

## Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental

### Intestinal microbiota and mental behavior disorders

Carlos Castañeda Guillot<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDÉS), Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Medicina Calixto García. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ccastanedag14@gmail.com](mailto:ccastanedag14@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** Se actualiza la relación del eje microbiota-intestino-cerebro con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, en particular en trastornos del comportamiento en la infancia y adultos postulados en años recientes.

**Objetivo:** Analizar la participación del eje microbiota-intestino-cerebro con alteraciones del comportamiento humano, con preferencia en la infancia y el papel de la disbiosis como factor determinante.

**Métodos:** Se revisaron las publicaciones sobre el tema en español e inglés en bases de datos de PubMed, Google Scholar, SciELO y Latindex desde el 2015 hasta el 30 septiembre de 2019.

**Resultados:** Se actualizaron los criterios sobre el papel del eje microbiota-intestino-cerebro, posibles vías de acción y asociación con disbiosis y otros factores, desencadenados por alteración de la microbiota intestinal y su influencia en los trastornos del comportamiento mental, representados por el espectro autista, hipoactividad/ hiperexcitabilidad, ansiedad y depresión.

**Consideraciones finales:** Los conocimientos alcanzados en el último decenio en estudios experimentales en ratones y la aplicación de sus resultados en humanos, sobre el papel del eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro y sus relaciones con el equilibrio y desequilibrio de la microbiota intestinal, argumentan la posible participación del eje referido

en el neurodesarrollo, afectación cerebral y neuromodulación y en especial en trastornos de conducta, como el espectro autista y otras afecciones analizadas.

**Palabras clave:** microbiota intestinal; eje microbiota-intestino-cerebro; disbiosis; trastornos del comportamiento mental; espectro autista; ansiedad; depresión.

## ABSTRACT

**Introduction:** The microbiota-gut-brain axis' relation with neurological and psychiatric diseases is updated, in particular in behavioral disorders in children and adults postulated in recent years.

**Objective:** To analyze the participation of the microbiota-gut-brain axis in alterations of human behavior, with a preference in childhood and the role of dysbiosis as a determining factor.

**Methods:** It was reviewed the literature on the subject in Spanish and English in databases of PubMed, Google Scholar, SciELO and Latindex from 2015 until September 30, 2019.

**Results:** The criteria were updated on the role of the microbiota-gut-brain axis, possible ways of action and association with dysbiosis and other factors triggered by alteration of the intestinal microbiota and its influence on mental behavior disorders represented by the autism spectrum, hypoactivity/ hyperexcitability, anxiety and depression.

**Conclusions:** Knowledge achieved in the last decade in experimental studies in mice and the application of their results in humans, the role of the microbiota-gut-brain bi-directional axis and its relations with the balance and imbalance of the intestinal microbiota argue on the possible involvement of the referred axis in neurodevelopment, brain affectation and neuromodulation, and especially in behavioral disorders, such as autism spectrum disorders and other conditions analyzed.

**Keywords:** intestinal microbiota; microbiota-gut-brain axis; dysbiosis; mental behaviour disorders; autism spectrum; anxiety; depression.

Recibido:19/11/ 2019

Aceptado:17/02/2020

## Introducción

En la actualidad hay suficientes argumentos acerca de la relación que guardan el desarrollo y la función del cerebro, con el papel protagónico que ejerce la microbiota intestinal, por la posibilidad de influir en afecciones neuropsiquiátricas, argumentado en los últimos años. Dichos criterios han sido sustentados en estudios de laboratorio con ensayos clínicos en ratones y observacionales en humanos con afecciones neurológicas y trastornos de salud mental asociados a desequilibrio en la composición y diversidad de la microbiota intestinal.<sup>(1,2)</sup>

La microbiota intestinal y su microbioma (genoma de la microbiota) son elementos fundamentales para el equilibrio de la salud y actúan como reguladores clave de distintas funciones del organismo del humano, entre la que se incluye la relación del eje microbiota-intestino-cerebro caracterizado por sus acciones en el desarrollo y fisiología cerebral.<sup>(3,4)</sup>

