

**ASOCIACIÓN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL
CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEURONAL**

**Nicolás Acosta Uribe
Daniel Alejandro Cepeda Peña
Donaldo Díaz Ruiz
Alejandra Parra Gnisci
Mateo Pérez Torres**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado Medicina
Bogotá, Colombia
2022**

ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEURONAL

**Nicolás Acosta Uribe
Daniel Alejandro Cepeda Peña
Donaldo Díaz Ruiz
Alejandra Parra Gnisci
Mateo Pérez Torres**

**Directores:
Catalina Valencia Mayer
Ricardo Ari Duarte Forero**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado Medicina
Bogotá, Colombia
2022**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

A nuestras familias por su apoyo incondicional, por el tiempo y los planes sacrificados para que nosotros lográramos avanzar y culminar esta tarea.

A nuestra querida Alma Mater, por acogernos y alentarnos a buscar el éxito.

A todo el cuerpo docente de la Universidad El Bosque, gracias por su acompañamiento, enseñanzas y consejos, con ellos han fortalecido nuestro conocimiento y enriquecido nuestro aprendizaje.

Y de forma muy especial, un muchas gracias a nuestros asesores, por su apoyo, orientación, motivación, pero sobre todo, por su prudencia y respeto para hacernos ver nuestros aciertos y desacierto, el aprendizaje junto a ustedes ha sido invaluable.

Dedicatoria

Dedicamos este proyecto a nuestras familias, quienes de forma paciente y desinteresada sacrificaron planes y compromisos para acompañarnos, reconfortarnos y animarnos a continuar sin flaquear ante los obstáculos para culminar esta tarea.

1. Tabla de contenido

2. Planteamiento del problema	11
3. Justificación	14
4. Marco teórico	15
4.1. <i>Microbiota Intestinal:</i>	15
4.1.1. <i>Origen de la Microbiota Intestinal:</i>	15
4.1.2. <i>Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota:</i>	16
4.2. <i>Relación entre el cuerpo humano y microbiota:</i>	19
4.3. <i>Eje Cerebro -Microbiota – Intestino:</i>	20
4.4. <i>Disbiosis:</i>	21
4.5. <i>Trastornos del desarrollo neuronal:</i>	21
4.6. <i>Trastornos Específicos:</i>	21
4.6.1. <i>Autismo y Trastornos del Espectro Autista (ASD):</i>	21
4.6.2. <i>Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD)</i>	22
4.6.3. <i>Síndrome de Tourette:</i>	22
4.6.4. <i>Desorden de ansiedad generalizada:</i>	22
4.6.5. <i>Trastorno obsesivo compulsivo (TOC):</i>	23
4.6.6. <i>Trastorno de estrés post traumático (PTSD):</i>	23
4.7. <i>Situación actual y vacíos teóricos de relación microbiota - neurodesarrollo</i>	23
5. Objetivos	25
5.1. <i>Objetivo General:</i>	25
5.2. <i>Objetivos Específicos:</i>	25
5.2.1. Identificar los trastornos del desarrollo neuronal relacionados con la microbiota intestinal	25
5.2.2. Describir los posibles mecanismos por los cuales estas alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de los trastornos del neurodesarrollo identificados.	25
6. Metodología	26
6.1. <i>Tipo de Estudio:</i>	26
6.2. <i>Pregunta de Investigación:</i>	26
6.3. <i>PPC:</i>	26
6.4. <i>Bases de datos y Normalización de términos</i>	26

6.4.1.	<i>Bases de Datos</i>	26
6.5.	<i>Algoritmo de Búsqueda Avanzada:</i>	28
6.5.1.	<i>Algoritmo de Búsqueda 1 en Pubmed:</i>	28
6.5.2.	<i>Algoritmo de Búsqueda 1 en Embase:</i>	30
6.6.	<i>Criterios de Elegibilidad:</i>	31
6.6.1.	<i>Criterios de Inclusion:</i>	31
6.6.2.	<i>Criterios de Exclusión:</i>	31
6.7.	<i>Parámetros de Búsqueda Filtros:</i>	31
6.8.	<i>Descripción de Artículos obtenidos</i>	31
6.9.	<i>Diagrama de flujo - Selección de estudios:</i>	32
7.	Resultados	34
7.1.	<i>Trastornos del Neurodesarrollo relacionados con alteraciones en la Microbiota</i>	34
7.1.1.	<i>Alteraciones en las Colonias Bacterianas en Trastornos del Espectro Autista:</i>	35
7.1.1.1.	<i>Colonias Aumentadas en la Microbiota del Trastorno del Espectro Autista:</i>	36
7.1.1.2.	<i>Colonias disminuidas en la Microbiota del Trastorno del Espectro Autista</i>	37
7.1.1.3.	<i>Colonias con hallazgos opuestos en la microbiota del Trastorno del espectro autista:</i>	38
7.1.2.	<i>Alteraciones de las Colonias Bacterianas en el Trastorno de déficit de atención e hiperactividad</i>	40
7.2.	<i>Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de Trastornos del Espectro Autista y Trastorno de déficit de atención e hiperactividad</i>	42
7.2.1.	<i>Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de Trastornos del Espectro Autista:</i>	42
7.2.1.1.	<i>Mecanismos Inmunológicos:</i>	43
7.2.1.2.	<i>Mecanismos Gastrointestinales:</i>	43
7.2.1.3.	<i>Mecanismos Inmuno-neurológicos:</i>	44
7.2.1.4.	<i>Mecanismo Metabólico:</i>	44
7.2.2.	<i>Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación del Trastorno de déficit de atención e hiperactividad:</i>	45
8.	Discusión	46
8.1.	<i>Alteración en la Microbiota en Trastornos del espectro autista y Trastorno de déficit de atención e hiperactividad:</i>	46
8.2.	<i>Limitaciones:</i>	48
9.	Conclusión	50

10. Recomendaciones	51
11. Referencias	52

Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios	33
--	----

Tablas

Tabla 1. Normalización de Términos en PubMed	26
Tabla 2. Normalización de Términos en Embase	27
Tabla 3. Alteraciones en la composición de las colonias bacterianas en ASD	35
Tabla 4. Alteraciones en la composición de las colonias bacterianas en ADHD	41

Resumen

La literatura científica ha planteado una posible relación entre las alteraciones de la microbiota y los desórdenes del neurodesarrollo; sin embargo, se ha obtenido evidencia contradictoria de esta teoría. Con la presente revisión narrativa con elementos de revisión sistemática se busca determinar la asociación de la microbiota intestinal con los trastornos del desarrollo neuronal en la población infantil, para ello, mediante búsqueda sistemática en PUBMED y Embase se obtuvieron 9 artículos, 6 de ellos teniendo como población a niños con trastornos del espectro autista, y 3 con población compuesta por pacientes con trastornos del espectro autista y síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Se encontro que la microbiota de los individuos con los trastornos mencionados, presentan una disbiosis con alteraciones en la abundancia de múltiples colonias a nivel de familia, phylum, género y especie, alteraciones que contribuyen a la generación de un estado proinflamatorio y, tienen un impacto sobre las vías metabólicas, el ecosistema cerebral e intestinal. Sin embargo, la falta de hallazgos estadísticamente significativos en muchos de los estudios, la ausencia de una síntesis cuantitativa en la mayoría los artículos, la heterogeneidad en la metodología y en las características de la población elegida, no permite establecer una asociación entre la microbiota y del neurodesarrollo.

Palabras claves: Microbiota Intestinal, trastornos del neurodesarrollo, disbiosis.

Abstract

Scientific literature has established a possible relationship between microbiota alterations and neurodevelopmental disorders; however, contradictory evidence of this theory has been obtained. The present narrative review with elements of systematic review aims to determine the association between alterations in the intestinal microbiota and neurodevelopmental disorders in the pediatric population. For this purpose, through a systematic search in PUBMED and Embase, 9 articles were obtained, 6 of them with children with autism spectrum disorders as population, and 3 with a population composed of patients with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. It was found that the microbiota of individuals with the aforementioned disorders, present a dysbiosis with alterations in the abundance of multiple colonies at family, phylum, genus and species level, alterations that contribute to the generation of a proinflammatory state, and have an impact on metabolic pathways, brain and intestinal ecosystem. However, the lack of statistically significant findings in many of the studies, the absence of a quantitative synthesis in most of the articles, the heterogeneity in the methodology and in the characteristics of the chosen population, do not allow establishing an association between microbiota and neurodevelopment.

Key words: Gut Microbiota, neurodevelopmental disorders, dysbiosis.

2. Planteamiento del problema

El desarrollo neuronal primario del individuo inicia en el día 18 tras la fecundación y se continúa hasta los 2-3 años.[38] Este proceso se puede ver alterado por diferentes factores genéticos y ambientales que resultan en un grupo de patologías conocidas como trastornos del desarrollo neuronal [19,39]. En 2011 reportaron que 15% de los niños estadounidenses entre los 3-17 años presentaron algún tipo de trastorno del neurodesarrollo, de los cuales muchos cursaron con más de un trastorno [39]. De acuerdo a los indicadores de la American Children and Environment (ACE), hubo un aumento significativo en el diagnóstico de niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad, teniendo un incremento desde 1993 a 2017 de 6.3% a 10.7% [39] Asimismo, la ACE reporta un aumento significativo en el diagnóstico de Autismo con un incremento de 0.1% a 2.4% - 28% durante el periodo de 1997 a 2017 [18]. Por otra parte, en 2018 los países nórdicos reportaron una prevalencia estimada de trastorno de déficit de atención e hiperactividad del 20.8 - 44.5%, del Síndrome autista del 2.3 - 10.3% y del Síndrome de Tourette 1.8 - 17.7% [20]. En 2016 fue estimado que la prevalencia de Autismo oscilaba entre 0.2-05% en todos los países y a nivel mundial 18 millones de individuos padecían de la patología[40]. En ese mismo año, el déficit de atención e hiperactividad oscilaba entre 0.5 a 2% a través de todos los países con 63 millones de casos nivel mundial, y el desorden de discapacidad intelectual oscilaba entre un 0.4 a 3% con 115 millones de personas sufriendo de esta condición [40]

Existe una comorbilidad entre los trastornos del neurodesarrollo llegando a presentarse 2 o 3 trastornos en un mismo individuo [39,41]. En un estudio noruego del año 2018 se reportó que los desórdenes de ansiedad eran la comorbilidad más común dentro los niños participantes en el estudio [20] En 2018 se mostró que el 23% de los niños con epilepsia, cursaba con desórdenes de espectro autista, 33% con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y de 30 a 50% con problemas comportamentales o emocionales secundarios a problemas de neurodesarrollo [19]. Los

trastornos del neurodesarrollo son considerados como la causa principal de morbilidad en niños, afectando la funcionalidad de esta población y generando dificultades en el relacionamiento con el entorno, el desempeño académico, social y ocupacional, aumento de costos económicos al sistema de salud [19,20]. Esta situación se agrava en mayor medida teniendo en cuenta que muchas de estas patologías son de difícil diagnóstico y tratamiento[20].

