



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
Disbiosis intestinal en las enfermedades mentales
TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Autor: Penélope Higuera Maqueda

Fecha: Junio 2019

Tutor: Francisco Javier Arroyo Nombela

Índice

1	RESUMEN	- 3 -
2	INTRODUCCIÓN	- 3 -
3	OBJETIVOS	- 5 -
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 5 -
4.1	RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA Y SNC.....	- 6 -
4.2	TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA	- 6 -
4.3	MICROBIOTA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DEL TEA	- 7 -
4.4	MICROBIOTA DE UN NIÑO AUTISTA.....	- 9 -
4.5	TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LA MICROBIOTA: PROBIÓTICOS Y ALIMENTACIÓN.....	- 11 -
5	CONCLUSIONES	- 12 -
6	BIBLIOGRAFÍA	- 13 -

1 RESUMEN

La microbiota, microorganismos presentes en el cuerpo humano, juega un papel importante en múltiples procesos internos. Tanto es así que su alteración es un factor de riesgo en el desarrollo de ciertas enfermedades, como obesidad, trastornos inmunológicos y neurológicos. Su estudio y caracterización nos ha permitido poder correlacionar estos hechos.

Este trabajo recopila y resume información acerca de la influencia de la microbiota sobre el sistema nervioso central (SNC), cómo se ha llegado a conocer y su relación con los trastornos del espectro autista.

2 INTRODUCCIÓN

Ya en el siglo III a.C. Hipócrates enunció que “toda enfermedad comienza en el intestino”. El cuerpo humano no sólo está compuesto de células humanas, sino que sirve de refugio a otros seres vivos como son los microorganismos. Hasta tal punto que la relación del ser humano con estos es una relación de simbiosis. Se podría decir que somos más microorganismo que humano, ya que la relación de células es una humana por cada diez microorganismos (Fond, 2015). Al conjunto de ellos lo llamamos microbiota.

Los microorganismos se sirven del cuerpo humano para recibir alimento; y a su vez el ser humano recibe de ellos compuestos y protección. Están presentes en prácticamente todos los órganos: intestino, piel, mucosas... La mayoría de ellos son beneficiosos e inoocuos, aunque a veces también aparecen especies patógenas. Normalmente existe un equilibrio que no permite a los patógenos crecer en exceso y provocar una infección. Esa retroalimentación de señales es la responsable de la salud humana. De hecho, se ha demostrado a través de estudios con animales axénicos (sin microbiota intestinal) ya que estos desarrollan múltiples deficiencias metabólicas y enfermedades (Evans et al., 2013), tal y como se muestran en la figura 1.

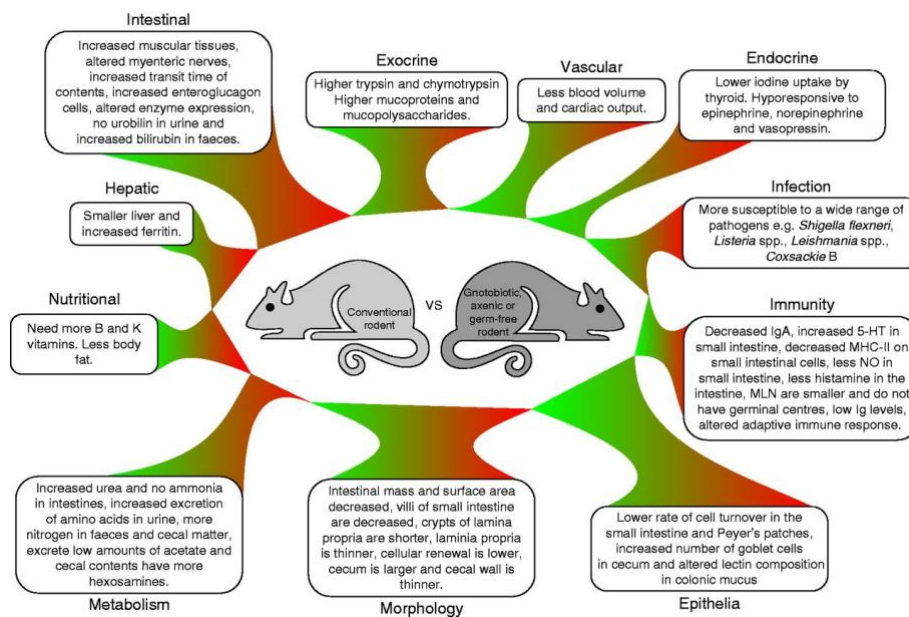


Figura 1: Alteraciones presentes en ratones axénicos. Copyright 2013 por Journal of Endocrinology.

La biodiversidad de la microbiota intestinal se estima en más de 1 000 especies distintas, siendo principalmente del filo Firmicutes y Bacteroidetes (Angelis et al., 2015). El cuerpo humano se empieza a colonizar desde el momento del parto, aunque algunos estudios sugieren que ya durante el embarazo hay presentes bacterias (Wassenaar & Panigrahi, 2014). Los primeros días de vida son cruciales. Si el nacimiento ha sido por parto natural o por cesárea, si la alimentación comienza con lactancia materna o artificial, las condiciones higiénico-sanitarias... Todo ello condiciona la colonización del cuerpo humano, y por tanto su desarrollo. A través de su metabolismo la microbiota aporta sustancias como vitaminas del complejo B, ácidos grasos de cadena corta, hormonas o neurotransmisores. A su vez, interaccionan con el sistema inmune e incluso con el sistema nervioso entérico, modulando funciones internas (Vuong et al., 2017).