Así mismo, la disbiosis que ocurre en la microbiota produce modificaciones cuantitativas y cualitativas, que pueden repercutir en su composición y diversidad, con alteraciones en la producción de neuroreceptores, en la concentración de metabolitos y hormonas. En esta dirección, los expertos han evaluado la viabilidad de dicha repercusión como uno de los posibles factores patogénicos que intervienen como causa de enfermedades neuropsiquiátricas. Se han argumentado entre los trastornos del comportamiento, el espectro autista, trastornos por déficit de atención/hiperactividad, ansiedad, depresión e incluso enfermedad de Alzheimer.<sup>(2,5,6)</sup> Además, se ha descrito relación con afecciones degenerativas, como esclerosis múltiples,<sup>(7)</sup> esquizofrenia,<sup>(8)</sup> y enfermedad de Parkinson.<sup>(9)</sup> Sin embargo, aún no están dilucidados los mecanismos que establecen que las alteraciones de la microbiota intestinal sean causales de enfermedades neuropsiquiátricas o bien que la disbiosis sea secundaria a ellas.<sup>(3,10)</sup>

Es de interés resaltar las investigaciones experimentales en los últimos años en diferentes modelos de ratones con disbiosis y los nuevos estudios para modular la microbiota intestinal con distintas terapéuticas, como probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal, ante la presencia de desequilibrio de la microbiota asociada a las enfermedades referidas.<sup>(11)</sup>

El objetivo de este trabajo es analizar la participación del eje microbiota-intestino-cerebro con alteraciones del comportamiento humano, con preferencia en la infancia y el papel de la disbiosis como factor determinante, para ello, se revisaron las publicaciones sobre el tema en español e inglés en bases de datos de PubMed, Google Scholar, SciELO y Latindex desde el 2015 hasta el 30 septiembre de 2019.

## Resultados

La microbiota intestinal es la mayor comunidad de microorganismos entre los microbiomas del cuerpo humano, cuyas numerosas funciones son imprescindibles para la salud, entre las que sobresale la homeostasis y la inmunidad intestinal. Es considerada un “órgano metabólico virtual”,<sup>(10)</sup> un regulador de afecciones metabólicas,<sup>(4)</sup> que actúa de manera simbiótica con el huésped. Está formada principalmente por bacterias de tipo anaerobio, integrada por más de 1000 especies diferentes, muchas de ellas aún sin cultivar y más de 700 cepas; además, presenta hongos, virus, protozoos y arqueas. Este conjunto de microorganismos que habita en el intestino humano, cuya composición corresponde a 100 trillones de microorganismos representa 10 veces más que la cantidad total del número de células humanas.<sup>(12)</sup> Su disbiosis se relaciona con enfermedades intestinales (infecciones, diarrea asociada a antibióticos, enterocolitis necrosante, enfermedades inflamatorias del intestino)<sup>(12)</sup> y sistémicas (obesidad, enfermedad del hígado graso, diabetes mellitus tipo 2, cardiovasculares y neuropsiquiátricas).<sup>(10,13)</sup>

### El eje microbiota-intestino-cerebro

Es reconocido desde antaño la relación intestino-cerebro en la salud y la enfermedad, para determinadas afecciones digestivas; sin embargo es reciente, apenas en los últimos años, el esclarecimiento de los posibles mecanismos del denominado eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro, en específico en afecciones neurológicas y psiquiátricas, fundamentado en la interacción de los sistemas inmune y nervioso, con la participación de la microbiota intestinal en funciones fisiológicas, conductuales y cognitivas.<sup>(11,14)</sup>