Por otra parte, existen asociaciones que proponen como un factor en el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo a la microbiota intestinal, un ecosistema de diversas familias de microorganismos que residen en el tracto intestinal [3,4,6,8,41,42]. Ha sido planteada la Hipótesis de la Microflora, la cual sugiere que exposiciones ambientales durante la edad temprana determina la composición de microorganismos presentes en el intestino[4,41]. Los cambios en la composición de la flora intestinal que han sido asociados con enfermedades o alteraciones en la microbiota reciben el nombre de Disbiosis, y han sido relacionados con compromiso de funciones cerebrales en el extremo de la vida y trastornos de neurodesarrollo[4,6,41,43,44].

La disbiosis se ha asociado con enfermedades inflamatorias e infecciones que generan efectos adversos sobre el sistema neuronal en bebés pretérmino[8,42]. Adicional, ha sido encontrado que las afecciones gastrointestinales y alergias son comunes en individuos con desórdenes en el neurodesarrollo, lo que nos indica una posible relación entre el contenido de la microbiota y el desarrollo neuronal, debido a que este tipo de enfermedades se relacionan con una pobre exposición y colonización microbiana del niño en sus primeros años de vida [8,42].

Así mismo se ha encontrado que la disbiosis tiene un rol importante en la etiopatogénesis de desórdenes emocionales y del trastorno del espectro autista (ASD)[45]; no obstante, algunos autores manifiestan, que no se ha demostrado una relación de causalidad, documentando sólo especies distintas de poblaciones microbianas entre el grupo de control y los pacientes con autismo [8].

Se ha planteado la hipótesis de que la microbiota tiene un gran impacto sobre el desarrollo neurocognitivo[35,46]. Según los estudios de Foster y colaboradores, existen familias de

microorganismos específicos, las cuales influyen directamente sobre rasgos comportamentales, además de ser capaces de disminuir comportamientos relacionados a ansiedad y depresión, y mejorar capacidades psicomotoras de los individuos inoculados con estos organismos, haciendo la aclaración de que estos resultados se obtuvieron al analizar individuos jóvenes puesto que en individuos adultos los cambios eran menores o casi nulos [12]. De igual manera, se encontró que la *Trichuris muris* es capaz de inducir estos mismos comportamientos aberrantes en individuos sanos inoculados con el germen, lo cual sugiere que podrían existir familias bacterianas involucradas en el desarrollo de ciertos comportamientos específicos [12]. Teniendo en cuenta estos cambios descritos, en cuanto a la composición de la microbiota en situaciones específicas, se le ha empezado a dar una mayor importancia a la teoría del rol de la microbiota en el desarrollo cognitivo y sus alteraciones en la salud similares a ansiedad y depresión [12,34,46].

De acuerdo a lo descrito anteriormente y a la dificultad en establecer un consenso frente a diferentes perspectivas, tipos de análisis y técnicas de estudio utilizadas para identificar la composición de la microbiota y sus efectos [34–36], se plantea la pregunta ¿Existe una asociación de las alteraciones de la Microbiota Intestinal con los trastornos en el desarrollo neuronal de la población infantil?

3. Justificación

Un periodo de gran importancia para el neurodesarrollo de un individuo es la edad pediátrica, siendo este mismo el periodo donde toma lugar el desarrollo del componente psicomotor y somático del individuo [8,12,34,42,47,48]. Es por este el motivo por el cual debe garantizarse un adecuado desarrollo en este periodo y que trascorra sin alteraciones, resaltándose aquí la necesidad de no solo intervenir en factores de riesgo sino además identificarlos[8,17,33,42,47].

Según la literatura la disbiosis de la microbiota intestinal puede ser un factor que influye en el correcto o erróneo desarrollo neuronal y ser una de las causantes de los diferentes trastornos del neurodesarrollo [8,17,30,31,32,33,42,47]. Motivo por el cual es necesario investigar sobre la asociación que existe entre las alteración de la microbiota y trastornos neurodesarrollo.

Por lo anterior la siguiente revisión se centra en este aspecto, y por medio del análisis de la información adquirida hasta el momento por diferentes autores, se busca resaltar la relevancia de las alteraciones en la microbiota. De esta manera puede ser identificado un nuevo factor de riesgo en el desarrollo de estos trastornos y asimismo al resaltar la influencia que este tiene, se puede identificar y desarrollar nuevas medidas de prevención, nuevas áreas de tratamiento para los trastornos del neurodesarrollo e incluso evidenciar la necesidad de realizar investigación en el este campo.

4. Marco teórico

4.1. *Microbiota Intestinal:*

En el cuerpo humano se pueden encontrar diversas poblaciones de microorganismos en mucosas, piel, intestino entre otros, las cuales reciben el nombre de microbiota. La microbiota se entiende como un conjunto o comunidad de microorganismos asociados a un hábitat o huésped específico [1,2]. La microbiota intestinal se define como un ecosistema de microorganismos dentro del intestino compuesto por bacterias, virus, protozoos, hongos, y su material genético [3,4]. En un individuo sano la microbiota intestinal se compone de una población de alrededor de 10^{14} microorganismos y usualmente se compone de 1150 especies bacterianas, que difieren en cada individuo, de acuerdo a algunas determinantes como tipo de parto, edad gestacional, lactancia materna, nutrición, exposición a estrés, medicamentos y otros [4–6].

En los últimos años se ha destacado la comunidad de microbiota intestinal, la cual se compone de trillones de microbios que forman la más grande biomasa microbiana del cuerpo, por su asociación con diferentes funciones del cuerpo humano y la influencia de esta, en la patogénesis de ciertas enfermedades [1,7].

4.1.1. *Origen de la Microbiota Intestinal:*

Inicialmente el origen de la microbiota fue atribuido a la primera colonización de las bacterias provenientes de la madre durante el proceso de parto, siendo el método de parto un factor influyente en el establecimiento del tipo de familias de bacterias que residirán en el tracto gastrointestinal [1–3]. De forma que si se realiza una cesárea, se pueden encontrar microorganismos residentes propios de la microbiota de la piel destacándose el *Staphylococcus*, mientras que en un parto vaginal sería colonizado por la flora encontrada en el canal vaginal materno como *Lactobacillus Spp* y *Bifidobacterium spp* [1–3].

Sin embargo, evidencia controversial ha descrito que la primera colonización se da en el útero antes del nacimiento, en una transferencia vertical, por la presencia de microorganismos en la placenta, líquido amniótico y en el cordón umbilical [3,8,9]. Este descubrimiento respecto a que el ecosistema intrauterino no es estéril ha llevado a la hipótesis de que el feto al ingerir el líquido amniótico permite la introducción de bacterias al tracto gastrointestinal y que los metabolitos secundarios producidos por la microbiota intestinal materna pueden influir en el desarrollo cerebral del producto de concepción. [3,8,10]. Sin embargo, a pesar de la exposición in útero, la mayoría de los agentes microbianos se obtiene post parto[3].

4.1.2. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota:

En términos generales podemos decir que la colonización del individuo ocurre en el momento del nacimiento e incluso podría darse antes de este, también que se da de manera variada con contribución de la microbiota materna por medio de contacto con el canal de parto, la piel o con cepas transmitidas de manera oral o fecal, aunque también se puede ver involucrada la colonización oportunista por parte de la microbiota de otros individuos en la proximidad y del mismo ambiente en el que desarrolla sus actividades[11]. Sin embargo, esto no quiere decir que todos los organismos adquiridos en estos medios logren colonizar exitosamente al individuo, dependiendo de la familia y sus características específicas pueden lograr el objetivo o fracasar en la colonización. Estos dos factores provocan una composición muy variable de la microbiota del infante, esta variación disminuye cerca del cuarto mes de vida cuando la microbiota del infante tiene la mayor similitud a la de la madre [11].

En cuanto a lo anterior, se ha encontrado que las mayores fuentes de colonización o factores determinantes de la misma son la flora de la mucosa vaginal y la piel de la madre, siendo el primero el de mayor importancia, ya que se ha visto que en los infantes nacidos por cesárea el desarrollo de la microbiota intestinal se ve retrasado y con una diversidad de la microbiota menor, a comparación en los nacidos por parto vaginal [11].

Otros factores importantes en el desarrollo de la microbiota incluyen la edad gestacional al momento del parto y la alimentación postnatal [11]. En cuanto a la primera, se ha encontrado que los infantes pretérmino están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones como enterocolitis necrotizante, esto se debe a que estos infantes poseen intestinos poco desarrollados, lo que produce un ambiente poco favorable para la correcta colonización por microorganismos con llevando a disbiosis [11].

Se ha determinado la alimentación postnatal como un factor importante en este proceso de colonización, por lo cual se recalca la importancia de la lactancia materna, ya que interviene en el desarrollo del infante, el desarrollo del sistema inmunitario y del somático y una buena colonización de la microbiota, debido a que contiene prebióticos, oligosacáridos y anticuerpos, que modulan selectivamente la abundancia bacteriana, además de que la leche materna no es estéril, conteniendo en si una microbiota que incluye más de 600 especies entre ellas *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y *Lactobacillus*. [3]

Además se ha encontrado que los Oligosacáridos dentro de la leche materna hacen la función de prebiótico que estimula el crecimiento de manera selectiva de *Bifidobacterias*, género de bacterias asociado a la protección de la mucosa y el aumento en la síntesis de inmunoglobulina A[3]

Todo esto contribuye al correcto desarrollo de la microbiota intestinal del infante, por el contrario, los niños alimentados exclusivamente con fórmula desarrollan una diversidad alterada de la microbiota[3,11]. Igualmente se ha encontrado, que los infantes alimentados con leche materna natural comparados con los alimentados con leche de fórmula, difieren en las cepas de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal, el primero caracterizándose por organismos aeróbicos y el segundo por anaerobios [3].

Por otra parte, la edad, la ubicación geográfica y la dieta del huésped han sido descritos como otros factores influyentes en la composición de la microbiota [3]. La ubicación juega un papel en la diversidad de esta, encontrándose que todas las poblaciones exhiben en los primeros tres años de vida

una microbiota con rasgos similares, pero a medida que el huésped crece, asimismo lo hace la diversidad de los agentes microbianos residentes, teniendo un incremento o disminución en la concentración de algunas especies, lo cual afecta su dominancia [3]. La dieta ha sido descrita como el principal factor determinante en el desarrollo de la composición de la microbiota intestinal, atribuyéndose a una dieta compleja y con variedad de alimentos una mayor diversidad de especies bacterias, además de representar una de las forma más significativas de generar cambios en la microbiota [3].

