota intestinal ya es similar a la un joven adulto compuesta por los filos Bacteroidetes y Firmicutes (16,72). Cabe aclarar que la microbiota intestinal de cada individuo estará siempre determinada por múltiples factores como lo son modo de nacimiento, la dieta, el uso de antibióticos y los hábitos sanitarios (73).

La microbiota intestinal es variable entre personas, sin embargo, en algunas partes específicas del tracto gastrointestinal predominan algunos géneros bacterianos y esto es debido a que cada micronicho cuentan con ciertas condiciones fisicoquímicas que no permiten el crecimiento de otros microorganismos en individuos sanos (74). Por ejemplo, el estómago tiene un pH de 2.0 en donde todo microorganismo no podría vivir. No obstante, algunas veces crecen bacterias aerobias que resisten tal acidez como lo es *Helicobacter Pylori*, el cual es un agente patógeno causante de gastritis, úlceras y algunos tipos de cáncer digestivo (75). En el intestino delgado el pH es de 4.0 y la concentración de oxígeno es baja, razón por la cual crecen microorganismos aerotolerantes como bacterias del género *Streptococcus* y *Lactobacillus* con gran potencial probiótico. (76). El intestino grueso es un ambiente anaeróbico y la cantidad de bacterias aumenta ya que mantiene un pH neutro favorable para la gran mayoría de microorganismos, sumado a esto hay disponibilidad de proteínas no digeridas y carbohidratos complejos; en esta parte del tracto gastrointestinal predominan bacterias del género *Faecalibacterium*, *Escherichia* y *Bifidobacterium* (74). En la Figura 2 se resume la distribución de la microbiota gastrointestinal. Además de las bacterias antes mencionadas también existen hongos, protozoos y virus.

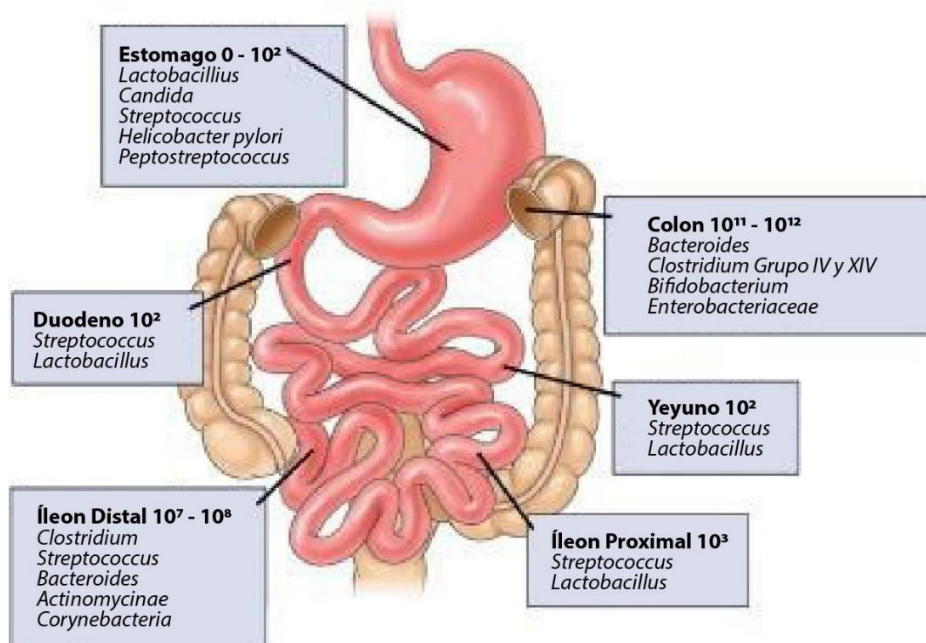


Figura 2. Distribución de la microbiota gastrointestinal, modificada de Sartor y colaboradores 2008 (77).

3.2. La microbiota intestinal y enfermedades asociadas

Como fue mencionado anteriormente, mantener un equilibrio intestinal hará que el hospedador disfrute de una buena salud, de lo contrario, una disbiosis podría ser causa de enfermedades en el hombre, como Síndrome de Intestino Irritable (SII), Enfermedad Celiaca (EC), Artritis Reumatoide (AR) y algunas pueden ser relacionadas con trastornos del desarrollo.

Dentro de las patologías que no son asociadas a trastornos del desarrollo encontramos el SII, esta es una patología frecuente que afecta el intestino grueso. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de dolor abdominal, inflamación, cólicos, gases, y algunas veces puede generar diarrea y estreñimiento. En mujeres la frecuencia es mayor que en hombres y a su vez es más común en personas menores de 45 años de edad (78). Estudios han asociado el desarrollo de esta patología a la disbiosis intestinal, en donde se ha logrado establecer diferencias entre la microbiota de pacientes sanos en comparación con pacientes con SII con un incremento dos veces superior de Firmicutes y Bacteroidetes (79). Además, se evidencia una disminución de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* los cuales son microorganismos con efecto probiótico (80). Las bacterias ácido lácticas mencionadas anteriormente cumplen un papel fundamental en prevención de esta enfermedad ya que estas bacterias colonizan las células epiteliales y estabilizan la microbiota del colon e inhiben la colonización de bacterias patógenas como *Clostridium sp* causante de gases por la fermentación de hidratos de carbono (81).

La EC es una patología del intestino delgado que se manifiesta con inflamación crónica generada por una respuesta inmunitaria inapropiada a las proteínas del gluten. En otras palabras, cuando las enzimas comienzan el proceso de degradación del gluten presente en los alimentos, el sistema inmune del cuerpo se coloca en alerta máxima ya que las células inmunitarias se activan por error generando una mala absorción de los nutrientes y daños intestinales (82). Esta enfermedad esta generada en su gran mayoría por problemas genéticos (83). Sin embargo, se estipula que la disbiosis intestinal sería un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (69). Un estudio realizado por Girón y colaboradores en el año 2016 en Holanda demostró que en la microbiota intestinal de personas con EC predominaban los géneros *Streptococcus*, *Bacteroides* y *Escherichia* mientras que en personas sanas predominaban los géneros *Bifidobacterium*, *Acinetobacter* y *Lactobacillus* (84). Las bacterias relacionadas a la EC

pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de la patología, ya sea por influencia directa en las respuestas inmunes de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria al gluten (85).