Dicho eje establece las interconexiones postuladas para las vías de comunicación que abarcan la microbiota intestinal y sus productos metabólicos, el sistema nervioso entérico, ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, sistema neuroinmune o sistema inmune neural, sistema neuroendocrino y sistema nervioso central.<sup>(2,15,16)</sup>

Asimismo, se ha argumentado la existencia de 5 vías de conexión entre la microbiota intestinal y el cerebro. La comunicación bidireccional se efectúa por vías aferentes o eferentes. Estas son la red de neuronas del sistema nervioso enteral, el eje neuroendocrino-hipotálamo-hipofisario-adrenal, el sistema inmune del intestino, neurotransmisores y reguladores neuronales, las barreras mucosa-intestinal y hematoencefálica.<sup>(10)</sup>

La inflamación local, resultado de disbiosis, y la sistémica, son reguladas de manera ascendente por la microbiota intestinal, a consecuencia del efecto tóxico de liposacáridos (LPS) procedentes de bacterias patógenas intestinales Gram negativo, impulsoras de la

producción de citocinas proinflamatorias y otros factores, los cuales pasarían, junto los productos bacterianos, a la circulación sistémica, con la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica y participar por este mecanismo en la inflamación sistémica o sistema nervioso central.<sup>(6,10,14)</sup>

El sistema nervioso entérico está constituido por más de 200 millones de neuronas, según demostración de estudios en animales. Es el responsable de la actividad funcional básica del tracto gastrointestinal representado por la movilidad intestinal, la secreción de la mucosa y el flujo sanguíneo. La vía principal moduladora por donde llegan las señales al cerebro, es a través de la estimulación directa del nervio vago, que actúa por doble vía, aferente y eferente, encargado del control central de la actividad intestinal, por la acción de metabolitos, como pueden ser los neurotransmisores/neurohormonas (serotonina, catecolaminas y dopamina), con efecto directo e indirecto sobre el comportamiento y efectos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), entre otros. La disbiosis afecta estos procesos al alterar las funciones de las células neuroendocrinas y el sistema inmune, con repercusión en la liberación de neurotransmisores, lo que repercutiría con la aparición de manifestaciones psiquiátricas.<sup>(3,8,14)</sup>

Los AGCC constituidos por ácido butírico, ácido propiónico y ácido acético, son considerados metabolitos neuroactivos, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, y proceder a modular funciones del SNC, el desarrollo cerebral, su comportamiento e incluso inducir cambios en la actividad cerebral como se ha evidenciado en estudios en roedores.<sup>(14)</sup>

Es de interés enfatizar en el humano sano, en la microbiota intestinal, comensal dominante, predomina estabilidad y beneficiosas relaciones de simbiosis con el huésped; sin embargo, el desequilibrio del genoma microbiano y la microbiota son la clave de la alteración que ocurre en su composición y diversidad, en especial por la presencia de patobiontes (bacterias potencialmente patógenas) y bacterias patógenas. La disbiosis, expresión del referido desequilibrio en su composición, determina trastornos de la motilidad, alteración en las secreciones del intestino e hipersensibilidad visceral, eventos asociados a aumento de la permeabilidad intestinal, con desarrollo de estado inflamatorio y como consecuencia, se potencian los trastornos digestivos, metabólicos y cerebrales. Lo anterior, fundamenta los mecanismos fisiopatológicos protagónicos que desempeña la microbiota intestinal en afecciones del desarrollo neurológico y neurodegenerativo del sistema nervioso central.<sup>(3,17)</sup>

Los amplios estudios y experiencias efectuadas por expertos en investigaciones preclínicas y clínicas en el último decenio con productos bioterapéuticos, como los probióticos y

prebióticos, unido a adecuado manejo de la dieta y la indicación de trasplante de microbiota fecal, han resultado estrategias “psicobióticas” provechosas al ser evaluadas en las respuestas de los síntomas de los trastornos del comportamiento, del desarrollo neurológico y enfermedades degenerativas.<sup>(3,10)</sup>