El equilibrio homeostático entre las distintas especies de la microbiota es beneficioso. En el caso de que se produjese un desequilibrio, podría dar lugar al sobrecrecimiento de especies patógenas, alteraciones del metabolismo microbiano o pérdida de microorganismos beneficiosos (Angelis et al., 2015). A este fenómeno se le denomina disbiosis y resulta en un estado patológico con consecuencias tanto a corto (ej. infecciones) como a largo plazo (ej. alteraciones metabólicas). Este término no incluye la variabilidad interindividual de la microbiota, ya que cada persona tiene una población microbiana única.

El estudio actual de los microorganismos en general cambió drásticamente gracias al avance en las técnicas de secuenciación genómica. Antiguamente, la única forma de estudiar los microorganismos se basaba en la forma de aislarlos y cultivarlos en medios adecuados. Dichos métodos no permitían el estudio de los microorganismos no cultivables, o de las características específicas de los mismos. El estudio genético comenzó con la secuenciación del gen 16S del ARN ribosómico, una zona altamente conservada de la subunidad 30S. A partir de cebadores universales, por técnicas de PCR se consigue amplificar el gen de forma que se puede estudiar la presencia de distintas especies bacterianas sin conocimiento previo de dicha presencia. Además, el estudio de este gen pone de manifiesto relaciones filogenéticas (Srinivasan et al., 2015).

Los análisis metagenómicos (como tecnologías de secuenciación de ADN de alto rendimiento) van un paso más allá en el estudio de microorganismos. A partir de muestras de material genético presentes en un medio (provenientes de células vivas, muertas o parte de ellas), se pueden estudiar microorganismos que no son cultivables por requerir condiciones que no se recrean en un laboratorio (patógenos obligados, simbiosis...). Este tipo de estudios ha puesto de manifiesto especies desconocidas, o genes de especies conocidas pero que difieren en función de las condiciones ambientales a las que están expuestas (Tringe & Rubin, 2005). Es por ello que surge la necesidad de incluir un término para designar el conjunto del material genético de la microbiota, el microbioma, que define tanto los genomas de forma global como las condiciones e interacciones con el medio.

Los estudios metagenómicos se han centrado principalmente en el microbioma gastrointestinal a través del estudio de las heces. Que una muestra fecal sea representativa de las comunidades bacterianas presentes a lo largo del tubo digestivo no es concluyente todavía (Barko et al., 2017). Su estudio viene motivado por la relación subyacente con múltiples procesos del cuerpo humano, las cuales aún no se conocen por completo. Algunos ejemplos de estudios son:

- National Institutes of Health-funded Human Microbiome Project
- Metagenomics of the Human Intestinal Tract - MetaHIT
- International Human Microbiome Consortium

3 OBJETIVOS

Como objetivo principal se revisará la información disponible acerca de la conexión entre la disbiosis intestinal y los trastornos del SNC, en concreto aquella relacionada con el trastorno del espectro autista (TEA).

Como objetivos específicos, se plantearon los siguientes:

- Describir la relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC).
- Describir el impacto de la disbiosis intestinal en el desarrollo de un ser humano como posible factor de riesgo para el desarrollo de TEA.
- Estudiar el fenómeno de disbiosis presente en un niño con TEA, y cómo afecta a su conducta y comportamiento.
- Exponer la efectividad de los tratamientos probióticos en estos niños.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La microbiota intestinal no es constante a lo largo de la vida de una persona. Tras adquirir las primeras comunidades microbianas en las primeras etapas de la vida, debe sufrir una maduración y asentamiento (figura 2). Este proceso se extenderá a lo largo de la infancia y adolescencia, siendo influido por la dieta, estilo de vida, factores ambientales, tratamientos farmacológicos... La microbiota de una persona adulta será estable y mucho más resistente a los cambios, en principio con una elevada biodiversidad (Barko et al., 2017). Las distintas colonias que conforman la microbiota intestinal varían en función de las condiciones presentes a lo largo de todo el tubo digestivo (pH, cantidad de oxígeno, secreciones intestinales, alimentos) y de las características propias (capacidad de adhesión, tipo de metabolismo, producción de toxinas).