Existen algunos factores adicionales no siempre presentes en todos los individuos, que pueden alterar la composición y desarrollo de la microbiota como el uso de antibióticos, debido a que su uso en especial a repetición y de amplio espectro a través de una modulación negativa, al exterminar la fauna natural del individuo, favorecen la colonización por agentes patógenos, riesgo que incluso existe aunque la terapia sea dirigida a un patógeno específico[12]. Otro factor es la convivencia del infante con mascotas y otros infantes (hermanos o compañeros), se ha encontrado que entre más temprana sea la exposición, más diversa y rica será la composición de la microbiota y entre mayor sea la exposición mejor será el desarrollo de la microbiota del infante, ya que se cree que a partir de esto, el infante desarrollará una microbiota más saludable[11]; además se considera que existe una relación entre las zonas urbanas y rurales en cuanto al desarrollo de la microbiota, sin embargo aún debe estudiarse el efecto real sobre estos ambientes [11].

Finalmente, se considera que existe la posibilidad que se altere la microbiota de un infante por comorbilidades, tanto por posibles hospitalizaciones que lo expongan a diferentes patógenos capaces de colonizar, como traumas que causen translocación de microorganismos, las terapias asociadas a estas comorbilidades también pueden jugar un papel en esto, sin embargo este tema permanece poco estudiado y por lo mismo poco comprendido en su fisiopatología [11].

4.2. Relación entre el cuerpo humano y microbiota:

Teniendo claro los determinantes de la colonización por parte de la microbiota, debemos analizar el porqué de su aparición dentro del organismo humano y su capacidad de ayuda al mismo. Se sabe que esta relación lleva siglos refinándose y que hoy en día cumple un rol más importante del que alguna vez se creyó, esto se debe a que en los últimos años se ha descubierto la influencia que poseen estos organismos sobre el cuerpo humano, la microbiota está involucrada en el entrenamiento y modulación del sistema inmune, ayuda con la digestión de ciertos materiales, produce vitamina K (y E en menor medida) y dificulta la colonización del organismo por parte de agentes patógenos externos[13].

Esto es lo que se conoce históricamente acerca de la microbiota, sin embargo en los últimos años se ha descubierto que poseen un rol aún mayor, se ha visto que estos organismos están involucrados tanto en la salud como en el desarrollo de diferentes patologías tanto somáticas como mentales [13,14]. Se ha relacionado las variaciones en la microbiota con patologías como la obesidad o las enfermedades inflamatorias tanto gastrointestinales (desde intolerancia a la lactosa hasta síndrome de colon irritable) como sistémicas (enfermedades cardiometabólicas) [13,14].

También se ha relacionado la microbiota a enfermedades derivadas de insuficiente inmunomodulación, como el asma u otras enfermedades alérgicas, esto nos demuestra el rol en el desarrollo inmunitario de estos organismos, mientras que la asociación de los mismos con patologías como el autismo o la ansiedad nos demuestran su importancia en el desarrollo neuronal y el buen funcionamiento de las características conductuales del individuo [11,13]. Todo esto nos demuestra que el ser humano ha conseguido un importante aliado al proveer de protección y alimento seguro a todas estas especies de microorganismos, los cuales originalmente se creía que solo existían como huéspedes por conveniencia pero que hoy se sabe que nos ayudan tanto, o incluso más, como nosotros a ellos.

4.3. Eje Cerebro -Microbiota – Intestino:

Se ha descrito una interacción bidireccional entre el tracto gastrointestinal, la microbiota y el cerebro, esta interacción recibe el nombre de “*Gut microbiota /brain axis*”[15]. Aunque no se ha establecido de forma clara los mecanismos por los cuales estos tres elementos se relacionan entre sí para crear esta conexión, se ha descrito que la microbiota ejerce su efecto sobre el cerebro, por medio del sistema nervioso entérico, el sistema metabólico, el sistema neuroendocrino e inmune, además de las vías neuroanatómicas existentes entre el cerebro y tracto gastrointestinal [[15]. Cabe mencionar que en los estudios de esta interacción se ha hecho un mayor enfoque en los agentes microbianos ya que estos pueden ser alterados intencionalmente y se comportan como una variable independiente [15].

Existen dos vías neuroanatómicas por las cuales se da la interacción entre el cerebro y tracto gastrointestinal, que cuentan con cuatro niveles de organización para controlar sus funciones. La primera vía está compuesta por el sistema nervioso autónomo y el nervio vago en la columna vertebral y, la segunda es una interacción entre estos dos elementos con el sistema nervioso entérico a nivel del tracto gastrointestinal [15]. Estas interacciones se dan por medio de la producción de metabolitos y moléculas neuroactivas como serotonina, dopamina, ácido butírico, ácidos de cadena corta (SCFAS), amoniaco y ácido láctico por parte de las bacterias residentes del intestino, estas moléculas son reconocidas por las células del cuerpo y por medio de esta interacción se produce la respuesta neuronal [15]. De igual manera, el sistema nervioso central puede ejercer su influencia sobre la microbiota entérica indirectamente por medio de moléculas señalizadoras que alteran el ecosistema o ambiente del tracto gastrointestinal, como serotonina, GABA y catecolaminas, etc. [15]. Respecto a esta última, a través de estudios in vitro se ha observado que el nivel luminal de catecolaminas puede estimular actividades proliferativas de patógenos entéricos [15].

Se ha encontrado evidencia que relaciona el *Gut microbiota/Brain Axis*, con desarrollo y patogénesis de desórdenes cerebrales como autismo y Parkinson, además de alteraciones

gastrointestinales como el síndrome de colon irritable[10,15]. Este último se ha relacionado con el desarrollo del comportamiento y desarrollo cognitivo [15]

4.4. Disbiosis:

“La Disbiosis ha sido definida como un cambio en la composición de agentes microbianos asociado a estados de enfermedad, efectos deletéreos en la salud del huésped o una alteración en homeostasis entre huésped y flora” [9]. Estas alteraciones en la composición pueden tomar forma como una reducción en la diversidad de especies microbianas, el amplio reemplazo a una flora patológica o expansión de flora microbiana que promueven un desbalance y desarrollo de patologías [9,16].

4.5. Trastornos del desarrollo neuronal:

Son definidos como un grupo de enfermedades heterogéneas que ocurren durante el periodo de desarrollo neuronal de un individuo, caracterizados por un déficit en el desarrollo del sistema nervioso [17–19]. Este déficit está dado por síntomas de aparición a edad temprana (infancia o antes de la pubertad) que generan una serie de alteraciones en la funcionalidad del individuo a nivel personal, laboral, social y académico [17,18]. Estas han sido descritas como un espectro, más que como entidades individuales, ya que comparten características en cuanto a su neuropatología, sintomatología y genética [20].

Entre estos trastornos del neurodesarrollo están incluidos: autismo, retardo mental, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), deficiencias visuales y auditivas, desórdenes en el comportamiento, problemas de aprendizaje y de comunicación, entre otros [18].

4.6. Trastornos Específicos:

4.6.1. Autismo y Trastornos del Espectro Autista (ASD):

Son un grupo de trastornos del neurodesarrollo que comprenden el desorden autista, el síndrome

de Asperger y el desorden desintegrativo de la infancia [21]. Estos se ubican dentro del mismo espectro, ya que comparten una misma base neurobiológica dada por alteraciones en la sinaptogénesis [22]. Se caracterizan en primer lugar por un déficit presente en la comunicación e interacción social asociada a disminución en la cognición social, la reciprocidad social-emocional, el déficit en la comunicación no verbal y la comprensión y el fallo en el desarrollo del lenguaje y en segundo lugar por la persistencia de conductas estereotipadas [17,21,22].

4.6.2. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD)

Es un trastorno del neurodesarrollo de manifestación temprana con una prevalencia reportada de 5.3% a nivel mundial [23]. Es caracterizado de acuerdo DSM - V por “un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad - impulsividad que interfiere con el funcionamiento y desarrollo” mantenido por al menos seis meses. [17,24].

4.6.3. Síndrome de Tourette:

Es un desorden del neurodesarrollo común, llegando a presentar hasta en el 1% de la población, el cual se caracteriza por la presencia de múltiples tics motores y vocales que tienen un inicio en la infancia y en ocasiones pueden causar dolor físico, aislamiento social, alteraciones emocionales y tienden a presentar un riesgo alto de presentar bajo rendimiento [25].

4.6.4. Desorden de ansiedad generalizada:

Es uno de los desórdenes mentales más comunes, 20% de la población adulta se ve afectada por desórdenes de ansiedad cada año [26]. El desorden de ansiedad generalizada se caracteriza por preocupaciones persistentes, excesivas y poco realistas acerca de eventos de la vida cotidiana, estas preocupaciones producen en el paciente miedo y un sentimiento constante de abrumamiento [26]. Estas preocupaciones pueden ser multifocales incluyendo estado financiero, familia, salud y el futuro,

son excesivas, difíciles de controlar y comúnmente se acompañan de una variedad de síntomas psiquiátricos y físicos no específicos [26].

4.6.5. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC):

Es un trastorno comúnmente incapacitante que se caracteriza por la aparición de ideas intrusivas denominadas ideas obsesivas que producen un sentimiento de discomfort, acompañado una compulsiones o rituales, usualmente excesivos o ilógicos, con el fin de reducir la ansiedad producida por estas ideas intrusivas estos rituales surgen de la necesidad del paciente de compensar por los sentimientos ego-distónicos de las ideas obsesivas, sin embargo pueden producir un declive significativo en la función del paciente [27].

4.6.6. Trastorno de estrés post traumático (PTSD):

Es un síndrome resultante de una exposición a muerte, lesión grave o violencia sexual real o amenaza de las mismas. Es común encontrar esta patología tras un evento traumático y es una de las mayores preocupaciones en cuanto a la salud, comorbilidades, incapacidad funcional, lesión severa o violencia sexual [28,29]. En el PTSD se puede encontrar sintomatología como reexperimentación del evento traumático constante, ideas intrusivas, pesadillas, “flashbacks”, disociación, y respuesta emocional y psicológica negativa al ser expuestos o recordar el evento traumático [28,29]. Esto lleva a una disfunción importante de la persona a nivel social, laboral, y en otras áreas del funcionamiento, sin embargo esto puede superponerse con síntomas de desorden de estrés agudo por lo que estos síntomas deben tener más de un mes de duración para ser clasificados como PTSD [28,29].