La AR es una patología que afecta las articulaciones con dolor, inflamación, rigidez y pérdida de la función articular. La frecuencia es mayor en mujeres que en hombres y se manifiesta la mayoría de las veces en adultos mayores. Esta enfermedad es de tipo autoinmune, lo que significa que la AR es el resultado de un ataque del sistema inmune a los tejidos del propio cuerpo. Se desconoce la causa principal de esta enfermedad, aunque se ha asociado a factores genéticos, ambientales y hormonales

(86,87). Un estudio demostró había disbiosis intestinal en personas con AR y que la frecuencia de *Lactobacillus salivarius* era mucho mayor en pacientes enfermos en comparación con los controles

(88).

Sin duda alguna, la microbiota intestinal es fundamental para mantener una buena salud en el hospedador, como quedó demostrado anteriormente, no solo protege al cuerpo de agentes patógenos, sino que además está íntimamente relacionada con el desarrollo de patologías gastrointestinales. Además, recientemente se ha afirmado que la microbiota intestinal tiene conexión directa con el cerebro, lo que hoy se conoce como “Eje intestino-cerebro”, modulando el desarrollo de muchas enfermedades de desarrollo mental (89).

El Eje Intestino-Cerebro se define como una vía de comunicación directa bidireccional entre el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y la microbiota intestinal (figura 3). En otras palabras, la estructura y función del cerebro puede estar regulada por la microbiota intestinal y a su vez el cerebro regula el microambiente y la microbiota intestinal (90). Esta interacción se encuentra mediada por metabolitos producidos por las bacterias como lo son neurotransmisores, hormonas, ácidos grasos de corta cadena (AGCC) y citosinas que se comunican al menos por tres vías, neuroanatómico, neuroendocrino y sistema inmune (72).

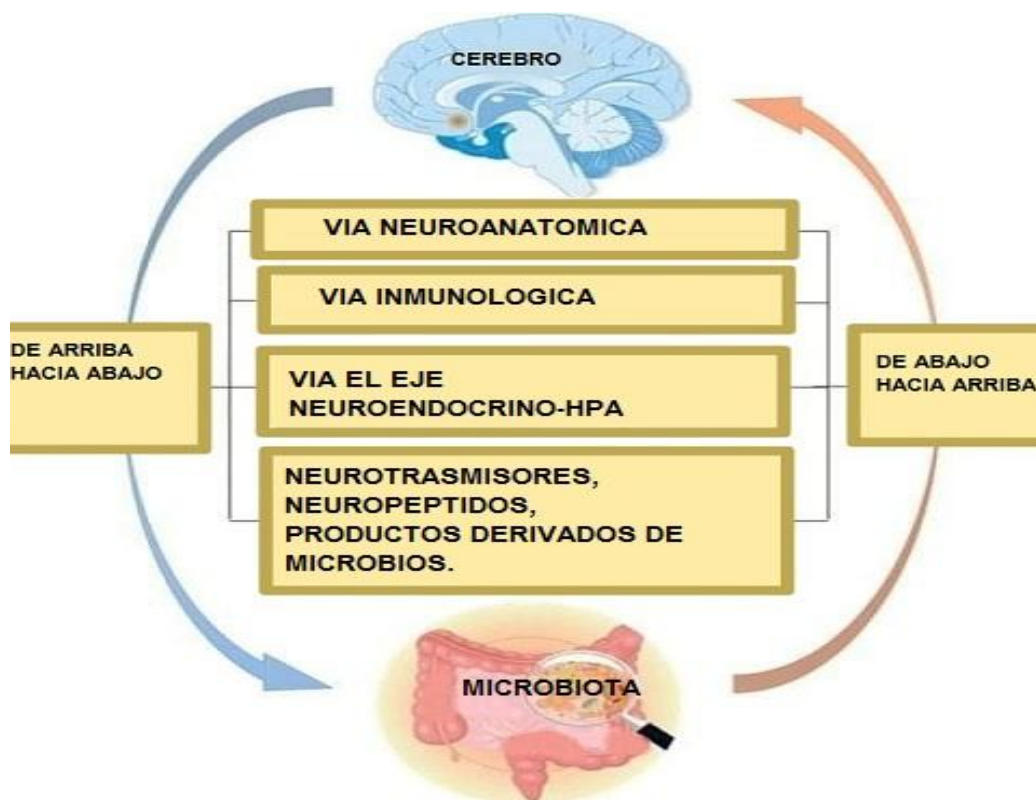


Figura 3. Vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro, modificada de Zhao y colaboradores 2018 (90).

3.2.1. La microbiota intestinal y enfermedades asociadas a trastornos del desarrollo mental.

La aparición y evolución de muchos trastornos del desarrollo mental se ha asociado al desequilibrio de la microbiota intestinal tales como; depresión, ansiedad, alzheimer, estrés, TEA, entre otras (13,91–96).

La depresión es un trastorno mental que afecta a 300 millones de personas a nivel mundial (97). Esta enfermedad es la primera causa de suicidios con un promedio de 800.000 muertes por año, se caracteriza por la presencia de un sentimiento de tristeza y pérdida de interés en distintas actividades lo que puede causar dificultades significativas en la vida cotidiana (98,99). Se desconocen los factores que pueden ocasionar la depresión. Sin embargo, al igual que sucede con muchos trastornos mentales, puede comprender diversos factores tales como, diferencias biológicas, química del cerebro, hormonas, rasgos hereditarios (98). Sin embargo, el desarrollo de este trastorno también ha sido asociado a disbiosis intestinal (99,100). Un estudio realizado por Steenbergen y colaboradores en el año 2015 en Holanda descubrieron que las personas que recibieron intervención probiótica (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactococcus spp*) por un mes mostraron reactividad cognitiva general significativamente reducida al estado de ánimo triste (100). Tiempo después Raes y colaboradores en el presente año (2019) en Bélgica analizaron la microbiota intestinal de 1054 pacientes diagnosticados con depresión e identificaron la ausencia de dos géneros bacterianos: *Coprococcus* y *Dialister*, aunque lo anterior no indique que la ausencia de estas bacterias sea la causa de la depresión (94). Además, en el mismo estudio descubrieron que la frecuencia del género *Lactobacillus* (involucrado en el eje intestino-cerebro) era menor en personas depresivas sometidas a medicamentos antidepresivos que en personas depresiva sin tratamiento (94).