## **Afecciones del comportamiento**

### **Trastornos del espectro autista**

El espectro autista comprende una serie de enfermedades, su causa no está establecida y se argumenta interacción entre condiciones genéticas y factores ambientales.<sup>(18,19)</sup> Aunque hasta el presente la patogenia no es definida, hay acuerdo en estudios recientes de la comorbilidad de síntomas gastrointestinales y aumento de la permeabilidad intestinal, que aportan nuevas evidencias acerca la participación de la microbiota intestinal y en especial por la aparición de diarreas, dolor abdominal, diarrea/estreñimiento; estreñimiento aislado entre otros, pueden afectar la microbiota.<sup>(20,21)</sup>

Han resultado de gran impacto numerosos estudios experimentales sobre el trastorno del espectro autista (TEA) realizados en ratones, basados en varias líneas de investigación con distintos modelos, que han permitido esclarecer de manera paulatina los mecanismos subyacentes, puestos en evidencia con la producción de disbiosis en ratones de distintas razas, a los que se ha provocado el autismo, por aportar nuevas pruebas en la patogenia. Los hallazgos exponen que las alteraciones específicas de la microbiota intestinal. podrían ser causa o bien estar íntimamente relacionados con las manifestaciones clínicas, patogenia y comorbilidades, que incluyen síntomas gastrointestinales. Sin embargo, se ha considerado la posibilidad que dichos cambios, que ocurren en forma parcial o total, podrían ser consecuencia de los eventos fisiopatológicos que se asocian a los TEA.<sup>(22)</sup>

En recientes novedosos estudios, se precisó que los ratones colonizados con microbiota de personas con autismo desarrollaban manifestaciones relacionadas con dicho trastorno, porque aparecían alteraciones del comportamiento,<sup>(23)</sup> asimismo, que se producía reducción temprana de los síntomas en 50 % después de trasplante de microbiota fecal, cuyo efecto persistía hasta dos años después, según controles.<sup>(24,25,26)</sup> La trascendencia de estos resultados publicados en 2019 ha sido comentada en revistas de alto impacto.<sup>(24)</sup> El primer estudio de revisión sistemática informado en humanos mostró diferencias en la diversidad, composición y capacidad funcional de la microbiota intestinal en pacientes con TEA en relación con los controles.<sup>(27)</sup> Estos hallazgos han permitido postular que las alteraciones halladas pueden estar determinadas por estado de disbiosis, el cual se correlaciona con

manifestaciones del comportamiento y argumenta el valor práctico de la microbiota como potencial mediador en la enfermedad.<sup>(26,27)</sup>

Este criterio, no demostrado previamente, fue publicado en 2019, fundamentado en los métodos de biología molecular de secuenciación de alto rendimiento, como la secuenciación metagenómica de ADNr 16S, con técnicas cuantitativas de reacción de polimerasa en cadena (PCR) o hibridación fluorescente *in situ* (FISH, sigla en inglés) en tiempo real, independiente de cultivo, técnica citogenética de marcaje de cromosomas, que ha permitido identificar nuevas especies bacterianas hasta el presente no precisadas. La muestra de la revisión sistemática fue realizada con criterios estrictos por expertos de diferentes países, correspondiendo a EE. UU. (8 estudios), Italia (3 estudios), Australia (2 estudios) y solo uno en Japón, Reino Unido y Eslovaquia, respectivamente.<sup>(27)</sup>

La expresión filogenética de la microbiota se caracterizó por su alteración, a expensas del rango de los *phylum Firmicutes* o reducción de bacteroidetes, mientras otro estudio publicó resultados opuestos con disminución significativa del *phylum* de *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*. Asimismo, en nuevos informes las proteobacterias resultaron elevadas.<sup>(26,27)</sup>