4.7. Situación actual y vacíos teóricos de relación microbiota - neurodesarrollo

Se ha descrito evidencia en la literatura científica de alteraciones de la microbiota intestinal en individuos con trastornos del neurodesarrollo y la relación entre ambas, encontrado hallazgo como mayor o menor presencia de una colonia de bacterias en la microflora intestinal , o que la microbiota

sea colonizada por microorganismo patógenos[30–33]. Así mismo, se llegado a postular mecanismos, mediante los cuales la microbiota puede verse involucrada en la patogénesis, a través del estudio de qué metabolitos y toxina producen las bacterias y su efecto sobre el organismo [30–33]. Sin embargo, la evidencia en cuanto a la asociación de la microbiota con trastornos del neurodesarrollo es inconsciente [30–33]

No se ha logrado llegar a un consenso sobre la implicación de la microbiota en el desarrollo neuronal, debido a las diferentes perspectivas, tipos de análisis y técnicas de estudio utilizadas [34–36]. Por esto, se requiere de un mayor estudio de estas características para lograr entender el verdadero rol de estos organismos sobre el comportamiento humano, haciendo necesario realizar una revisión de la literatura disponible, con el objetivo de analizar los hallazgos hasta el momento e intentar dar sentido a la información disponible y de esta manera acercarnos más a responder la pregunta de cómo la microbiota puede intervenir en el desarrollo neuronal de un individuo.

5. Objetivos

5.1. *Objetivo General:*

Determinar la asociación de la microbiota intestinal con los trastornos del desarrollo neuronal en la población infantil.

5.2. *Objetivos Específicos:*

- 5.2.1. Identificar los trastornos del desarrollo neuronal relacionados con la microbiota intestinal
- 5.2.2. Describir los posibles mecanismos por los cuales estas alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de los trastornos del neurodesarrollo identificados.

6. Metodología

6.1. Tipo de Estudio:

La presente investigación se realizó a través de una revisión narrativa con elementos de revisión sistemática.

6.2. Pregunta de Investigación:

¿Existe una asociación de las alteraciones de la Microbiota Intestinal con los trastornos en el desarrollo neuronal de la población infantil?

6.3. PPC:

- *Población:* Población infantil
- *Concepto:* Microbiota intestinal
- *Contexto:* Trastornos del desarrollo neuronal

6.4. Bases de datos y Normalización de términos

6.4.1. Bases de Datos

- PubMed
- Embase

Tabla 1. Normalización de Términos en PubMed

Términos	MeSH
Gastrointestinal Microbiome	Gastrointestinal Microbiome. Microbiome, Gastrointestinal. Gut Microbiome. Microbiome, Gut. Gut Microbiota. Gastrointestinal Microbiota
Child Development	Development, Child. Infant Development. Development, Infant

Términos	MeSH
Neurodevelopmental Disorders	Disorder, Neurodevelopmental. Disorders, Neurodevelopmental. Neurodevelopmental Disorder. Mental Disorders Diagnosed in Childhood. Disorders Usually Diagnosed in Infancy, Childhood or Adolescence. Child Mental Disorders. Child Mental Disorder. Disorder, Child Mental. Disorders, Child Mental. Mental Disorder, Child

Fuente: Elaboración propia, a partir de la revisión documental

Tabla 2. Normalización de Términos en Embase:

Términos	Emtree
Neurodevelopmental Disorder	Mental disease; abnormal mental state; disease, mental; diseased mental state; disorder, mental; disordered mental state; disturbed mental state; illness, mental; insanity; mental abnormality; mental change; mental confusion; mental defect; mental disorder; mental disorders; mental disorders diagnosed in childhood; mental disturbance; mental illness; mental insufficiency; mental symptom; mentally ill; neurodevelopmental disorder; neurodevelopmental disorders; neuropsychiatric disease; neuropsychiatric diseases; neuropsychiatric disorder; neuropsychiatric disorders; psychiatric disease; psychiatric disorder; psychiatric illness; psychiatric symptom; psychic disease; psychic disorder; psychic disturbance; psychologic disorder; psychologic disturbance; psychological disorder; psychological disturbance; psychopathology
Gastrointestinal Microbiome	Alimentary canal flora; alimentary tract flora; bowel flora; bowel microbiota; digestive canal flora; digestive tract flora enteric flora; enteric microbiota; flora, intestine; gastro intestinal flora; gastrointestinal canal flora; gastrointestinal flora; gastrointestinal microbiome; gastrointestinal microbiota; gastrointestinal tract flora; gastrointestinal flora; gastrointestinal tract flora; gut bacteria; gut microbiota; intestinal bacteria; intestinal bacterial flora; intestinal bacterium; intestinal canal flora; intestinal flora; intestinal microbe; intestinal microbes; intestinal microbiota; intestinal microflora; intestinal microorganism; intestinal tract flora; intestine bacteria; intestine bacteria change; intestine bacterial flora; intestine bacterium; intestine microbial flora intestine microflora
Child	Child, children

Fuente: Elaboración propia, a partir de la revisión documental

6.5. Algoritmo de Búsqueda Avanzada:

6.5.1. Algoritmo de Búsqueda 1 en Pubmed:

- (((Gastrointestinal Microbiome) OR (Microbiome, Gastrointestinal)) OR (Gut Microbiome)) OR (Microbiome, Gut)) OR (Gut Microbiota)) OR (Gastrointestinal Microbiota) AND (((((((Disorder, Neurodevelopmental) OR (Disorders, Neurodevelopmental)) OR (Neurodevelopmental Disorder)) OR (Mental Disorders Diagnosed in Childhood)) OR (child Mental Disorders)) OR (Child Mental Disorder)) OR (Disorder, Child Mental)) OR (Disorders, Child Mental)) OR (Mental Disorder, Child))", "Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2001 - 2021", ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("microbiome"[All Fields] AND "gastrointestinal"[All Fields]) OR "microbiome gastrointestinal"[All Fields]) OR ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("gut"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gut microbiome"[All Fields]) OR ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("microbiome"[All Fields] AND "gut"[All Fields]) OR "microbiome gut"[All Fields]) OR ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("gut"[All Fields] AND

""microbiota""[All Fields]) OR ""gut microbiota""[All Fields]) OR (""gastrointestinal microbiome""[MeSH Terms] OR (""gastrointestinal""[All Fields] AND ""microbiome""[All Fields]) OR ""gastrointestinal microbiome""[All Fields] OR (""gastrointestinal""[All Fields] AND ""microbiota""[All Fields]) OR ""gastrointestinal microbiota""[All Fields])) AND (""neurodevelopmental disorders""[MeSH Terms] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorders""[All Fields] OR (""disorder""[All Fields] AND ""neurodevelopmental""[All Fields]) OR ""disorder neurodevelopmental""[All Fields] OR (""neurodevelopmental disorders""[MeSH Terms] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorders""[All Fields] OR (""disorders""[All Fields] AND ""neurodevelopmental""[All Fields]) OR ""disorders neurodevelopmental""[All Fields]) OR (""neurodevelopmental disorders""[MeSH Terms] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorders""[All Fields] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorder""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorder""[All Fields]) OR (""neurodevelopmental disorders""[MeSH Terms] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorders""[All Fields] OR (""mental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields] AND ""diagnosed""[All Fields] AND ""childhood""[All Fields]) OR ""mental disorders diagnosed in childhood""[All Fields]) OR (""neurodevelopmental disorders""[MeSH Terms] OR (""neurodevelopmental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""neurodevelopmental disorders""[All Fields] OR (""child""[All Fields] AND ""mental""[All Fields] AND ""disorders""[All Fields]) OR ""child mental disorders""[All Fields]) OR (""neurodevelopmental

disorders"[MeSH Terms] OR ("neurodevelopmental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "neurodevelopmental disorders"[All Fields] OR ("child"[All Fields] AND "mental"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "child mental disorder"[All Fields]) OR ("neurodevelopmental disorders"[MeSH Terms] OR ("neurodevelopmental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "neurodevelopmental disorders"[All Fields] OR ("disorder"[All Fields] AND "child"[All Fields] AND "mental"[All Fields])) OR ("neurodevelopmental disorders"[MeSH Terms] OR ("neurodevelopmental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "neurodevelopmental disorders"[All Fields] OR ("disorders"[All Fields] AND "child"[All Fields] AND "mental"[All Fields]) OR "disorders child mental"[All Fields]) OR ("neurodevelopmental disorders"[MeSH Terms] OR ("neurodevelopmental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "neurodevelopmental disorders"[All Fields] OR ("mental"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "child"[All Fields]) OR "mental disorder child"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2001:2021[pdat]))",34,16:22:48

6.5.2. Algoritmo de Búsqueda 1 en Embase:

- ('intestine flora'/exp OR 'intestine flora') AND ('neurodevelopmental disorder'/exp OR 'neurodevelopmental disorder') AND ('children'/exp OR 'children') AND ([systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [animals]/lim AND [2001-2021]/py

6.6. Criterios de Elegibilidad:

6.6.1. Criterios de Inclusión:

- Estudios donde sea descrito el número de microorganismos y/o el tipo de colonias microbianas encontradas en niños con trastornos del neurodesarrollo.
- Estudios que describen los mecanismo o posibles mecanismos por los cuales la disbiosis se relaciona con trastornos del neurodesarrollo
- Estudios que tenga como población objeto a población infantil con trastornos en el neurodesarrollo.

6.6.2. Criterios de Exclusión:

- Estudios donde se realiza intervenciones terapéuticas con probióticos, trasplante fecal o nutricionales
- Estudios donde se relacionan alteraciones o disbiosis de la microbiota a patologías que no sean parte de trastornos del neurodesarrollo.
- Estudios donde la microbiota haya sido alterada por la administración de antibióticos.