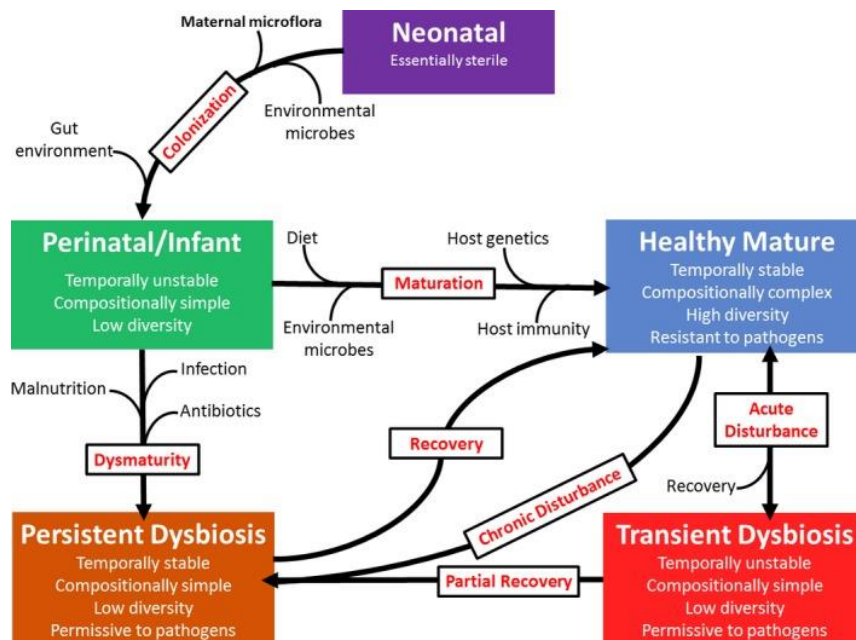


Figura 2: Fases por las que atraviesa la microbiota a lo largo de la vida de una persona. Copyright 2017 por Journal of Veterinary Internal Medicine.

4.1 Relación entre microbiota y SNC

El tubo digestivo, principalmente el intestino, está inervado por el sistema nervioso entérico (SNE). Forma parte de la red neuronal periférica junto con el sistema nervioso autónomo (SNA), ambos conectados al SNC. La composición de la microbiota está influenciada por la actividad de nuestro sistema nervioso, y viceversa. A dicha conexión se la denomina eje microbiota-intestino-cerebro (Li & Zhou, 2016). Cuando existe una situación de estrés, el SNA altera la motilidad y las secreciones intestinales. A su vez, se ven alterados otros mecanismos, como la síntesis de neurotransmisores y hormonas. Se segrega más cantidad de cortisol, hormona proinflamatoria. Provoca una alteración de la microbiota, llegando incluso a una alteración de la barrera intestinal y de la asimilación de nutrientes, generando una disbiosis intestinal (Rolig et al., 2017). La barrera intestinal está formada por células del sistema inmune, que ejercen una acción directa o secretan una serie de sustancias que refuerzan la unión entre las células.

La microbiota influye en el resto del cuerpo humano a través de sus metabolitos, que se absorben y llegan al torrente sanguíneo (Clarke et al., 2014). Podría considerarse un órgano endocrino masivo, ya que la secreción de sustancias se modula a través de señales internas (SNE y hormonas propias) y externas (microclima que se genera en el intestino por los componentes de la dieta), similar a la regulación del resto de glándulas del cuerpo. La diferencia radica en la cantidad de sustancias que se generan ya que, a diferencia de las glándulas propias con pocos compuestos, la microbiota genera metabolitos muy heterogéneos.

Entre dichas sustancias, nos interesan principalmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Son productos derivados de la fermentación anaeróbica de carbohidratos, principalmente aquellos no digeribles por enzimas digestivas (fibra). Poseen dos receptores, presentes en múltiples tejidos del organismo. Se relacionan con la liberación de serotonina, el metabolismo de la glucosa, la secreción del péptido YY... También están relacionados con la regulación del metabolismo celular, siendo una de las fuentes energéticas de las neuronas (Evans et al., 2013).

Por otro lado, la serotonina se almacena principalmente en las células enterocromafines del intestino, siendo alrededor de un 90% del total. Es el neurotransmisor responsable del sueño y estado de ánimo. Uno de sus metabolitos precursores es el triptófano. Ambas sustancias pueden ser sintetizadas por colonias bacterianas. Niveles bajos de serotonina se asocian a procesos depresivos. Su secreción viene inducida entre otros estímulos por metabolitos bacterianos tales como el lipopolisacárido, los AGCC ya mencionados y algunas toxinas.

4.2 Trastorno del espectro autista

En los últimos años se ha visto correlación entre la actividad metabólica realizada por las bacterias intestinales y el desarrollo de enfermedades tales como esquizofrenia, alzhéimer o el trastorno del espectro autista (TEA) (Fetissov et al., 2019; Li & Zhou, 2016; Liu et al., 2019).

El TEA ha aumentado su prevalencia a lo largo de los años. La evolución ha sido de un caso cada 150 niños en el año 2000 a un caso cada 59 niños en el año 2014 según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2019). La definición de estos trastornos según la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2018) es “grupo de afecciones caracterizadas por algún grado de alteración del comportamiento social, la comunicación y el lenguaje, y por un repertorio de intereses y actividades restringido, estereotipado y repetitivo”.

Su origen sigue siendo desconocido. Las hipótesis principales asocian el autismo a una causa genética. Sin embargo, en los últimos años las causas ambientales como factores de riesgo han despertado el interés, hasta tal punto que ya existe evidencia de interacciones de variantes genéticas con exposiciones a tóxicos ambientales en las primeras etapas de desarrollo fetal (Persico & Napolioni, 2013):

- Gen RELN y PON1 + pesticidas e insecticidas organofosforados
- Gen MET + hidrocarburos aromáticos policíclicos
- Gen SLC25A12 y ATP2B2 + bifenilos policlorados

Entre las causas ambientales, se contempla la influencia de la microbiota intestinal tanto de la madre como del bebé en sus primeros meses de vida, y posteriormente la del niño autista con relación a la gravedad de los síntomas.