La ansiedad es un trastorno mental que no solo afecta al cerebro sino a todo el cuerpo, este trastorno afecta al menos a 33.7% de personas a nivel mundial (101). Sentir ansiedad en algunos momentos de la vida suele ser normal, sin embargo las personas con trastorno de ansiedad, con frecuencia presentan miedos y preocupaciones excesivas, los cuales se vuelven difíciles de controlar (102). Las personas que sufren una crisis mayor de la enfermedad tienden a presentar deterioro cognitivo social que tiene gran impacto en los pacientes y en la sociedad (102). Las causas que generan este trastorno no están claras, aunque el desarrollo de este trastorno se ha asociado a la disbiosis intestinal, en la revisión sistemática realizada por Yang y colaboradores en 2019, demostró que 11 estudios mostraron que el consumo de probióticos tenía efectos positivos sobre los síntomas de ansiedad al regular la microbiota intestinal (95).

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno progresivo que hace que las células del cerebro se degeneren y mueran. Esta patología es la causa más común de demencia, disminución de habilidades de pensamiento y comportamiento de una persona (103). Se caracteriza por pérdida de la memoria de eventos o conversaciones recientes, el estado más grave de la enfermedad se presentará con la pérdida de la función cerebral, deshidratación, desnutrición y puede ocasionar la muerte (103). Las causas del desarrollo de esta enfermedad se atribuyen a factores genéticos, ambientales y el estilo de vida que afectan el cerebro a lo largo del tiempo (103,104). Sin embargo, el desarrollo de este trastorno se ha asociado la disbiosis intestinal (92,93). Un estudio realizado por Vogt y colaboradores en el año 2017 en Estados Unidos analizaron la microbiota de heces fecales de roedores diagnosticados con demencia y evidenciaron una disminución de la diversidad microbiana comparado con roedores sanos. Se presentó disminución del filo Firmicutes y del género *Bifidobacterium*, y aumento de Bacteroidetes (105).

El estrés es una tensión física o emocional la cual puede provenir de alguna situación o pensamiento que lo haga sentir frustrado, con rabia o miedo (106). El estrés ocasiona en la persona que se liberen hormonas las cuales mantienen al cerebro en alerta constante, causa que los músculos se tensionen y el pulso se aumente (107). El estrés es un trastorno normal que afecta a todas las personas, pero en algunos casos cuando el estrés se convierte un trastorno crónico el cuerpo se mantiene en alerta máxima aun cuando no hay una situación de peligro y con el tiempo podría generar daños más graves como lo son presión arterial alta, diabetes, problemas en la piel entre otras (107). El estrés puede ser causado por cualquier suceso que genere una respuesta emocional, sin embargo, también ha sido asociado a la disbiosis intestinal (108,109). Un estudio realizado por Zijlmans y colaboradores en el año 2015 en Holanda investigaron la microbiota intestinal de 56 bebés de 110 días de nacidos y encontraron que los bebés de madres con alto estrés acumulativo durante el embarazo tuvieron una frecuencia mayor de los géneros *Escherichia*, *Serratia* y *Enterobacter* y en menor frecuencia la presencia de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus* y *Aerococcus*, las cuales tienen efecto probiótico (110).

3.2.2. Microbiota intestinal y el TEA

Así como se ha relacionado al desequilibrio de la microbiota intestinal con trastornos metabólicos y el desarrollo de algunos trastornos mentales, se ha logrado establecer una relación de esta disbiosis con el Trastorno Del Espectro Autista. El TEA es un trastorno de desarrollo neurológico que se caracteriza por la dificultad en la comunicación con la sociedad y la presencia de comportamientos repetitivos, sumado a lo anterior el paciente presenta complicaciones médicas tales como convulsiones, ansiedad, pérdida de sueño y alteraciones metabólicas (111). Además de los síntomas anteriores, los niños y adultos jóvenes con TEA presentan problemas gastrointestinales (112). Este trastorno se manifiesta en la infancia y permanece durante toda la vida; la prevalencia de esta enfermedad es del 1% y se da más frecuentemente en hombres que en mujeres en una relación 4:1 (113). Las personas con TEA tienen perfiles cognitivos atípicos, los cuales se basan en un desarrollo neuronal anormal en la que factores genéticos y ambientales desempeñan un papel clave en la etiología de la enfermedad (113). A pesar de todos los avances en neurociencias aún no se ha podido establecer las causas exactas de TEA pero se cree que involucran alteraciones neurobiológicas, genéticas y ambientales que provocan un desarrollo anormal del sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico (112). Además, el desarrollo de TEA se ha asociado a la condición física, estrés oxidativo y disbiosis intestinal (114).

En los últimos años, la teoría del eje intestino-cerebro en los pacientes con TEA (Figura 4) toma más fuerza, ya que además de los problemas neuronales, a menudo se asocian a una serie de problemas gastrointestinales como lo son diarrea, dolor abdominal y flatulencia (19).

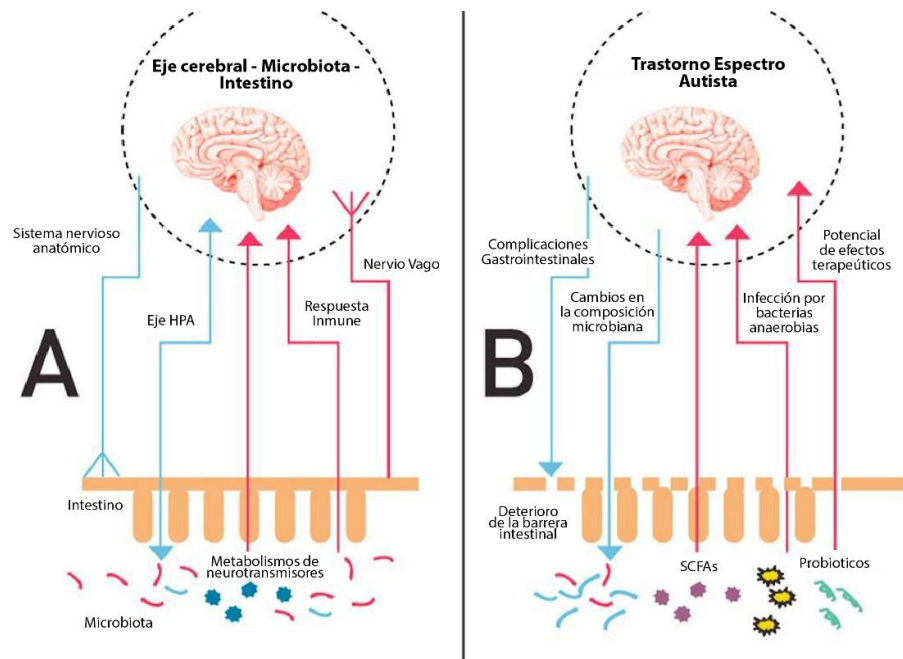


Figura 4. [A] Comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro. [B] Las manifestaciones de las perturbaciones dentro del eje intestinal de microbiota en la patología de TEA, modificada de Principi y colaboradores 2016 (18).