6.7. Parámetros de Búsqueda Filtros:

- *Tipo de Estudio:* Revisión sistemática, Metaanálisis, ensayo aleatorio controlado.
Estudios observacionales
- *Contexto específico:* Estudios realizados en humanos
- *Idioma:* Inglés
- *Periodo de tiempo:* Publicaciones desde 2001 hasta 2021

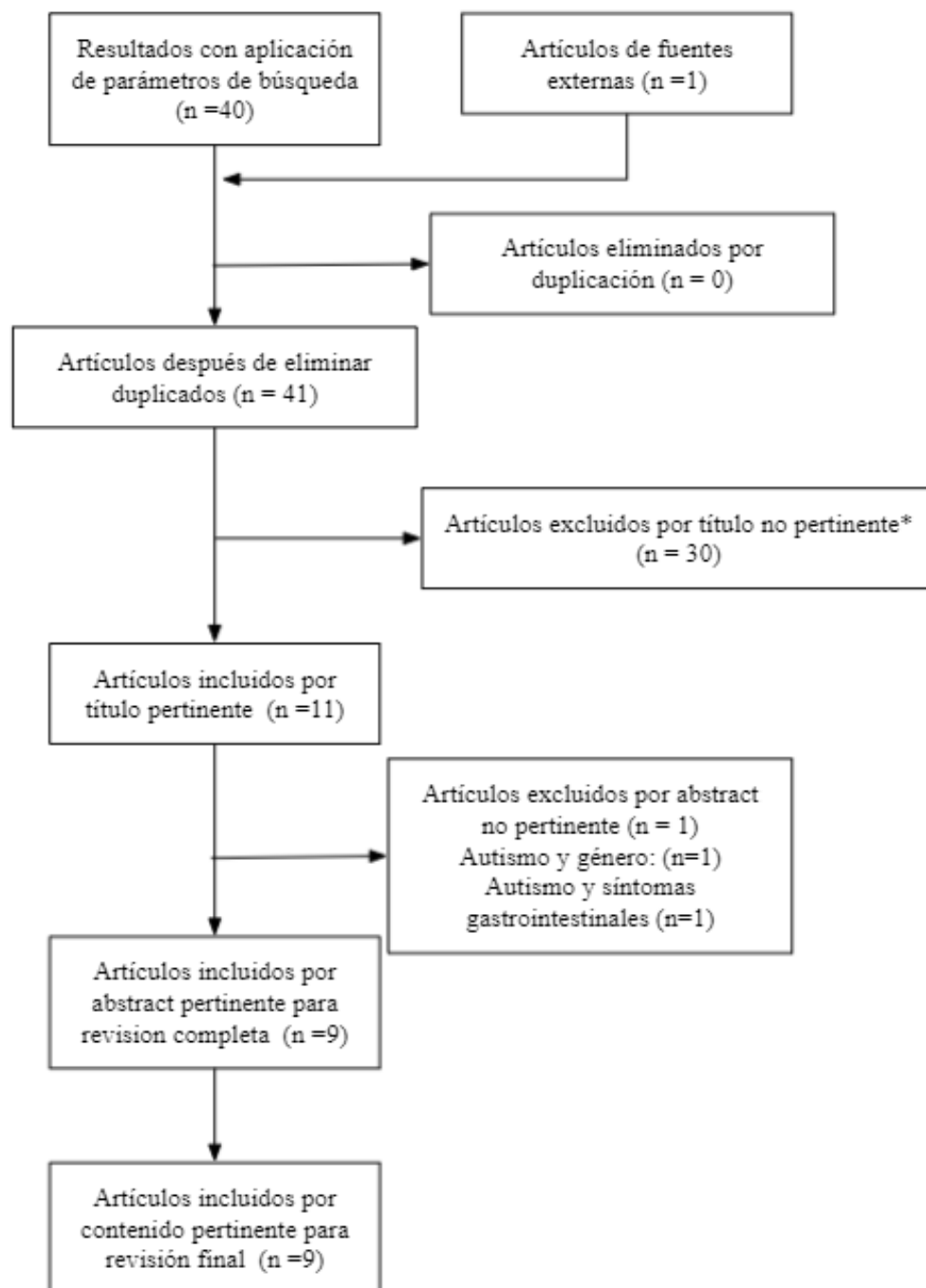
6.8. Descripción de Artículos obtenidos

- Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 1 en Pubmed: 34 estudios

- Número de estudios escogidos: 7 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 4, 6, 8, 23, 24, 26, 28.
- Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 1 en Embase: 6 estudios
 - Número de estudios escogidos: 1 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 3.

6.9. Diagrama de flujo - Selección de estudios:

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.



*Artículos excluidos por título no pertinente: Intervenciones terapéuticas (n=22), Trastornos psiquiátricos (n= 2), Asociado a otra patología (n =3), Metabolitos en orina (n=1), Disfunción mitocondrial: (n=1), Microbiota y sistema inmune (n=1)

Fuente: Elaboración propia, a partir de la revisión documental

7. Resultados

Para la presente revisión narrativa con elementos de revisión sistemática fueron escogidos 9 artículos publicados entre 2019-2021, cumplieron con los criterios de inclusión. Respecto al tipo de estudios, 7 corresponden a revisiones sistemáticas de casos y controles y 2 a metanálisis de casos y controles. La población objeto de estos artículos, fueron pacientes pediátricos con trastornos en el desarrollo neural: 6 de ellos población infantil con *Trastornos del Espectro Autista* (ASD), y 3 población infantil con trastornos del espectro autista y *Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad* (ADHD). Esta población proviene de 14 países: Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Italia, Japón, China, India, España, Eslovaquia, Polonia, Turquía, Corea, Holanda, Alemania.

7.1. *Trastornos del Neurodesarrollo relacionados con alteraciones en la Microbiota*

Los estudios analizados describen una relación existente entre la microbiota y las enfermedades del neurodesarrollo, que radica en la disbiosis de la microbiota intestinal encontrada en esta población [49–57]. El estado de disbiosis de la microbiota, mediante distintos mecanismo, induce a la producción de metabolitos, toxinas y sustancias inflamatorias, que contribuyen a generar un estado proinflamatorio junto a la alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal y hematoencefálica, lo cual pueden tener un rol en la patogénesis de estos trastornos [53].

En particular, los estudios destacan una relación con dos trastornos del neurodesarrollo: el *Trastornos del Espectro Autista* (ASD) y el *Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad* (ADHD) [49–57], que fue establecida por medio del análisis de la composición de la microbiota en la población pediátrica que cursaba con alguno de estos trastorno del neurodesarrollo, frente al grupo de control, teniendo en cuenta: el tipo de colonias bacterianas presentes en el intestino, los phylum bacterianos y los géneros bacterianos [49–57]. Cabe mencionar que el aumento o disminución de las colonias no fue reportado de manera cuantitativa en 7 de los 9 artículos [49–57].

En 5 de los estudios revisado, se describe un aumento en la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* en los niños con ASD en comparación con el grupo control, dada por una mayor abundancia relativa de *Bacteroidetes* (hallazgo reportado en 4 estudios) y una ligeramente menor abundancia media del *phylum Firmicutes* (hallazgo reportado en tres estudios) [50,51,55–57]. En un estudio se reporta la diferencia media estandarizada (SMDs), “definida como diferencia entre la media del grupo de ASD y la media del grupo control” respecto a la abundancia de las colonias bacterianas [50]. El SMDs de *Bacteroidetes* fue 0.224 (Mayor abundancia de magnitud baja) y -0.484 para *Firmicutes* (Menor abundancia media de magnitud baja), denotando un aumento en la abundancia de *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes* [50].

Por otra parte, en un estudio el aumento de esta relación es resultado de un aumento significativo en *Firmicutes* y/o un descenso de *Bacteroidetes* [57]. En dos estudios la relación se encuentra alterada, sin embargo, se tiene hallazgos heterogéneos en cuanto a su disminución o aumento [49,54].

Es importante mencionar que referente al género *Firmicutes*, fue encontrado con una mayor abundancia de 13.42% en un estudio, a diferencia de los estudios previamente mencionados y, se reportó asociación de *Firmicutes/Asteroplasma* con ASD y ASD acompañado de desórdenes funcionales gastrointestinales (FGID) [50,51,55,56].

7.1.1.1. Colonias Aumentadas en la Microbiota del Trastorno del Espectro Autista:

Los estudios reportan una mayor abundancia de las familias *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* *Veillonellaceae*, *Mogibateraceae*, y un aumento de forma significativa en las familias *Enterococcaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Peptostreptococcaceae*, y presuntamente *Enterobacteriaceae*[50–52,55,56].

Dentro de los Phylum reportados con una mayor abundancia se encontraron *Phascolarctobacterium* y *Tenericutes*[56]. Se reporta *Phascolarctobacterium* con un valor de 0.13% en niños con ASD, frente a un 0.01% en el grupo control y *Tenericutes* con un aumento en su abundancia de 0.06% en niños

con ASD, frente a la ausencia de este phylum en grupos control. Por otra parte, en un estudio se reporta que los *phylum* predominantes en el tracto intestinal del ASD son *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Acinetobacter*[49].

En cuanto a los géneros, los estudios reportaron un aumento en la abundancia de: *Parabacteroides*, *Actinomyces*, *Desulfovibrio*, *Oscillospira*, *Barnesiella*, *Anaerotruncus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Megasphaera*, *Mitsuokella*, *Megamonas*, *Clostridium*, y un aumento significativo en la abundancia relativa de *Porphyromonas*, *Sarcina*, *Anaerofilum*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Collinsella*, *Peptostreptococcus*, *Ralstonia*, *Candida* [49–52,54,56,57]. Se reporta el aumento en *Parabacteroides* con un nivel de 0.32% en la población con ASD, frente a un 0.04% del grupo control, y valores de *Clostridium* de 0.74% en ASD, comparado con 0.16% del grupo control y un SMD = 0.016 D+14% de mayor abundancia media de baja magnitud [50,56].

Las especies reportadas con un aumento en su abundancia fueron *Clostridium lituseburense*, *Clostridium aldenense*, *Lachnoclostridium bolteae*, *Lachnoclostridium hathewayi* y *Flavonifractor plautii*, y de forma significativa *Bilophila wadsworthia* y *Flavonifractor plautii*[51,52].

7.1.1.2. Colonias disminuidas en la Microbiota del Trastorno del Espectro Autista

Las siguientes familias, fueron reportadas con una disminución en su abundancia relativa: *Prevotellaceae* y *Streptococcaceae*, y una disminución significativa en las familias *Gemellaceae*, *Rikenellaceae* y *Actinomycetaceae*[49–52,54,55,57]. De otra parte, se reportó una asociación de la familia *prevotellaceae* con ASD y ASD + FGID [51]. A su vez, fue reportado un decremento en la abundancia relativa de los phylum *Fusobacteria*[52].

Se encontró una disminución en la abundancia relativa de los siguientes géneros: *Dialister*, *Veillonella*, *Blautia*, *Streptococcus*, *Cyanobacteria*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, *Turicibacter*, y una disminución significativa de la abundancia relativa de *Lactococcus*, *Bilophila*, *Eggerthella*, *Peptoniphilus*, *Parvimonas*, *Bulleida*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Butyrivibrio*, *Eubacterium*,

Alistipes, *Subdoligranulum*, *Devosia* y de un presunto *Staphylococcus* y *Streptococcus* [50–52,54–57]. A su vez, fue encontrado el género *Coprococcus* con un nivel de 0.11% en niños con ASD, frente a 0.24% en el grupo control y *Lachnospira* con un SMDs de -0.294 indicando una menor abundancia media de magnitud baja, y *Streptococo* con SMDs de -0.999 representando una menor abundancia media de magnitud alta [50,56].