4.3 Microbiota como factor de riesgo en el desarrollo del TEA

El embarazo supone para el cuerpo de una mujer cambios que abarcan procesos metabólicos y hormonales, cambios en la fisiología y anatomía; y alteraciones inmunológicas. La microbiota de todo el organismo se ve alterada, teniendo distinta composición del primer al tercer trimestre. En el trabajo realizado por Koren et al. (2012) estudian la variabilidad de la microbiota en 91 mujeres a lo largo del embarazo. Observan que el cambio de la microbiota no es atribuible a un cambio en el estado de salud ni en la alimentación durante este período. La conclusión es que la microbiota durante los primeros meses de embarazo se puede equiparar a la de una persona sana, pero que a medida que avanza el embarazo la microbiota se parece más a la presente en personas con un trastorno metabólico como obesidad o diabetes tipo II (figura 3). Por poner algunos ejemplos de lo reflejado en los resultados del trabajo, disminuye la cantidad de *Faecalibacterium*, bacterias productoras del AGCC butirato responsable de un efecto antiinflamatorio, y disminuye la biodiversidad de forma generalizada, quedando como abundantes los filos Proteobacteria y Actinobacteria.

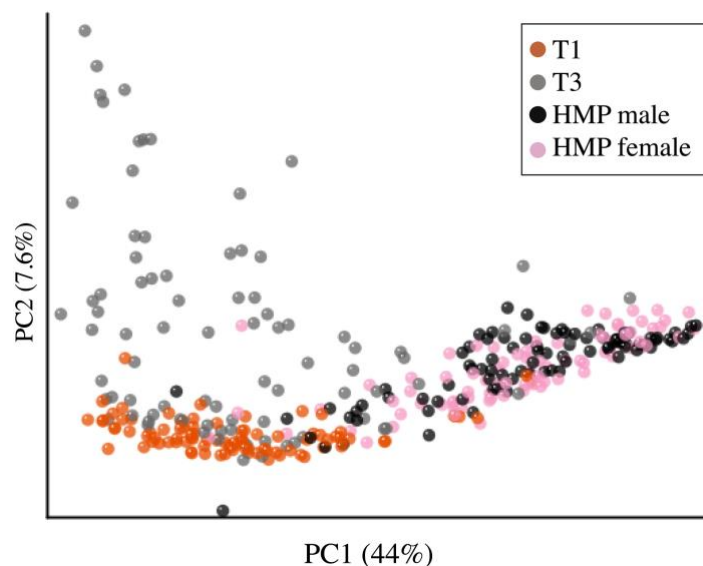


Figura 3: Diferencias entre la microbiota obtenida de muestras de mujeres embarazadas en el primer (T1) y tercer (T3) trimestre; y muestras de individuos sanos (HMP). Copyright 2012 por Cell.

En el primer trimestre se produce un cambio en el metabolismo energético que provoca la movilización del tejido graso para almacenar la mayor cantidad de energía necesaria posteriormente en el desarrollo fetal y tisular, y en la lactancia. En el tercer trimestre, el metabolismo se adapta y se produce una resistencia a la insulina para que exista una mayor disponibilidad de nutrientes para el tejido embrionario y que por tanto se pueda producir el desarrollo fetal asociado al aumento de peso. Se liberan una serie de citoquinas proinflamatorias similares a las presentes en un estado de obesidad o diabetes tipo II, estados caracterizados por la elevada resistencia a la insulina de forma crónica. En principio, este estado es favorable para el desarrollo normal del embarazo, apareciendo sólo en la fase final coincidente con el aumento de peso fetal. En cambio, con la elevada prevalencia de sobrepeso en la población actual, una mujer puede quedar embarazada estando bajo los efectos de la microbiota alterada. En modelos de ratón se induce este estado mediante una dieta rica en grasas antes del embarazo. Se ha podido comprobar que las crías de las madres con esa dieta poseen alteraciones del comportamiento y sociabilidad (Buffington et al., 2016). Las crías heredan la microbiota alterada de la madre. Este proceso puede revertirse mediante la administración de *Lactobacillus reuteri* en las primeras etapas de vida. La administración de esta misma especie en adultos con deficiencias no ha generado cambio alguno en el comportamiento. Esta especie favorece la secreción de oxitocina (Poutahidis et al., 2013), hormona responsable de la activación de células del sistema inmune y de la conexión del SNE con el núcleo paraventricular a través del nervio vago, que regula la motilidad y la sensación de apetito (Sabatier, Leng, & Menzies, 2013).

Otro de los cambios que se producen durante el embarazo implica al sistema inmune. A parte de liberar las citoquinas proinflamatorias antes mencionadas, debe modularse de forma que no rechace el tejido nuevo del feto, que posee unas moléculas de superficie distintas a las propias. Se aprecia que hijos de madres que han sufrido alguna infección durante el embarazo tienen más riesgo de sufrir alteraciones del comportamiento, sobre todo TEA (Minakova & Warner, 2018). Se ha comprobado a través de modelos de ratón con trastorno de inmunidad activada (maternal immune activation, MIA). El MIA se induce a través de la administración de sustancias que activan el sistema inmune y simulan un estado de infección, como es el lipopolisacárido (LPS) de unión a los receptores tipo Toll o el ácido polinosínico/policitidílico (poli I:C; RNA de doble cadena que simula una infección vírica). Las crías poseen disbiosis intestinal y una alteración de la integridad de la superficie endotelial, haciendo que sea más permeable. Además, sufren una alteración del comportamiento y un aumento de riesgo en el desarrollo de enfermedades relacionadas con el SNC (Kim et al., 2017).