La modulación de la microbiota intestinal con antibióticos, probióticos y trasplante de la microbiota fecal ha sido usada como arma terapéutica para resolución de la disbiosis y eventos relacionados. Este enfoque postula la participación de la microbiota intestinal como posible agente causal, basado en el criterio terapéutico de la manipulación, para lograr enfrentar la disbiosis hallada en TEA, incluidos los síntomas gastrointestinales, con resultados promisorios.<sup>(28,29)</sup>

Por dichos criterios, entre las medidas para el tratamiento de TEA, se plantea corregir los desequilibrios del ecosistema intestinal mediante la aportación de probióticos y prebióticos y alimentación controlada para el equilibrio de la microbiota intestinal. Estas estrategias podrían mejorar las anomalías conductuales características de los TEA.

### **Trastorno por déficit de hipoactividad / hiperexcitabilidad**

Los eventos de las señales del sistema del eje bidireccional de la microbiota-intestino-cerebro han llamado la atención hacia otras afecciones del comportamiento, como el trastorno por déficit de atención/hiperexcitabilidad. (TDAH), el cual es clasificado como una alteración del neurodesarrollo, que se caracteriza por los síntomas clínicos que lo definen, en el cual sobresalen eventos correspondientes con alteración social, ocupacional y académica, aunque la causa es desconocida. Se atribuyen eventos multifactoriales, en



especial a predominio de trastorno genético, aunque los argumentos demostrativos hereditarios son limitados.<sup>(30,31)</sup>

Los mecanismos concurrentes con la microbiota intestinal podrían relacionarse, con los criterios postulados en el TEA, aunque se considera la posibilidad de variaciones epigenómicas concordantes a los efectos de condiciones ambientales. El rol de la participación de la microbiota intestinal en interrelación con los eventos del cerebro son expresión de probable factor ambiental, aunque aún queda mucho por demostrar, en especial acerca la identificación de los taxones bacterianos que intervienen en el desequilibrio de la microbiota, y por tanto, en la disbiosis y sobre la participación de la dieta en ella.<sup>(30)</sup>

### **Ansiedad**

Las investigaciones experimentales en animales relacionadas con la ansiedad han demostrado en los ratones libres de gérmenes una aparenta conducta de ansiedad, lo que ha hecho considerar que la posibilidad de regular la microbiota intestinal podría mejorar esta conducta. Hasta el presente, no hay acuerdo sobre si al modificar la microbiota intestinal hay respuesta a la ansiedad,<sup>(32)</sup> sin embargo, hay alta probabilidad que la

En estudios de revisión sistemática en humanos, se ha postulado el valor de la dieta para restaurar los cambios de la microbiota intestinal en pacientes con ansiedad. Por otra parte, los estudios realizados en adultos con administración de probióticos no aportaron resultados predominantes ni convincentes frente a las intervenciones sin probióticos. Estos resultados, señalan la necesidad de ejecutar metaanálisis que demuestren su efectividad y justificar en la ansiedad el uso de dicha terapia para modificar las alteraciones de la microbiota intestinal.<sup>(33)</sup>

### **Depresión**

Hay crecientes hechos publicados en estudios en humanos sobre la relación del equilibrio del estado de eubiosis de la microbiota intestinal y el cerebro, porque es de interés esclarecer por parte de los investigadores el posible vínculo entre el microbioma y la salud mental.

En estudio de una cohorte de una gran población de personas deprimidas sobre la calidad de vida y la depresión se observó que las bacterias del género *Faecalibacterium* y *Coprococcus*, productoras ambas de butirato; se asociaron constantemente con indicadores de mejor calidad de vida. Además, la ausencia de bacterias *Dialister* y *Coprococcus* spp era expresión de estado de agotamiento en los deprimidos.

También en este ámbito se descubrió que el *Coprococcus* tenía una vida biológica asociada a la dopamina, sobre la cual se sabe es un neurotransmisor que influye en la salud mental.