Actualmente existe evidencia de que la microbiota intestinal de pacientes con TEA es diferente a la de personas sanas, considerando como un factor clave en el desarrollo de esta patología (14). Por ejemplo, un estudio realizado por Finegold y colaboradores en el año 2002 en Estados Unidos mediante cultivo y secuenciación analizaron la microbiota de heces fecales de niños autistas de inicio tardío y la compararon con la microbiota de niños sanos y encontraron un aumento en las especies del género *Clostridium*. La microbiota intestinal de niños enfermos tenía 9 especies de *Clostridium* que no se encontraron en los niños sanos (115).

Tiempo después Finegold y colaboradores en el año 2010 en Estados Unidos analizaron mediante secuenciación la microbiota presente en las heces fecales de 33 niños con TEA y la compararon versus 15 personas sanas y encontraron el filo Bacteroidetes en niveles altos siendo las especies *Desulfovibrio spp* y *Bacteroides vulgatus* significativamente más altas en niños con TEA, mientras que el filo Firmicutes en niveles altos en personas sanas (116). Los bacteroidetes son bacterias productoras AGCC, sin embargo, entre sus metabolitos se encuentra el ácido propiónico (PPA) el cual puede influir en la función del sistema nervioso central y en el comportamiento del autismo al modular el eje intestino-cerebro (116).

Adams y colaboradores en el año 2011 en Estados Unidos analizaron mediante pruebas de cultivo la microbiota presente en las heces fecales de 58 niños con TEA y la compararon versus 39 niños sanos y encontraron niveles bajos de las especies de *Bifidobacterium* y niveles altos de las especies de *Lactobacillus* y levaduras (*Candida albicans*) aunque este último microorganismo no fue significativo (19).

De igual manera un estudio realizado por Kang y colaboradores en el año 2013 en Estados Unidos mediante secuenciación de alto rendimiento analizaron la microbiota fecal de 20 niños autistas con problemas gastrointestinales y la compararon con niños sanos y encontraron una diversidad menor en la microbiota intestinal de niños enfermos. Además, encontraron una frecuencia menor de *Prevotella sp*, *Coprococcus sp* y *Veillonellaceae sp* en niños con TEA y problemas gastrointestinales (117). Estas especies bacterianas son las responsables de la digestión y fermentación de carbohidratos (117).

Dos años después una investigación realizada por De Angelis y colaboradores en el año 2015 en Italia analizaron la microbiota fecal de niños autistas y encontraron que la frecuencia del filo Firmicutes es menor en los niños con TEA que en los niños sanos (118).

Finalmente, Pulikkan y colaboradores en el año 2018 en India mediante secuenciación de próxima generación analizaron la microbiota de las heces de 30 niños autistas y la compararon con la microbiota de 24 niños sanos y encontraron una mayor abundancia de las familias Lactobacillaceae y Veillonellaceae, mientras que en los niños sanos predominaba la familia Prevotellaceae (119). La Tabla 4 fue diseñada con base a los resultados publicados por los diferentes autores que fueron descritos anteriormente. A continuación de forma breve se resaltan algunos resultados encontrados:

Tabla 4. Filos y los generos bacterianos con mayor frecuencia de la microbiota intestinal de personas sanas y pacientes con TEA, fuente propia 2019.

Personas sanas			
Filos			
Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	Proteobacteria
<i>Lactobacillus</i> <i>sp</i> *	<i>Bacteroides</i> <i>sp</i> *	<i>Bifidobacterium</i> <i>sp</i> *	<i>Enterobacter</i> <i>sp</i> *
<i>Enterococcus</i> <i>sp</i> *	<i>Prevotella</i> <i>sp</i> *	<i>Corynebacterium</i> <i>sp</i> *	
<i>Clostridium</i> <i>sp</i> *		<i>Propionibacterium</i> <i>sp</i> *	
<i>Rhinococcus</i> <i>sp</i> *			
<i>Streptococcus</i> <i>sp</i> *			
<i>Staphylococcus</i> <i>sp</i> *			
<i>Escherichia</i> <i>sp</i> *			
<i>Klebsiella</i> <i>sp</i> *			
Pacientes con TEA			
Filos			
Firmicutes*	Bacteroidetes*	Actinobacteria*	Proteobacteria*
<i>Clostridium</i> <i>sp</i> *	<i>Bacteroides</i> <i>sp</i> *	<i>Bifidobacterium</i> <i>sp</i> *	<i>Desulfovibrio</i> <i>sp</i> *
<i>Lactobacillus</i> <i>sp</i> *	<i>Prevotella</i> <i>sp</i> *		

(*) Frecuencia Baja.

(*) Frecuencia Alta

La disbiosis intestinal ya ha sido reportada por varios autores, sin embargo el efecto que esta causa sobre el hombre, todavía es incierto, sin embargo algunos estudios relacionan la disbiosis con problemas a nivel gastrointestinales, como por ejemplo; Molloy y colaboradores en el año 2003 en Estados Unidos, encontraron que de 137 niños autistas el 24% tenía antecedentes de presentar un síntoma gastrointestinal, siendo la diarrea el más frecuente (120). Tiempo después Ming y colaboradores en el año 2008 en Estados Unidos encontraron que de 160 niños autistas el 59% presentaba difusión gastrointestinal con diarrea o heces fecales no formadas, estreñimiento y reflujo gástrico (121). Un año más tarde en el 2009 un estudio realizado por Nikolov y colaboradores en Estados Unidos encontraron que de 172 niños autistas el 22.7%

presento manifestaciones de problemas gastrointestinales, siendo la diarrea y estreñimiento las más frecuentes (122).