La permeabilidad intestinal se aprecia en la tercera semana de vida de las crías de madres con MIA, haciendo que la alteración se establezca precozmente y por tanto resulten cruciales las posibles medidas adoptadas para paliarlo. En el entorno intestinal se aprecia una desviación de los niveles de citoquinas, resultando en una alteración del sistema inmune parecida a la desarrollada en otras patologías gastrointestinales (colitis). Existe un aumento en la producción de IL-17A mediada por los linfocitos Th17. La maduración de estos linfocitos se induce a través de la microbiota intestinal, con un aumento en los niveles de las citoquinas IL-1 β , IL-6 e IL-23. Este proceso sólo se produce en mujeres embarazadas, ya que la inducción de estas mismas citoquinas en una mujer no embarazada no produce niveles significativos de IL-17A (Kim et al., 2017).

La microbiota presente posee como clases predominantes Clostridia y Bacteroidia. Este proceso se puede revertir con la administración de *Bacteroides fragilis* en los primeros estadios de vida. Se aprecia una reversión de la permeabilidad de la barrera intestinal, disminuyendo y normalizando los niveles de citoquinas. Además, existe una compensación de la disbiosis, pero

sin que se pueda ver reflejada la cepa *B. fragilis* en las muestras fecales. Por último, mejora el comportamiento social, disminuyendo la ansiedad y los gestos estereotipados en las crías (Hsiao et al., 2013).

Asociar los efectos a un solo compuesto es complicado. Sin embargo, se ha estudiado el efecto del 4-etilfenilsulfato (4EPS), considerado como una molécula tóxica, que está muy aumentado en las crías de madres con MIA. Este compuesto administrado de forma artificial a ratones sanos induce los comportamientos asociales y estereotipados. La administración de *B. fragilis* reduce considerablemente los niveles de 4EPS, asemejándolos a los de una persona sana. Este compuesto es de origen bacteriano únicamente, ya que en ratones axénicos no hay niveles detectables (Hsiao et al., 2013).

Esta reversión de los efectos al administrar las especies mencionadas anteriormente se asocia a las etapas del desarrollo del tejido neuronal. El desarrollo del SNC comienza en la tercera semana de la gestación. Consiste en la migración y diferenciación de millones de células que formarán el tubo neural y el posterior tejido nervioso (Manzo-Denes, 2019). Todo el proceso está controlado por moléculas tanto de señalización interna (citoquinas principalmente) como secretadas bajo influencia de factores ambientales (entre ellos, la microbiota intestinal). Posteriormente, como proceso posparto, comienza la maduración de células dendríticas y las glías. Estas células provienen del tejido inmunológico, no del tejido neuronal. Existe una correlación entre el desarrollo y maduración del tejido inmune y la presencia de ciertas cepas en la microbiota intestinal. Si existe una microbiota alterada, no sólo se verá alterado el eje microbiota-intestino-cerebro, sino que además habrá una disfunción en el sistema inmunitario que provocará la falta de control sobre el estrés celular en el tejido neuronal. Puede asociarse que se produzca la reversión en los primeros estadios de vida por ser el momento en el que maduran las células gliales y se induce la pérdida de las neuronas con baja cantidad de conexiones neuronales (Sharon et al., 2016).

4.4 Microbiota de un niño autista

El TEA no debe ser considerado estrictamente como una “enfermedad mental”. Existe una afectación neuropatológica que deriva en síntomas como hiperactividad, déficit de atención o epilepsia. Pero a su vez existen alteraciones del sistema inmune, trastornos metabólicos y molestias gastrointestinales. La exacerbación de síntomas neurológicos suele estar relacionada con la gravedad de los síntomas periféricos.

Debido a la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales en la población con TEA, se comenzó a estudiar la composición de la microbiota. Un niño autista tiene entre dos y ocho veces más molestias gastrointestinales que una persona sana (Li & Zhou, 2016). Además, suele venir acompañado con trastornos metabólicos como obesidad, asociados con la alimentación selectiva. Por las deficiencias en el comportamiento y la comunicación, se puede intuir que un niño autista no será capaz de explicar el rechazo a un alimento, lo que puede llevar a que no se analice si el alimento se rechaza por gusto o porque le genere algún tipo de malestar.

La probabilidad de que un bebé que desarrolle TEA herede una microbiota alterada es muy alta, por lo explicado en el apartado anterior. Por lo tanto, existe disbiosis intestinal desde los primeros días de vida que condiciona su desarrollo, y que no se va a revertir por desconocimiento. La disbiosis será permanente, debido a las alteraciones neurofisiológicas que se instaurarán en el desarrollo del TEA.

Existe un desequilibrio en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes con respecto a la población sana. Cuando se realizan estudios comparativos entre un grupo control, una población con TEA y hermanos de niños con TEA, se observa que estos últimos poseen un perfil de cepas en la microbiota intermedio entre los dos grupos (figura 4).

En concreto hay una elevada cantidad de especies de la familia Clostridiaceae. Estas bacterias son las responsables de sintetizar compuestos que resultan tóxicos para el ser humano. Entre ellos, el p-cresol y el 4EPS, compuestos muy relacionados por tener rutas metabólicas en común (Angelis et al., 2015; Persico & Napolioni, 2013).