La especie *Blautia Luti* se encontró con una disminución de la abundancia relativa, mientras que se observó una disminución de la abundancia significativa en *Bacteroides vulgatus*, *Escherichia coli*, *Prevotella copri* y *Haemophilus parainfluenzae*[51,52].

7.1.1.3. Colonias con hallazgos opuestos en la microbiota del Trastorno del espectro autista:

Un estudio reportó una disminución de la familia *Erysipelotrichaceae*, mientras otro reportó un aumento en la misma [51,52]. La familia *Ruminococcaceae* fue reportada con aumento en su abundancia en un estudio y descenso en otro estudio [51,52]. 5 estudios reportaron un aumento global del phylum *Proteobacteria*, de los cuales, en uno de ellos se observó una abundancia relativa de 0.09% en ASD comparado con el grupo control, en otro, SMDs de -0.053, indicando menor abundancia media con magnitud media, y un tercero reportó un aumento significativo[49,50,52,54,56,57]. En tanto que se reporta una asociación de los siguientes géneros en phyla de *Proteobacterias*: *Thalassospira* con ASD y ASD + FGID, *Burkholderia* con ASD + FGID *Comamonadaceae* con ASD y ASD + FGID [51].

El phylum *Actinobacteria* se encuentra disminuido de forma estadísticamente significativa en el grupo con ASD en tres estudios, con un SMDs de -0.317 de menor abundancia media con magnitud media, contrario a un aumento evidenciado en otro estudio, donde es el género más abundante en la microbiota de esta población [50–52,54,56,57]. El género *Mobiluncus* perteneciente al phylum *Actinobacteria* se asoció con ASD, ASD + FGID[51]. El phylum *Verrucomicrobia* fue reportado con un decremento en tres estudios, mientras que el artículo de Jurek y colaboradores, describe un

aumento en uno de los estudios y una disminución del mismo, en otro de los estudios revisados [52,55–57].

El género *Bacteroides* exhibe un aumento en 5 estudios; reportando en uno de ellos, un nivel de 9.04% en ASD frente a un 4.69% en el grupo control, otro muestra una SMDs de 0.231, indicando mayor abundancia media de baja magnitud, otro estudio observó una disminución de este género y otro más, reporta hallazgo opuestos dentro del mismo [49,51,52,54,56,57]. Por otra parte, en el estudio de Lacorte y colaboradores, se reporta que el género *Bacteroides* es más abundante tanto en niños con ASD, como en grupo control[51].

Dentro de los resultados registrados en el artículo de Zafar y colaboradores, se encontró una menor abundancia del género *Prevotella* en tres de los estudios revisados, reportando un SMDs de -0.660, que indica menor abundancia media con magnitud baja, y un aumento de la abundancia en otros dos estudios[49], mientras que otro estudio reporta disminución de la abundancia media insignificante de magnitud alta [50]. En cuatro estudios fue reportado un decremento en la abundancia del género *Bifidobacterium*, siendo en uno de ellos un decremento significativo; en otro, se observa valores 0.46% en ASD frente a 0.89% del grupo control, en otro estudio evidencia una SMDs -1.05 de menor abundancia media con magnitud alta, y un estudio más, reporta aumento [50,51,54,56,57]. Fue reportado en dos estudios hallazgos opuestos referente a este género [49,55].

En cuanto género *Lactobacillus*, en cinco estudios se reporta un incremento en su abundancia, encontrándose en uno de ellos SMDs de 0.053 que indica mayor abundancia media con baja magnitud. Mientras fue descrito una disminución en dos estudios, siendo esta estadísticamente significativa en uno de ellos [50–52,54–57].

Respecto al género *Faecalibacterium* se reportó en tres estudios un aumento en su abundancia relativa, describiendo en uno de ellos, un aumento estadísticamente significativo, y en dos estudios, una disminución[51,54–57]. Otro estudio evidencia un nivel de *Faecalibacterium* de 6.84% en grupos con ASD, frente a 5% en los controles, siendo este mayor en la población con ASD [56]. Se describe

un aumento en la abundancia del género *Dorea* en uno de los estudios, mientras que otro reporta hallazgos conflictivos [56,57]. Por otra parte, se encuentra un menor nivel de *Dorea* formicegenaran en ASD con FGID [51].

A su vez, un estudio reporta aumento del género *Sutterella* con un SMDs de 0.174, indicando una mayor abundancia media de baja magnitud y en tanto que otro estudio muestra un decremento en su abundancia [50,56].

Por otra parte, se tiene hallazgos conflictos en otro estudio; se reporta un aumento significativo de este género en un estudio y un decremento en otro [85]. Cuatro estudios reportan un aumento del género *Roseburia*, donde en uno de ellos se reporta un aumento estadísticamente significativo, así mismo se evidencia decremento en otro de los estudios con un SMDs de -0.085 con una menor abundancia media de magnitud baja [50,52,54,56,57]. Fue reportado un aumento en la abundancia de *Ruminococcus* en tres estudios, siendo descrita como estadísticamente significativa en dos de ellos, y una disminución en otro estudio con un SMDs de -0.149 D+-0.14%, lo cual indica una menor abundancia media de magnitud baja[50,52,56,57]. El género *Akkermansia* fue reportado con una abundancia aumentada en dos estudios y disminuido en otro[52,56,57].

7.1.2. Alteraciones de las Colonias Bacterianas en el Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

Los estudios se describen diferencias en el microbioma del grupo de ADHD comparado con los controles en términos de abundancia de phyla y género, siendo descrito en uno de ellos una diversidad y composición microbial reducida [51,54,55]. Las alteraciones en las colonias bacterianas de ADHD pueden verse en la Tabla 4.

Tabla 4. Alteraciones en la composición de las colonias bacterianas en ADHD

Artículo	49	50	51	52	54	55	56	57	Total				
										%		%	
Familia:													
<i>Bacteroidaceae</i>									1	11,1%			
<i>Neisseriaceae</i>									1	11,1%			
<i>Peptostreptococcaeae</i>									1	11,1%			
<i>Moraxellaceae</i>									1	11,1%			
<i>Xanthomonadaceae</i>									1	11,1%			
<i>Peptococcaceae</i>									1	11,1%			
<i>Prevotellaceae</i>											1	11,1%	
<i>Catabacteriaceae</i>											1	11,1%	
<i>Porphimonada</i>											1	11,1%	
<i>Alcaligenea</i>											1	11,1%	
Phylum:													
<i>Firmicutes</i>											1	11,1%	
Genero:													
<i>Parabacteroides</i>											1	11,1%	
<i>Prevotella</i>											1	11,1%	
<i>Faecalibacterium</i>											2	22,2%	
<i>Dialister</i>											2	22,2%	
<i>Lachnoclostridium</i>											1	11,1%	
<i>Bifidobacterium</i>									1	11,1%			
<i>Actinobacteria</i>									1	11,1%			
<i>Bacteroides</i>									2	22,2%			
<i>Lactobacillus</i>									1	11,1%	1	11,1%	

Convenciones: Color verde indica aumento de colonias bacterianas en ADHD comparado con el grupo control, color rojo indica disminución de colonias bacterianas en ADHD comparado con el grupo control. En las columnas de porcentaje se reporta el numero de estudios con relación al total donde fue encontrado el aumento o disminución de una colonia bacteriana.

Fuente: Elaboración propia, a partir de la revisión documental

En la tabla 4 es presentado las alteraciones en la composición bacteriana de ADHD en los estudios elegidos, los hallazgos no fueron significativos, evidenciando que la misma alteración solo se reproduce en dos estudios para los géneros *Faecalibacterium*, *Dialister* y *Bacteroides* [49–57].

En un estudio fue encontrado un aumento en la diversidad y abundancia de la diversidad alfa de la Microbiota de niños con ADHD [54]. Así mismo, se encontró una relación significativa entre los

niveles de hiperactividad, impulsividad y problemas de atención y los cambios en la diversidad alfa de la microbiota [51]. En otro estudio, fue descrita una correlación entre los resultados de escala de comportamiento ADI y el aumento del género *Desulfovibrio*[55].

En un estudio la *phyla* dominante en la población de ADHD fue: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*; sin embargo, entre el grupo de ADHD y control los cambios encontrados no eran significativos en los 4 grupos de bacterias[51].

Respecto a las familias bacterianas encontradas, se describe en uno de los estudios, una mayor abundancia de la familia *Bacteroidaceae*, *Neisseriaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Xanthomonadaceae* y *Peptococcaceae* y menor abundancia de la familia *Prevotellaceae*, *Catabacteriaceae* y *Porphimonada*, *Alcaligenea*[51].

Fue encontrado una reducción en la abundancia relativa del phylum *Firmicutes*, y de los géneros bacterianos *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Dialister* [51,54,55]. El género *Faecalibacterium* por otra parte, fue reportado en uno de estos estudios con una asociación negativa con ADHD [51,54].

Las colonias de Bacterias reportadas con un aumento en su abundancia son el phylum *Actinobacteria* y los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium* [54,55]. De otra parte, se reportan hallazgos conflictivos del género *Lactobacillus*, siendo reportado con un aumento en un estudio y disminución en otro [54,55]. Al igual que en los hallazgos de ASD, en un estudio de ADHD también es reportado un aumento de la relación entre *Bacteroidetes/Firmicutes* [55].

7.2. Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de Trastornos del Espectro Autista y Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

7.2.1. Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación de Trastornos del Espectro Autista:

7.2.1.1. Mecanismos Inmunológicos:

La disbiosis en individuos con ASD genera alteraciones en sistema inmunológico, producción de sustancia proinflamatoria, y asimismo una mayor respuesta inmunológica a endotoxinas [53]. Se encontró que el aumento de la abundancia de *Clostridial*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Lactobacillus*, lleva a la expresión de citoquinas, y la producción y diferenciación de linfocitos [81]. Asimismo, fue descrito que el aumento de *Clusters* específicos de *Clostridiales* y *Bacteroides Fragilis* y la disminución de los géneros *Sutterella*, *Dorea* y *Blautia* se encuentra relacionado a la elevación de IL-10 [53].

En uno de los estudios, los niños con ASD + FGID exhiben una mayor respuesta a endotoxinas, con niveles elevados de IL-15 IL-17 y menores niveles de la sustancia antiinflamatoria TGFB1 [81]. Por otra parte, se encontró un aumento significativo de IgA en ASD, atribuido a un constante ataque al intestino [53]. A su vez, especies bacterianas asociadas con ASD, como *Mycobacterium* y *paratuberculosis*, pueden estimular la producción de anticuerpos que interactúan con las proteínas de la mielina en el sistema nervioso central [53].