Después de los estudios anteriores se puede concluir que hay una relación entre las personas con TEA y el desarrollo de problemas gastrointestinales, y que esta mediada por el eje intestino-cerebro. Los AGCC son unos de los metabolitos principales de las bacterias que conforman la microbiota intestinal en personas sanas, estos compuestos químicos son mediadores del eje microbiota-intestino-cerebro y pueden cruzar la barrera hematoencefálica y modular la directamente la actividad cerebral (123). Un estudio realizado por Adams y colaboradores en el año 2011 en Estados Unidos descubrieron que los niños autistas presentaban bajos niveles de AGCC en sus muestras de heces fecales y esto puede deberse a dos factores: el consumo de fibra soluble en la dieta (123), y que las personas autistas con los problemas gastrointestinales tienden a utilizar excesivamente antibióticos, los cuales alteran la microbiota y permiten la proliferación de bacterias anaerobias en el intestino (123), como lo es *Clostridium* y *Desulfovibrio*, bacterias asociadas a problemas gastrointestinales y comportamiento en autistas (124,125). Sin embargo, el impacto de estas bacterias con relación al autismo y los problemas gastrointestinales radica en la producción de algunos metabolitos (123). Por ejemplo, *Clostridium tetani* produce una potente neurotoxina llamada neurotoxina tetánica la cual es capaz de llegar al cerebro desde el intestino a través del nervio vago e interrumpir la liberación de neurotransmisores mediante la escisión proteolítica de sinaptobrevina, lo que conlleva a una variedad de déficits de comportamiento que se observan en el autismo, esto explica porque en algunos estudios mencionados anteriormente se encuentra elevada la frecuencia de *Clostridium sp* en la microbiota intestinal de niños autista (126). El ácido 3-hidroxifenil propionico induce la manifestación de síntomas autistas al agotar las catecolaminas en el cerebro (123). Por otro lado, *Desulfovibrio* es reductor de sulfato lo que repercute en el metabolismo anormal del azufre, generando factores de virulencia que causan cambios negativos en la barrera intestinal, la capacidad del cuerpo para desintoxicarse y el sistema inmunitario contribuyendo a la patología del autismo (124).

Otros compuestos que influyen en la relación de personas autistas con los problemas gastrointestinales son el ácido acético (AA), el ácido propiónico (PPA) y el ácido butírico (BA) los cuales hacen parte de los metabolitos de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Desulfovibrio*. (127). El PPA modula la síntesis y liberación de neurotransmisores (128), efectos antiinflamatorios y antibacterianos, y la modulación del metabolismo mitocondrial y también puede inducir comportamientos de tipo autista en roedores (129). El BA modula el transporte transepitelial intestinal y desempeña un papel en la función mitocondrial, estimulando la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos (130). En modelos animales de TEA, el BA modula positivamente la expresión del gen neurotransmisor al inhibir la histona desacetilasa y, al contrario de la acción de PPA, puede rescatar anormalidades de comportamiento en ratones (131).

Los géneros *Prevotella*, *Coprococcus* y *Veillonellaceae* son fundamentales en el eje intestino-cerebro ya que estas bacterias se encargan de la degradación y fermentación de carbohidratos generando como metabolito final AGCC modulando la actividad cerebral (123).

Finalmente, después de analizar los resultados de los anteriores estudios se puede afirmar que evidentemente existe una relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del TEA. La disbiosis permite el crecimiento de bacterias patógenas (*Clostridium sp*, *Desulfovibrio sp*, las de mayor frecuencia en pacientes con TEA reportadas por diferentes autores) que producen algunos metabolitos que afectan el funcionamiento correcto del cerebro. Al mismo tiempo la disbiosis, además de permitir el crecimiento de patógenos que disminuye la frecuencia de importantes géneros bacterianos con efectos probióticos como lo son *Bifidobacterium* y

Lactobacillus aumenta el desarrollo de problemas gastrointestinales y agudiza la sintomatología del TEA. Otros de los géneros afectados por la disbiosis intestinal son *Prevotella* sp, *Coprococcus* sp y *Veillonellaceae* sp responsables de la digestión y fermentación de carbohidratos para la generación de AGCC que cumplen una importante función en la modulación de la actividad cerebral.

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El TEA es una patología mental que es originada por factores genéticos y ambientales, sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la disbiosis intestinal es un factor clave no solo en el desarrollo de este trastorno mental si no en el desarrollo de problemas gastrointestinales tales como, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento entre otras.

A pesar de que existen gran variedad de investigaciones sobre la disbiosis intestinal y su relación directa con el Trastorno Del Espectro Autista, aun no existe un perfil único sobre la composición exacta de la microbiota en estas personas; sumado a que algunos estudios han arrojados resultados contradictorios y quizás esto se deba a la heterogeneidad de los parámetros analizados en los estudios (edad, dieta, tratamiento farmacológico, área geográfica, síntomas gastrointestinales, nivel de autismo) (14). Por ejemplo, en la microbiota intestinal de las personas jóvenes la frecuencia de Bacteroidetes es menor en comparación con la de las personas mayores (117), y el perfil del microbiota puede variar según la sección del tracto gastrointestinal del que se tomó la muestra (20). Por lo tanto, para describir la constitución de la microbiota intestinal en personas con TEA se requerirá de grupos de estudios más homogéneos.

La utilización de probióticos podría ser utilizada como un tratamiento saludable sin efectos secundarios para regular la microbiota intestinal y de esta manera evitar el desarrollo de problemas gastrointestinales y reducir los síntomas del TEA. Los ensayos clínicos con niños autistas han arrojado resultados prometedores, sin embargo, estos estudios son limitados y carecen de pruebas de seguridad y tolerabilidad. Además, hay que tener en cuenta que para lograr el éxito del tratamiento a base de probióticos, se requeriría conocer las cepas bacterianas utilizadas ya que los efectos de los probióticos son muy específicos de cada cepa y no se ha podido caracterizar un perfil único de la microbiota intestinal de pacientes autistas.