Debido a la alteración en la permeabilidad intestinal, la presencia en mayor proporción del género *Clostridium* induce un estado inflamatorio crónico debido a las sustancias tóxicas (neurotoxinas) e inmunogénicas (LPS de membrana) que libera (Finegold et al., 2010).

Por otro lado, existen evidencias contradictorias con respecto a la concentración de AGCC. Existen estudios en los que se relaciona un aumento en los niveles de AGCC (en concreto el ácido propiónico) con la disfunción mitocondrial a nivel de la cadena de fosforilación oxidativa y en último término con la alteración del SNC (Macfabe et al., 2007). A su vez, hay otros estudios que relacionan la baja sociabilidad y las alteraciones en el comportamiento de niños con TEA con la baja concentración de AGCC encontradas en las heces (Li & Zhou, 2016).

En la revisión realizada por Liu et al. (2019) analizan los datos presentes en la literatura acerca de las concentraciones de compuestos concretos y las poblaciones bacterianas presentes en la microbiota intestinal de los niños con TEA. Concluyen que existe alteración con respecto a la población sana, pero ponen de manifiesto que no existe unanimidad en los resultados obtenidos. En muchas ocasiones un mismo análisis aparece con resultados contradictorios en artículos distintos. Por poner un ejemplo, a parte del mencionado en el párrafo anterior, de nueve estudios en los que analizan la diversidad de la microbiota de un niño autista con respecto a un grupo control, tres de ellos afirman que está disminuida, y uno de ellos afirma que está aumentada.

A continuación, aparecen en forma de tabla (tabla 1) los datos acerca de las comunidades más importantes de microorganismos presentes en la microbiota intestinal de niños con TEA con

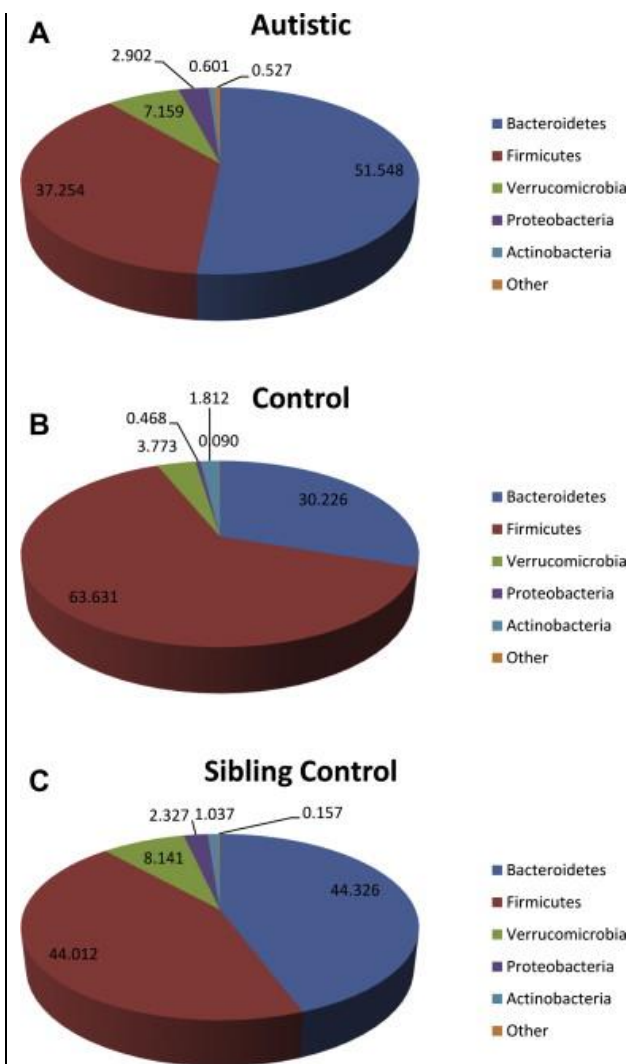


Figura 4: Relación de filos presentes en la microbiota intestinal de niños autistas (A), sus hermanos (C) y un grupo control (B).
Copyright 2010 por Anaerobe.

respecto a la población sana, a partir de lo reflejado en los artículos de Li y Zhou (2016), Angelis et al. (2015) y Finegold et al. (2010).

Tabla 1

Comunidades bacterianas alteradas en el TEA con respecto a la población sana

FILO	FAMILIA/GÉNERO	NIVEL	IMPORTANCIA
Firmicutes	Clostriciaceae	↑	Producción de compuestos tóxicos
	<i>Faecalibacterium</i>	↓	Producción de AGCC antiinflamatorios
	<i>Roseburia intestinalis</i> <i>Roseburia faecis</i>	↓	Síntesis de AGCC a partir de almidón y otros carbohidratos
	<i>Roseburia</i> spp (<i>Roseburia inulivorans</i>)	↑	
	<i>Enterococcus</i>	↑	
	<i>Streptococcus salivaris</i>	↓	
	<i>Streptococcus thermophilus</i>	↑	
	<i>Ruminococcus torques</i>	↑	Sólo en niños con TEA asociado con desórdenes del sistema gastrointestinal
Proteo bacteria	<i>Sutterella</i> spp	↑	Últimas especies relacionadas con TEA, datos aún poco concluyentes.
	<i>Desulfovibrio</i> spp	↑	
Verruco microbia	<i>Akkermansia muciniphila</i>	↑	Especie capaz de degradar la mucina, sustancia presente en las secreciones, como en el intestino.