7.2.1.2. Mecanismos Gastrointestinales:

Esta descrito que el mecanismo gastrointestinal recae en una alteración de permeabilidad de la barrera intestinal en individuos de ASD, siendo el aumento de la permeabilidad de esta barrera junto a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, medido por las alteraciones en la microbiota, metabolitos y toxinas, postulando la teoría de intestino permeable como un posible mecanismo en la patogénesis de ASD [53]. Este aumento se ha relacionado, con la posible degradación de la mucosa intestinal producto de un aumento en la población de *Akkermansia Muciniphila*, la generación de un estado proinflamatoria dado por un aumento de citoquinas proinflamatorias al haber una mayor abundancia de *Clostridia* y menor de *Bifidobacteria*, y un descenso en la cantidad de uniones estrechas radicada en la barrera intestinal y barrera hematoencefálica [53].

Como consecuencia del aumento de la permeabilidad se llega a un estado inflamatorio causado por alteraciones en el sistema inmune y, este se correlaciona con el estado de neuroinflamación denotado por la activación de la microglía [53].

Por otra parte la permeabilidad en la barrera permite la difusión de opioides neuroactivos al torrente sanguíneo, que penetran la barrera hematoencefálica y generan una afectación de células neuronales, a la cual podría ser atribuido el origen de la sintomatología de ASD [53].

7.2.1.3. Mecanismos Inmuno-neurológicos:

Respecto a la neuroinflamación se reporta que su origen radica en la interacción del sistema inmune con las células de microglía y mastocitos, células que presentan un aumento en sus niveles en muestras post mortem del cerebro de individuos con ASD; asimismo, en el líquido cefalorraquídeo y cerebro de individuos en el periodo postnatal [81]. Por medio de la acción de mastocitos y microglía, los cuales son alterados en su morfología y cantidad, se genera una neuroinflamación crónica y la elevación de citoquinas proinflamatorias, lo que produce los cambios vistos en el funcionamiento del SNC de estos pacientes y que interrumpe o altera el neurodesarrollo [53].

7.2.1.4. Mecanismo Metabólico:

Se ha descrito que las alteraciones en la microbiota tiene un efecto sobre el metabolismo, en particular en el de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) [53–55]. Esta alteración en el metabolismo de SCFA consistente en una sobreproducción de estos, hallazgo correlacionado con los cambios en la composición de *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*, asociado a esto se ha reportado un sobrecrecimiento de *Firmicutes* y un descenso de los Bacteroidetes, este efecto se ha estudiado en modelos animales, donde se encontró que este efecto lleva al desarrollo de comportamientos del espectro autista [53–55]. En el estudio realizado por Jurek y colaboradores, se encontraron resultados opuestos en cuanto a los niveles de SCFA, encontrado una elevación de su

concentración en dos estudios y una disminución del mismo en otro [82]. Así mismo se ha reportado, que los SCFA pueden penetrar la barrera hematoencefálica y modular características neuronales, igualmente se ha encontrado en estudios humanos y animales que la administración de ácido propiónico prenatal puede inducir comportamientos similares a los del espectro autista [53]. Se encontró además, en un estudio con población con ASD, una disminución de los compuestos alcoholados, y un aumento en los compuestos fenol, metil éster, ácido propanoico, ácido acético y alcohol isopropílico y se determinó que el aumento de estos compuestos se encuentra correlacionado con proliferación de ciertas especies de clostridium responsables de reacciones inflamatorias como las previamente descritas [55].

7.2.2. Mecanismos por los cuales alteraciones en la microbiota contribuyen a la generación del Trastorno de déficit de atención e hiperactividad:

Fue reportado que en las bacterias asociadas a ADHD tiene un aumento en la funcionalidad y abundancia de la Ciclohexadienilo deshidratasa, esta característica se ha correlacionado con los niveles de *Bifidobacterium*[54,55]. En un estudio se encontró una asociación significativa entre esta y la disminución de la anticipación de recompensa en ADHD [49].

8. Discusión

8.1. Alteración en la Microbiota en Trastornos del espectro autista y Trastorno de déficit de atención e hiperactividad:

Los estudios muestran que existe una relación de ASD y ADHD con las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal; sin embargo, no se llegó a un consenso debido a la disparidad de los resultados; además, siete de los estudios carecían del respaldo de parámetros estadísticos como para establecer asociación [49–57]. Dentro de los hallazgos encontrados, fue comúnmente descrito una alteración en el recuento de colonias bacterianas, encontrando en la mayoría de los estudios, que cada trastorno tiene similares o las mismas alteraciones respecto algunos phylum y géneros [49–57]. En ASD fue reportado en la mayoría de los estudios, alteraciones en la abundancia presentado un aumento o disminución dependiendo de las colonias, entre ellas se encuentra *Prevotellaceae* (Disminución), *Proteobacteria* (Aumento), *Bacteroides* (Aumento), *Clostridium* (Aumento), *Dialister* (Disminución), *Lactobacillus* (Aumento), [49–57]. Mientras que, en el ADHD, no se encontraron alteraciones que se reprodujeran en más de dos estudios (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Dialister*), esto puede atribuirse a la escasez de literatura referente a la relación de ADHD con la microbiota [51,54,55]. Cabe debe resaltar, que en otros estudios se menciona que hay un grado de similitud en cuanto a las alteraciones en ambos trastornos, compartiendo variaciones de la microbiota [49,54].

Estas alteraciones en la microbiota bacteriana denota un estado de disbiosis en el intestino, donde el aumento o disminución de colonias específicas o la aparición de un nuevas bacterias resulta no solo en la alteración del ecosistema intestinal, sino que genera alteraciones en distintos sistemas en el organismo [49–57].

Precisando en las alteraciones microbianas encontradas en individuos con ASD, se ha descrito que el *Bacteroides*, un género de bacterias reportado con un aumento en su abundancia en la mayoría de

los estudios es uno de los encargados en producir Ácido propiónico y NH₃, metabolitos que se han descrito, que puede influenciar al sistema nervioso central e inducir un comportamiento similar al autismo por medio del eje intestino-microbiota- cerebro [49,52][77,80]. A su vez, la disminución del género *Bifidobacterium*, puede influir en el estado proinflamatorio, ya que se considera que posee propiedades antiinflamatorias[49]. Por otra parte, el género *Bifidobacterium*, al ser una colonia producto de GABA, genera una disminución en los niveles de este, lo que es compatible con hallazgo de una menor concentración de GABA en niños de ASD, y cuya disminución afecta las concentraciones de glutamato, alteraciones que se han relacionado con comportamientos tipo ASD [56]. Se describe hallazgos similares respecto a *Roseburia*, género que se vio aumentado en algunos estudios y que tiene una capacidad deficiente para la degradación de aminoácidos como el glutamato, contribuyendo a un aumento en las concentraciones del neurotransmisor, que provoca muerte neuronal y se ha asociado con un rol en trastornos como ASD [52].

Se tuvo un aumento generalizado de *Clostridium* en los estudios, género bacteriano que libera toxinas inflamatorias que pueden ejercer su efecto en el cerebro [55]. El *Proteobacteria* género se encontró aumentado en la mayoría de los estudios, este es el producto de una potente toxina bacteriana que puede contribuir al estado proinflamatorio y cuya exposición de forma prenatal disminuye la concentración con el antioxidante glutatión, que cumple funciones de desintoxicación cerebral [57]. Estos hallazgos soportan lo descrito, en cuanto a que el principal punto de conexión de ASD con la microbiota es una aumento en bacterias patógenas y una baja presencia de bacterias benéficas, y que la disbiosis en niños con ASD, puede influenciar el desarrollo y la severidad de los síntomas de esta patología [52,56].

Como hallazgo frecuente en los estudios, está la relación de la disbiosis de ASD y ADHD con la producción de metabolitos, específicamente el SFCA [55–57]. El cual presento un aumento en sus concentraciones, relacionado según diferentes estudios a la composición de *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Streptococo* *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*, siendo estos

fermentadores y productores de moléculas utilizadas en la síntesis SCFA [52,55–57]. El SCFA se encuentra involucrado en el funcionamiento del sistema inmune y es la alteración en sus concentraciones la que genera un estado de inflamación periférica, hallazgo compatible con el estado proinflamatorio del ASD y ADHD [55–57].

Los hallazgos encontrados plantean la pregunta de causalidad: ¿Son las alteraciones de la microbiota intestinales las primeras en aparecer o son los trastornos del neurodesarrollo? Es por ello que debe considerarse si las alteraciones en la microbiota son primeras en manifestarse, que los estudios deben ser realizados en periodo prenatal [49–57].. Sin embargo, en el caso que los del trastorno neurodesarrollo sean primero, esto podría sugerir que las alteraciones en la microbiota se dan por características como hábitos dietarios e intestinales que comparten los individuos con este trastorno, resaltando que no hay causalidad solo estadística [49–57]..

8.2. Limitaciones:

Por otra parte, los estudios hacen énfasis en que esta relación no ha sido estudiada de manera apropiada, ya que existen ciertas limitantes en las investigaciones realizadas hasta el momento y analizadas en estos artículos [49–57].

En primer lugar, de los 9 artículos elegidos solo 2 de los estudios presentan una síntesis cuantitativa de sus resultados con un respaldo de parámetros estadísticos y describe de forma cuantitativa con cifras relativas, el incremento o decremento en la abundancia de las colonias bacterianas, los demás estudios realizan una descripción de forma cualitativa, limitándose a mencionar si hubo un aumento o disminución de las colonias bacterianas, y en ocasiones se reporta si esta fue significativa. La ausencia de cifras y medidas de asociación impide que sea establecida con certeza una asociación entre los trastornos del neurodesarrollo como el ASD y ADHD con alteraciones en la microbiota [49–57].

En segundo lugar, la composición de la microbiota intestinal de cualquier individuo, puede

cambiar o ser alterada por múltiples factores. Los estudios utilizados para este análisis describen que la población elegida provenía de distintas ubicaciones geográficas, tienen diferentes dietas y hábitos alimentarios, factores que tienen un impacto importante sobre que colonias bacterianas se encuentran presentes y si la abundancia de bacterias específicas se encontrará aumentada o decremada. Lo anterior sesga los resultados y asimismo contribuye a la disparidad de datos obtenidos, generando dificultades al momento de comparar los hallazgos de los artículos y al establecer con objetividad la presencia de las alteraciones. [49–57].

Otro aspecto para tener en cuenta, son las diferencias metodológicas en los estudios analizados, siendo evidente en la disparidad del tamaño de la muestra, la distribución de género, definición de casos y población control, y en herramientas y métodos utilizados para la medición de colonias bacterianas. Esto dificulta la comparación de resultados y le puede ser atribuido a esta limitación la variación de hallazgos obtenidos entre estudios. [49–57].