Es importante aclarar que la disbiosis intestinal hasta el momento no se ha considerado como un factor causante del TEA, sin embargo, existe una relación bidireccional entre la disbiosis intestinal y el TEA por medio del eje Intestino-cerebro, por lo cual se requieren de más experimentos para determinar si la disbiosis intestinal puede afectar comportamientos conductuales primarios del TEA.

Finalmente se requiere un mayor estudio de este fenómeno, que permita establecer un parámetro con relación a las bacterias presentes en personas con TEA y de este modo establecer opciones terapéuticas como el trasplante de la microbiota fecal.

5. AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi tutor el profesor Roniold Fernández por su constante acompañamiento para el planteamiento y diseño de la presente investigación. Al joven Edwin Rico por la capacitación en el manejo de la herramienta

Mendeley. A la Universidad Simón Bolívar por ser mi casa de estudio y a mi familia y amigos que siempre me apoyaron y me ayudaron a salir adelante.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman P, Petriz B, Kajéniené A, Prestes J, Castell L, Franco O. the microbiota: an exercise immunology perspective stéphane. *Microbiota Exerc Immunol*. 2015;(22):70–9.
2. Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clin Pract*. 2017;7(4).
3. Tinahones F. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8:15–20.
4. Farías M, Silva C, Rozowski J. MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD. *Rev Chil Nutr*. 2011;38(2):228–33.
5. Muñoz A, Díaz C, Tinahones F. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(10):560–8.
6. Foster J, Rinaman L, Cryan J. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2017;7:124–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
7. Sherwin E, Dinan T, Cryan J. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1420(1):5–25.
8. Treisman G. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology The Role of the Brain–Gut–Microbiome in Mental Health and Mental Disorders [Internet]. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*. Elsevier Inc.; 2017. 0 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804024-9/00042-2>
9. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3).
10. Aman M. Treatment planning for patients with autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:38–45.
11. Risch N, Hoffmann T, Anderson M, Croen L, Grether J, Windham G. Familial recurrence of autism spectrum disorder: Evaluating genetic and environmental contributions. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2014;171(11):1206–13. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdfplus/10.1176/appi.ajp.2014.13101359%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014905510>
12. Pulikkan J, Manzumder A, Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019;1118:253–69. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05542-4>
13. Vuong H, Hsiao E. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411–23.

14. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3).
15. Torrijo B, Gonzalez D. Influencia de la microbiota en pacientes con trastornos del comportamiento. 2017;1–34. Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/12432/TorrijoBuenoBeatriz.pdf?sequence=4>
16. Kumar A, Chordia N. Role of Microbes in Human Health. *Appl Microbiol Open Access*. 2017;03(02):2–4.
17. Collado M, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(February):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23129>
18. Principi N, Esposito S. Gut microbiota and central nervous system development. *J Infect* [Internet]. 2016;73(6):536–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.010>
19. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2011;11(1):22. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/22>
20. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* [Internet]. 2015;138:179–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>
21. Xiang Q, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim D, Yu A, Song W. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Med*. 2019;55(5):1–10.
22. Madigan M, Martinko J, Parker J, Brock T, Rodríguez C, Sánchez M. *Biología de los microorganismos*. 10th, reimpr ed. Pearson Educación, editor. 2004.
23. Hug L, Baker B, Anantharaman K, Brown C, Probst A, Castelle C, et al. A new view of the tree of life. *Nat Microbiol*. 2016;1(5):1–6.
24. Tortora G, Funke B, Case C. *Introducción a la microbiología*. novena edi. Buenos Aires; 2007. 283–292, 327–330, 345–370, 389-397. p.
25. Yaeger R. Protozoa: Structure, Classification, Growth, and Development. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th editio. 1996.
26. Spencer L, Gómez A, Collovini E. Mecanismos de invasion del esporozoíto y merozoíto de *Plasmodium*. *Bionatura*. 2016;1(2):89–94.
27. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología medica*. 7 edicion. Elsevier Saunders; 2014.
28. Manoharachary C, Sridhar K, Singh R, Adholeya A, Suryanarayanan T, Rawat S, et al. Fungal biodiversity: Distribution, conservation and prospecting of fungi from India. *Curr Sci*. 2005;89(1):58–71.
29. Mukherjee D, Singh S, Kumar M, Kumar V. Fungal Biotechnology : Role and Aspects Current Perspectives. In: *Fungi and their Role in Sustainable Development: Current*

Perspectives. 2018.

30. Beekman A, Barrow R. Fungal metabolites as pharmaceuticals. *Aust J Chem*. 2014;67(6):827–43.
31. Enyiukwu D, Ononuju C, Maranzu J. Plant Pathogenic Fungi — Novel Agents of Human Diseases: Implications for public Health. *Greener J Epidemiol Public Heal*. 2018;6(1):001–19.
32. Nosanchuk J. Review of Human Pathogenic Fungi: Molecular Biology and Pathogenic Mechanisms. *Front Microbiol*. 2015;6(February):1–2.
33. Gelderblom H. Structure and Classification of Viruses. *Med Microbiol* [Internet]. 1996;(May). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413309>
34. Flores T, Villazante L. Clasificación de los microorganismos. *Rev Actual Clin* [Internet]. 2014;44:2309–13. Available from: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000500002&lng=es&nrm=iso%3E. ISSN 2304-3768.
35. Gupta P, Rajput M, Oza T, Trivedi U, Sanghvi G. Eminence of Microbial Products in Cosmetic Industry. *Nat Products Bioprospect* [Internet]. 2019;9(4):267–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0215-0>
36. Doyle M, Steenson L, Meng J. The prokaryotes: Applied bacteriology and biotechnology. In: *The Prokaryotes: Applied Bacteriology and Biotechnology*. 2013. p. 1–393.
37. Romero C, Castañeda D, Acosta G. Determinación de la calidad bacteriológica del aire en un laboratorio de microbiología en la Universidad Distrital Francisco José de Caldas en Bogotá, Colombia. *NOVA* [Internet]. 2016;57(1):103–11. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v14n26/v14n26a12.pdf>
38. Restrepo G, Marulanda S, Fe Y de la, Diaz A, Baldani V, Hernandez A. Bacterias solubilizadoras de fosfato y sus potencialidades de uso en la promoción del crecimiento de cultivos de importancia económica. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2015;46(1):63–76.
39. Castro M, Cavalett A, Spinner A, Rosa D, Jasper R, Quecine M, et al. Phylogenetic identification of marine bacteria isolated from deep-sea sediments of the eastern South Atlantic Ocean. *Springerplus*. 2013;2(1):1–10.
40. Ríos S, Agudelo R, Gutiérrez L. Patógenos e indicadores microbiológicos de calidad del agua para consumo humano. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2017;35(2):236–47.
41. Corrales L, Sánchez L, Quimbayo M. Microorganismos potencialmente fitopatógenos en aguas de riego proveniente de la cuenca media del río Bogotá. *Nova*. 2018;16(29):71–89.
42. El-Gayar K, Al Abboud M, Essa A. Characterization of thermophilic bacteria isolated from two hot springs in Jazan, Saudi Arabia. *J Pure Appl Microbiol*. 2017;11(2):743–52.
43. Ying Y, Meng D, Chen X, Li F. An extremely thermophilic anaerobic bacterium *Caldicellulosiruptor* sp. F32 exhibits distinctive properties in growth and xylanases during xylan hydrolysis. *Enzyme Microb Technol* [Internet]. 2013;53(3):194–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enzmictec.2013.04.004>