Nota: Adaptado de Li y Zhou (2016), Angelis et al. (2015) y Finegold et al. (2010).

4.5 Tratamientos relacionados con la microbiota: probióticos y alimentación.

Tras lo descubierto en los estudios comentados anteriormente, se empezó a proponer un cambio en los hábitos alimenticios de los niños con TEA como posible adyuvante al tratamiento de los síntomas. El TEA no posee tratamiento específico, sino que se deben tratar los síntomas según vayan apareciendo como si se tratasen para otra patología o de forma aislada. Entre las propuestas se incluyó el uso de probióticos, microorganismos no patógenos capaces de instalarse en el intestino (por asimilación natural con la alimentación o administración artificial).

Estos microorganismos llevan siendo utilizados en medicina muchos años para restaurar la microbiota cuando existe disbiosis (por ejemplo, tras un tratamiento antibiótico) o en aquellos casos de afectación gastrointestinal. Su uso terapéutico aún no suele asociarse a beneficios sistémicos. En cambio, ya se conocen especies que poseen un impacto sobre el resto del cuerpo. Un ejemplo serían los denominados “psicobióticos” como *Bifidobacterium infantis* y *Lactobacillus brevis*, productores de neurotransmisores como GABA y serotonina (Torres y Vélez, 2018).

La dieta condiciona la composición de la microbiota, ya sea por los propios microorganismos que portan los alimentos o por los nutrientes principales que se ingieren. En el caso de los niños con TEA se ha observado que una dieta sin gluten y sin proteína de la leche (caseína) mejora aparentemente los síntomas relacionados con mal comportamiento, aunque los datos no son concluyentes. Esta dieta se relaciona con los niveles de péptidos similares a opioides y de endocannabinoides, cuya síntesis proviene de la microbiota intestinal. Ambos compuestos modulan la sensación de hambre/saciedad (Fetissov et al., 2019).

Anteriormente se han mencionado especies bacterianas capaces de usarse como probióticos (*B. fragilis* y *L. reuteri*), aunque todavía no existe una recomendación generalizada sobre ellas debido a la falta de información concluyente. Se han realizado estudios con otra especie, pero en este caso es un helminto: *Trichuris suis*. La capacidad inmunomoduladora de los helmintos ya ha sido objeto de estudios como tratamiento para otras enfermedades con carácter alérgico y que afectan al sistema gastrointestinal, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (Jouvin & Kinet, 2012). En este caso, *T. suis* es parásito de cerdos, pero no del ser humano. Existe un caso de un niño con 15 años, autista y con varias alergias, que fue tratado con una dosis de 2 500 huevos cada dos semanas durante 10 semanas. Esta dosis revirtió los comportamientos agresivos y autolesivos que presentaba, al igual que remitió los cuadros alérgicos. Se intentó reducir la dosis, pero los síntomas volvieron a aparecer. En principio el tratamiento continuó durante 15 meses sin recurrencias ni efectos secundarios documentados (Johnson, 2007).

5 CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas a partir de la realización del trabajo son:

- La microbiota intestinal debería considerarse como un órgano más del cuerpo humano debido a la influencia que ejerce y los mecanismos de retroalimentación de señales que presenta. La evolución de su composición a lo largo de la vida supone la aparición o cese de patologías y síntomas. Tanto es así que órganos tan distales como el cerebro y el SNC en su conjunto pueden verse afectados ante alteraciones de la microbiota.
- Las causas del TEA aún son desconocidas, y el estudio de la microbiota puede proporcionar otro punto de vista. Aparentemente no puede ser causa exclusiva, aunque sí puede jugar un papel muy importante en el desarrollo y la gravedad del trastorno. Los estudios en modelos animales esclarecen la influencia de cepas concretas en el desarrollo de síntomas y alteraciones propias del TEA.
- La literatura no es concluyente, y en muchas ocasiones resulta contradictoria. Todavía deben realizarse estudios más exhaustivos y rigurosos para poder correlacionar de una forma más concreta los mecanismos por los cuales la microbiota influye en el desarrollo de patologías tales como el TEA.
- El uso de probióticos y un cambio de hábitos alimenticios parecen reportar beneficios en los niños con TEA. Los mecanismos responsables de mejorar los síntomas de mal comportamiento y baja sociabilidad, y los de control del apetito todavía son desconocidos. Su recomendación como tratamiento para la disbiosis intestinal presente en este tipo de pacientes está respaldada por lo comentado en este trabajo, pero todavía no se puede realizar una recomendación basada en cepas concretas para una remisión de síntomas específicos.