Cabe precisar que en los estudios elegidos se reporta únicamente dos trastornos del neurodesarrollo (ASD, ADHD) relacionados con la microbiota intestinal, sin embargo, dentro de la literatura se encuentra una relación de otros trastornos del neurodesarrollo, especificados en el marco teórico, con alteraciones de la microbiota. [4,6,29,41,43,44]. Llama la atención al realizar la búsqueda sistemática los algoritmos solo encontraron estudios sobre de ASD y ADHD, lo que pone en evidencia que es pobre y se carece de estudios que establezcan la relación de otros trastornos del neurodesarrollo con las alteraciones de la microbiota en este campo investigativo [49–57].

Todos estos factores hacen que los estudios realizados no sean del todo significativos, por lo que terminan produciendo un grado de incertidumbre acerca de la aplicabilidad de los datos a un modelo organizado y en cuanto a la realización de un consenso de toda esta información.[49,50,55,56].

9. Conclusión

En síntesis, todos los autores de los nueve estudios elegidos concuerdan en que existe una disbiosis en la microbiota de la población pediátrica con los trastornos del neurodesarrollo ASD y ADHD, encontrado una relación entre las alteraciones de la microbiota y estos dos trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, a pesar de que las alteraciones en la microbiota fueron evidentes en poblaciones con ASD y ADHD, los resultados en cuanto a si se puede *establecer una asociación entre la microbiota y los trastornos del neurodesarrollo*, son inconsistentes, y los autores no llegan a un consenso. Lo anterior, junto a las limitaciones y heterogeneidad metodológica de los estudios, la ausencia síntesis cuantitativa, medidas de efecto y asociación impide establecer una asociación entre la alteración de la microbiota intestinal y los trastornos en el neurodesarrollo.

10. Recomendaciones

- Se recomienda el desarrollo de más estudios acerca de las alteraciones de la microbiota intestinal en ADHD.
- Es sugerido realizar más investigaciones acerca de la relación de otros trastornos del neurodesarrollo que no sean ASD y ADHD con alteraciones en la microbiota, como los citados en el marco teórico.
- Se recomienda realizar una estandarización de los métodos de cuantificación y determinación de los microorganismos estudiados.
- Es sugerido que deben desarrollarse mejores técnicas para el aislamiento de bacterias provenientes de la microbiota, que mejoren la sensibilidad y faciliten el crecimiento total de todos los organismos bacterianos aislados de la microbiota intestinal en los humanos

11. Referencias

- [1] Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol* 2017;15:127. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7>.
- [2] Castillo M cristina M del. artículo de revision Microbioma Humano. *Kasmera* 2018;46:7–19.
- [3] Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015;30:734–46. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.
- [4] Cresci GAM, Izzo K. Gut microbiome. *Adult Short Bowel Syndr Nutr Medical, Surg Manag* 2018;45–54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814330-8.00004-4>.
- [5] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017;474:1823–36. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
- [6] Buie T. Potential Etiologic Factors of Microbiome Disruption in Autism. *Clin Ther* 2015;37:976–83. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.001>.
- [7] Farré-Maduell E, Casals-Pascual C. The origins of gut microbiome research in Europe: From Escherich to Nissle. *Hum Microbiome J* 2019;14:100065. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100065>.
- [8] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016;167:915–32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>.
- [9] Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med* 2018;32:9–25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>.
- [10] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125:926–38. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>.
- [11] Mohammadkhah AI, Simpson EB, Patterson SG, Ferguson JF. Development of the gut microbiome in children, and lifetime implications for obesity and cardiometabolic disease. *Children* 2018;5:160. <https://doi.org/10.3390/children5120160>.

- [12] Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:1–7. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114>.
- [13] Kolasa M, Ścibior R, Mazur MA, Kubisz D, Dudek K, Kajtoch Ł. How Hosts Taxonomy, Trophic, and Endosymbionts Shape Microbiome Diversity in Beetles. *Microb Ecol* 2019;78:995–1013. <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01358-y>.
- [14] Eloje-Fadrosch EA, Rasko DA. The human microbiome: From symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med* 2013;64:145–63. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-010312-133513>.
- [15] Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:2373–80. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>.
- [16] Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:2959–77. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>.
- [17] Asociación Americana de Psiquiatría. Actualización del DSM-5®. *Man Diagnóstico y Estadístico Trastor Ment* 2016:29.
- [18] Epa US, OP A. Health - Neurodevelopmental Disorders. Web 2015. <https://www.epa.gov/americaschildrenenvironment/ace-health-neurodevelopmental-disorders> (accessed May 5, 2021).
- [19] Bitta M, Kariuki SM, Abubakar A, Newton CRJ. Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res* 2017;29:121. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.13540.1>.
- [20] Hansen BH, Oerbeck B, Skirbekk B, Petrovski BÉ, Kristensen H. Neurodevelopmental disorders: prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. *Nord J Psychiatry* 2018;72:285–91. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1444087>.
- [21] Franze K, Janmey PA, Guck J. Mechanics in neuronal development and repair. *Annu Rev Biomed Eng* 2013;15:227–51. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150045>.

- [22] Arberas C, Ruggieri V. Autism. Genetic and biological aspects. *Medicina (B Aires)* 2019;79:16–21.
- [23] Mick E, Faraone S V. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:261–84. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>.
- [24] Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. M E D I C I N E Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A Current Overview. *Dtsch Arztebl Int* 2017;1149:149–59. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0149>.
- [25] Kurlan R, Shprecher D. Tourette syndrome and other tic disorders. *Uncommon Causes Mov. Disord.*, 2011, p. 180–4. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977749.018>.
- [26] Southam-Gerow MA. Generalized anxiety disorder. *Anxiety Disord. Child. Adolesc. Epidemiol. Risk Factors Treat., StatPearls*; 2013, p. 219–60. <https://doi.org/10.4324/9780203759585-15>.
- [27] Bloch MH, Artukoglu BB, Lennington JB, Szuhay G, Lombroso PJ. Obsessive-compulsive disorder. *Rosenberg's Mol. Genet. Basis Neurol. Psychiatr. Dis. Vol. 2, StatPearls*; 2020, p. 663–74. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813866-3.00039-4>.
- [28] Bovin MJ, Wells SY, Rasmussen AM, Hayes JP, Resick PA. Posttraumatic stress disorder. *Wiley Handb. Anxiety Disord.*, 2014, p. 457–96. <https://doi.org/10.1002/9781118775349.ch23>.
- [29] Hemmings SMJ, Malan-Müller S, Van Den Heuvel LL, Demmitt BA, Stanislawski MA, Smith DG, et al. The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosom Med* 2017;79:936–46. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000512>.
- [30] Stolp H, Neuhaus A, Sundramoorthi R, Molnár Z. The Long and the Short of it: Gene and Environment Interactions During Early Cortical Development and Consequences for Long-Term Neurological Disease. *Front Psychiatry* 2012;12:50.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00050>.

- [31] Naumburg E, Strömberg B, Kieler H. Prenatal Characteristics of Infants with a Neuronal Migration Disorder: A National-Based Study. *Int J Pediatr* 2012;2012:1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/541892>.
- [32] Pramparo T, Libiger O, Jain S, Li H, Youn YH, Hirotsune S, et al. Global developmental gene expression and pathway analysis of normal brain development and mouse models of human neuronal migration defects. *PLoS Genet* 2011;7:7:e1001133. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001331>.
- [33] Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3047–52. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>.
- [34] Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *Int J Mol Sci* 2018;19:15–92. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>.
- [35] Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Front Integr Neurosci* 2018;12:33. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00033>.
- [36] Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning HHS Public Access. *Nature* 2019;574:543–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1644-y>.
- [37] Chatterjee T, Sarkar RS, Dhot PS, Kumar S, Kumar VK. Adult stem cell plasticity: Dream or reality? *Med J Armed Forces India* 2010;66:56–60. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(10\)80095-4](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(10)80095-4).
- [38] Roselli M. Maduración Cerebral y Desarrollo Cognoscitivo. *Rev Latinoam Ciencias Soc Niñez y Juv* 2003;1:1–14.
- [39] United States Environmental Protection Agency. *America’s Children and the Environment, Third Edition*. Popul (French Ed 2013;13:529).

- [40] ourworldindata. Neurodevelopmental disorders. Web n.d.
<https://ourworldindata.org/neurodevelopmental-disorders>.
- [41] Stiemsma LT, Michels KB. Peds_20172437. *Pediatrics* 2017;141:e20172437.
- [42] Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev. Psychobiol.*, vol. 61, 2019, p. 739–51. <https://doi.org/10.1002/dev.21806>.
- [43] Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:77–89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
- [44] Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med* 2018;32:9–25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>.
- [45] Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Faggioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini Francesca Mangiola A, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016;22:361–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>.
- [46] Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Seira Oriach C, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF, et al. Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:1–17. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>.
- [47] Martínez I, Maldonado-Gomez MX, Gomes-Neto JC, Kittana H, Ding H, Schmaltz R, et al. Experimental evaluation of the importance of colonization history in early-life gut microbiota assembly. *Elife* 2018;7. <https://doi.org/10.7554/eLife.36521>.
- [48] Kita Y, Ashizawa F, Inagaki M. Prevalence estimates of neurodevelopmental disorders in Japan: A community sample questionnaire study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020;74:118–23. <https://doi.org/10.1111/pcn.12950>.
- [49] Zafar U, Habib H. The Link Between Autism Spectrum Disorder And Gastrointestinal Microbiota. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2021;33:513–8.
- [50] Andreo-Martínez P, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, Veas A, Martínez-González AE. A Meta-analysis of Gut Microbiota in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*

- 2022;52:1374–87. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05002-y>.
- [51] Lacorte E, Gervasi G, Bacigalupo I, Vanacore N, Raucci U, Parisi P. A Systematic Review of the Microbiome in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurol* 2019;30:727. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00727>.
- [52] Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder. *Environ Microbiol Rep* 2020;12:115–35. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12810>.
- [53] Azhari A, Azizan F, Esposito G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder. *Dev Psychobiol* 2019;61:752–71. <https://doi.org/10.1002/dev.21803>.
- [54] Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, Lauritsen MB, Nyegaard M, Hagstrøm S, et al. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes* 2020;11:1172–87. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1748258>.
- [55] Jurek L, Sevil M, Jay A, Schröder C, Baghdadli A, Héry-Arnaud G, et al. Is there a dysbiosis in individuals with a neurodevelopmental disorder compared to controls over the course of development? A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021;30:1671–94. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01544-1>.
- [56] Iglesias-Vázquez L, Van G, Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:792. <https://doi.org/10.3390/nu12030792>.
- [57] Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2019;9:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>.