44. Singh P, Singh SM, Roy U. Taxonomic characterization and the bio-potential of bacteria isolated from glacier ice cores in the High Arctic. *J Basic Microbiol.* 2016;56(3):275–85.
45. Mano H, Morisaki H. Endophytic Bacteria in the Rice Plant. *Microbes Environ.* 2008;23(2):109–17.
46. Etminani F, Harighi B. Isolation and identification of endophytic bacteria with plant growth promoting activity and biocontrol potential from wild pistachio trees. *Plant Pathol J.* 2018;34(3):208–17.
47. Tsuyuki Y, Kurita G, Murata Y, Takahashi T. Bacteria isolated from companion animals in Japan (2014–2016) by blood culture. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018;24(7):583–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.01.014>
48. Reis N, Saraiva M, Duarte E, de Carvalho E, Vieira B, Evangelista N. Probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from human milk. *J Appl Microbiol.* 2016;121(3):811–20.
49. Moreno M, Valladares J, Halabe J. Microbioma humano. *Rev la Fac Med.* 2018;61(6):7–19.
50. Kumar A, Shakya A, Mohammed G, Emerald M, Kumar V. Gut-Microbiota and Mental Health: Current and Future Perspectives. *J Pharmacol Clin Toxicol.* 2014;2(1):1–15.
51. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007;22(SUPPL. 2):14–9.
52. Luz B, Luisa D, Martha C, Patricia DP, María Z. THE HUMAN MICROBIOTA: THE ROLE OF MICROBIAL COMMUNITIES IN HEALTH AND DISEASE. *Acta Biológica Colomb.* 2015;21(1):5–15.
53. Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–53.
54. Rudolf R, William J. Microbiology of the skin: Resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatology* [Internet]. 1989;20(3). Available from: http://ac.els-cdn.com.proxy-ub.rug.nl/S0190962289700487/1-s2.0-S0190962289700487-main.pdf?_tid=e8903b50-2f33-11e7-b39b-00000aab0f01&acdnat=1493728745_5cbaecb74957c0b8b7ee18c3d6a363ee
55. McLaughlin J, Watterson S, Layton A, Bjourson A, Barnard E, McDowell A. *Propionibacterium acnes* and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms.* 2019;7(5):128.
56. Hernández F, Acosta J, Vázquez J, De Oca R. Identification and molecular characterization of *Corynebacterium xerosis* isolated from a sheep cutaneous abscess: First case report in Mexico. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):11–3.
57. Pathak R, Kasama N, Kumar R, Gautam H. *Staphylococcus epidermidis* in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotechnol.* 2013;8(12):78–82.
58. Patiño L, Morales C. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Rev Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica* [Internet]. 2013;21(2):147–58. Available from: www.revistasocolderma.com

59. Pato C, Melo J, Ramirez M, Friães A. *Streptococcus pyogenes* Causing Skin and soft tissue infections are enriched in the recently emerged emm89 Clade 3 and are not associated with abrogation of CovRS. *Front Microbiol.* 2018;9:1–13.
60. Melican K, Michea Veloso P, Martin T, Bruneval P, Duménil G. Adhesion of *Neisseria meningitidis* to Dermal Vessels Leads to Local Vascular Damage and Purpura in a Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog.* 2013;9:1–11.
61. Schleifer K, Kloos W. Isolation and characterization of *Staphylococci* from human skin. *Int J Syst Bacteriol.* 1975;25(1):50–61.
62. Pinto M, Hundi G, Bhat R, Bala N, Dandekeri S, Martis J, et al. Clinical and epidemiological features of coryneform skin infections at a tertiary hospital. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(3):168–173.
63. Zaura E, Keijser B, Huse S, Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009;9:1–12.
64. Nimish P, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):122–8.
65. Netuschil N, Netuschil L. The Oral Microbiota. In: *Microbiota of the Human Body.* 2016. p. 45–60.
66. Serrano H, Sánchez M, Cardona N. Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. *CES Odontol.* 2015;28(2):112–8.
67. Wang H, Dai W, Feng X, Zhou Q, Wang H, Yang Y, et al. Microbiota Composition in Upper Respiratory Tracts of Healthy Children in Shenzhen, China, Differed with Respiratory Sites and Ages. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
68. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chil.* 2010;138(8):1020–7.
69. Icaza M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2013;78(4):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
70. Frazier T, DiBaise J, McClain C. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *J Parenter Enter Nutr.* 2011;35:14–20.
71. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life : a systematic review. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
72. Gómez M, Ramón J, Pérez L, Blanco J. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Rev Neurol.* 2019;68(3):111–7.
73. Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci.* 2018;6(4):116.
74. Bellmann S, Carlander D, Fasano A, Momcilovic D, Scimeca J, Waldman J, et al. Mammalian gastrointestinal tract parameters modulating the integrity, surface properties, and absorption of food-relevant nanomaterials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology.* 2015;7(5):609–22.