6 BIBLIOGRAFÍA

- Angelis, M. D., Francavilla, R., Piccolo, M., Giacomo, A. D., & Gobbetti, M. (2015). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*, 6(3), 207-213. doi:10.1080/19490976.2015.1035855
- Barko, P., Mcmichael, M., Swanson, K., & Williams, D. (2017). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. [Figura]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 9-25. doi:10.1111/jvim.14875
- Buffington, S. A., Prisco, G. V., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*, 165(7), 1762-1775. doi:10.1016/j.cell.2016.06.001
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*, 28(8), 1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108
- Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC. (2019, April 5). Retrieved May 11, 2019, from <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- Evans, J. M., Morris, L. S., & Marchesi, J. R. (2013). The gut microbiome: The role of a virtual organ in the endocrinology of the host. [Figura]. *Journal of Endocrinology*, 218(3), 37-47. doi:10.1530/joe-13-0131
- Fetissov, S. O., Averina, O. V., & Danilenko, V. N. (2019). Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder. *Nutrition*, 61, 43-48. doi:10.1016/j.nut.2018.10.030
- Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., . . . Green, J. A. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. [Figura]. *Anaerobe*, 16(4), 444-453. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008
- Fond, G., Boukouaci, W., Chevalier, G., Regnault, A., Eberl, G., Hamdani, N., . . . Leboyer, M. (2015). The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie Biologie*, 63(1), 35-42. doi:10.1016/j.patbio.2014.10.003
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E., Mccue, T., . . . Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024
- Human Microbiome Project. (2019, March 6). Retrieved May 11, 2019, from <http://commonfund.nih.gov/hmp>
- International Human Microbiome Consortium. (n.d.). Retrieved May 11, 2019, from <http://www.human-microbiome.org/>
- Johnson, S. (2007). The Story. Retrieved from http://autismtso.com/about/the_story/

- Jouvin, M., & Kinet, J. (2012). *Trichuris suis* ova: Testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *130*(1), 3-10. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.028
- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G., . . . Huh, J. R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, *549*(7673), 528-532. doi:10.1038/nature23910
- Koren, O., Goodrich, J., Cullender, T., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., . . . Ley, R. (2012). Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*, *150*(3), 470-480. doi:10.1016/j.cell.2012.07.008
- Li, Q., & Zhou, J. (2016). The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, *324*, 131-139. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.013
- Liu, F., Li, J., Wu, F., Zheng, H., Peng, Q., & Zhou, H. (2019). Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: A systematic review. *Translational Psychiatry*, *9*(1). doi:10.1038/s41398-019-0389-6
- Louis, P. (2012). Does the Human Gut Microbiota Contribute to the Etiology of Autism Spectrum Disorders? *Digestive Diseases and Sciences*, *57*(8), 1987-1989. doi:10.1007/s10620-012-2286-1
- Macfabe, D., Cain, D., Rodriguezcapote, K., Franklin, A., Hoffman, J., Boon, F., . . . Ossenkopp, K. (2007). Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, *176*(1), 149-169. doi:10.1016/j.bbr.2006.07.025
- Manzo-Denes, J. (2019). Un segundo espectro del autismo: De la conducta a la neurona. *ENeurobiología Revista Electrónica*, *10*(23), 1501. Retrieved from <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/23/Manzo/HTML.html>.
- Metagenomics of the Human Intestinal Tract - MetaHIT. (n.d.). Retrieved from <http://www.metahit.eu/>
- Minakova, E., & Warner, B. B. (2018). Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. *Birth Defects Research*, *110*(20), 1539-1550. doi:10.1002/bdr2.1416
- Persico, A. M., & Napolioni, V. (2013). Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicology and Teratology*, *36*, 82-90. doi:10.1016/j.ntt.2012.09.002
- Poutahidis, T., Kearney, S. M., Levkovich, T., Qi, P., Varian, B. J., Lakritz, J. R., . . . Erdman, S. E. (2013). Microbial Symbionts Accelerate Wound Healing via the Neuropeptide Hormone Oxytocin. *PLoS ONE*, *8*(10). doi:10.1371/journal.pone.0078898

- Rolig, A. S., Mittge, E. K., Ganz, J., Troll, J. V., Melancon, E., Wiles, T. J., . . . Guillemin, K. (2017). The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. *PLOS Biology*,*15*(2). doi:10.1371/journal.pbio.2000689
- Sabatier, N., Leng, G., & Menzies, J. (2013). Oxytocin, Feeding, and Satiety. *Frontiers in Endocrinology*,*4*(35). doi:10.3389/fendo.2013.00035
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*,*167*(4), 915-932. doi:10.1016/j.cell.2016.10.027
- Srinivasan, R., Karaoz, U., Volegova, M., Mackichan, J., Kato-Maeda, M., Miller, S., . . . Lynch, S. V. (2015). Use of 16S rRNA Gene for Identification of a Broad Range of Clinically Relevant Bacterial Pathogens. *Plos One*,*10*(2). doi:10.1371/journal.pone.0117617
- Torres, A. E., & Vélez, Y. E. (2018). Asociaciones entre alimentos, flora intestinal y sistema nervioso central. *QhaliKay. Revista De Ciencias De La Salud ISSN: 2588-0608*,*2*(1), 35-47. doi:10.33936/qhalikay.v2i1.1405
- Trastornos del espectro autista. (2018, April 2). Retrieved May 11, 2019, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- Tringe, S. G., & Rubin, E. M. (2005). Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nature Reviews Genetics*,*6*(11), 805-814. doi:10.1038/nrg1709
- Vuong, H. E., Yano, J. M., Fung, T. C., & Hsiao, E. Y. (2017). The Microbiome and Host Behavior. *Annual Review of Neuroscience*,*40*(1), 21-49. doi:10.1146/annurev-neuro-072116-031347
- Wassenaar, T., & Panigrahi, P. (2014). Is a foetus developing in a sterile environment? *Letters in Applied Microbiology*,*59*(6), 572-579. doi:10.1111/lam.12334