75. Watari J, Chen N, Amenta P, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5461–73.
76. Oliveira G. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp*. 2007;22(SUPPL. 2):26–34.
77. Sartor B. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–94.
78. Otero W, Gómez M. Síndrome de intestino irritable. *Rev Cuba Med Mil*. 1997;26(1):63–8.
79. Rajilić M, Biagi E, Heilig H, Kajander K, Kekkonen R, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1792–801.
80. Kassinen A, Krogus L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(1):24–33.
81. Spiller R. Review article: Probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):385–96.
82. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chil*. 2016;144:211–21.
83. Sylvia L, Odio T, Córdova ZM. Base genética de la enfermedad celíaca en el diagnóstico. *Rev Cubana Med*. 2012;51(2):170–82.
84. Girón F, Tapia S, Moriñigo M, Navas V, Serrano J, Alonso B, et al. La composición de la microbiota duodenal en niños con enfermedad celíaca activa está influenciada por el grado de enteropatía. *An Pediatr*. 2016;84(4):224–30.
85. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernell O, Hammarström M. Intestinal T-cell Responses in Celiac Disease - Impact of Celiac Disease Associated Bacteria. *PLoS One*. 2013;8(1).
86. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos N, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
87. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–61.
88. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(8):895–905. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3914>
89. Omran Y Al, Aziz Q. The Brain-Gut Axis in Health and Disease. In: *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* [Internet]. Springer; 2014. p. 135–53. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-0897-4_6
90. Zhao L, Xiong Q, Stary C, Mahgoub O, Ye Y, Gu L, et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):1–11.

91. Sudo N. Role of gut microbiota in brain function and stress-related pathology. *Biosci Microbiota, Food Heal.* 2019;38(3):75–80.
92. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci.* 2016;59(10):1006–23.
93. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):40–60.
94. Valles M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar E, Wang J, Tito R, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019;4(4):623–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
95. Yang B, Wei J, Ju P, Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen Psychiatry.* 2019;32(2):1–9.
96. Critchfield JW, Van Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011.
97. I G, C H. *Handbook of Depression.* New York: The Guilford Press; 2009.
98. Grober G. Major depressive disorder. *J Psychiatry.* 2013;19:157–63.
99. Cheung S, Goldenthal A, Uhlemann A, Mann J, Miller J, Sublette E. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry.* 2019;10(34):1–17.
100. Steenbergen L, Sellaro R, Hemert S Van, Bosch J, Colzato L. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258–64.
101. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):327–35.
102. Martínez M, López D. Trastornos de ansiedad. *Rev Neurol Neurocir y Psiquiatr* [Internet]. 2011;44(3):101–7. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2011/nnp113d.pdf>
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2011/nnp113d.pdf>
103. Korolev I. Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review. *Med Student Res J.* 2014;4:24–33.
104. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2003;41(2):13–22.
105. Vogt N, Kerby R, Dill-McFarland K, Harding S, Merluzzi A, Johnson S, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
106. Naranjo M. Una revisión teórica sobre el estrés y algunos aspectos relevantes de este en el ámbito educativo. *Rev Educ.* 2009;33(2):171–90.
107. Herrera D, Coria G, Muñoz D, Graillet O, Aranda G, Rojas F, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. *Neurobiología.* 2017;8(17):1–23.
108. Karl P, Hatch A, Arcidiacono S, Pearce S, Pantoja I, Doherty L, et al. Effects of

- psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1–32.
109. Molina G, Rodriguez M, Roman P, Sanchez N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol* [Internet]. 2019;187–200. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=30844962>
 110. Zijlmans M, Korpela K, Riksen M, de Vos W, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;53:233–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006>
 111. Carrascón C. Señales de alerta de los trastornos del espectroautista. *Actual Pediatr* [Internet]. 2016;3:95–8. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/2em.2_senales_de_alerta_de_los_trastornos_del_espectro_autista.pdf
 112. Mannion A, Leader G, Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord.* 2013;7(1):35–42.
 113. Bonilla M, Chaskel R. Trastorno del espectro autista. *Trastor del espectro autista.* 2016;15(1):19–29.
 114. Heberling C, Dhurjati P, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis : Links to gut bacteria , oxidative stress , and intestinal permeability. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013;80(3):264–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.044>
 115. Finegold S, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M, Bolte E, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clin Infect Dis.* 2002;35(s1):S6–16.
 116. Finegold S, Dowd S, Gontcharova V, Liu C, Henley K, Wolcott R, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* [Internet]. 2010;16(4):444–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008>
 117. Kang D, Park J, Ilhan Z, Wallstrom G, LaBaer J, Adams J, et al. Reduced Incidence of *Prevotella* and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLoS One.* 2013;8(7).
 118. de Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2015;6(3):207–13.
 119. Pulikkan J, Maji A, Dhakan DB, Saxena R, Mohan B, Anto MM, et al. Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders. *Microb Ecol.* 2018;76(4):1102–14.
 120. Molloy C, Manning P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and. *Seage Journals.* 2003;7(2):165–71.
 121. Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman B, Wagner G. Autism Spectrum Disorders: Concurrent Clinical Disorders. *J Child Neurol.* 2008;23(1):6–13.
 122. Nikolov R, Bearss K, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman M, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev*

- Disord. 2009;39(3):405–13.
123. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131–9.
 124. Finegold S. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011;77(2):270–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.032>
 125. MacFabe D. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23(1):1–24.
 126. Argou I, Zeidán F. Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. *Med Sci*. 2018;6(2):1–11.
 127. Al-Lahham S, Peppelenbosch M, Roelofsen H, Vonk R, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2010;1801(11):1175–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.07.007>
 128. DeCastro M, Nankova B, Shah P, Patel P, Mally P, Mishra R, et al. Short chain fatty acids regulate tyrosine hydroxylase gene expression through a cAMP-dependent signaling pathway. *Mol Brain Res*. 2005;142(1):28–38.
 129. MacFabe D, Cain N, Boon F, Ossenkopp K, Cain D. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res* [Internet]. 2011;217(1):47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.005>
 130. Hong J, Jia Y, Pan S, Jia L, Li H, Han Z. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget*. 2016;7(35):56071–82.
 131. Takuma K, Hara Y, Kataoka S, Kawanai T, Maeda Y, Watanabe R, et al. Chronic treatment with valproic acid or sodium butyrate attenuates novel object recognition deficits and hippocampal dendritic spine loss in a mouse model of autism. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2014;126:43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2014.08.013>