También, se hizo evidente el nivel de correlación en el papel de síntesis microbiana del metabolito de dopamina ácido 3,4 dihidroxifenilacético, por estabilidad en la calidad de vida mental y el potencial de ácido  $\gamma$ -aminobutírico en la depresión. Estos resultados aportan argumentos acerca de los eventos de la depresión clínica, que pueden estar relacionados con la presencia de ciertas bacterias en la composición de la microbiota intestinal, aunque es necesario evaluar el papel de las dos referidas cepas bacterianas.<sup>(34)</sup>

Estos resultados no aclaran si la afectación de la salud mental es determinante del agotamiento de las bacteria en la microbiota intestinal o si su déficit intensifica las manifestaciones clínicas de los trastornos del estado de ánimo.<sup>(19,20)</sup> Se podría afirmar, según opinión de los expertos, a la luz de los estudios referidos, que el *Coprococcus* y *Dialister* se podrían convertir en excelentes candidatos como psicobióticos o probióticos, capaces de modificar la microbiota, cuyo efecto esté dirigido a la salud mental.<sup>(35)</sup>

En reciente estudio comparativo se ha informado de los rasgos característicos de la microbiota intestinal en controles *versus* los cambios microbianos que acontecen en la depresión bipolar. Así mismo, el efecto producido después de la monoterapia con antipsicótico (quetiapina), llama la atención acerca del valor de biomarcadores de la microbiota intestinal para su diagnóstico.<sup>(36)</sup> Por otra parte, también se ha publicado las interacciones de la microbiota con las hormonas intestinales y los péptidos endocrinos, que son modulados por señales de la microbiota entérica y en dependencia de su composición.<sup>(37)</sup>

## Consideraciones finales

La función reguladora de la microbiota intestinal en el humano es reconocida como factor decisivo para conservar la salud y su disfunción participa en la producción de enfermedades intestinales y sistémicas, y entre estas se han expuesto en años recientes importantes hechos relacionados con las enfermedades neuropsiquiátricas. El esclarecimiento del posible papel de influencia de la microbiota intestinal en afecciones psiquiátricas, como los trastornos del comportamiento y la esquizofrenia y neurológicas, como el Parkinson y esclerosis múltiple, han estimulado el interés de los expertos.

En esta dirección las investigaciones realizadas en distintos modelos experimentales en ratones han sido de gran valor para las enfermedades relacionadas con los trastornos del comportamiento, como el TEA, el déficit de hipoactividad/hiperexcitabilidad, la ansiedad y la depresión, dado que muestran resultados promisorios que han despertado la atención

acerca de los eventos que ocurren a expensas de la disbiosis de la microbiota intestinal y relación con el eje microbiota-intestino-cerebro, por posibles mecanismos concurrentes, desencadenados por parte de la microbiota. Estos mecanismos se fundamentan en las señales producidas por el eje microbiota-intestino-cerebro y las interconexiones entre el sistema nervioso central, y los sistemas nervioso entérico, nervioso autónomo, neuroinmune y neuroendocrino, a través de los efectos de neurotransmisores, hormonas y citocinas que participan en la neuroinflamación. Estos argumentos permiten valorar el papel de la microbiota intestinal en funciones fisiológicas, conductuales y cognitivas, como los TEA y otros, como la ansiedad y depresión.

La manipulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota intestinal, unido al consumo de una dieta adecuada representan novedosos y recientes enfoques bioterapéuticos encaminados al tratamiento de dichas afecciones.

Los conocimientos alcanzados en el último decenio sobre el papel del eje bi-direccional microbiota-intestino-cerebro y sus relaciones con el equilibrio y desequilibrio de la microbiota intestinal, representan aportes recientes sobre su contribución en las enfermedades neuropsiquiátricas y en especial en trastornos de conducta, como el TEA y otras afecciones analizadas. La microbiota intestinal regula la inflamación local y sistémica desencadenada por la disbiosis en el intestino, que provoca una serie de alteraciones descritas en la presente revisión.

Los estudios experimentales en ratones han sido decisivos para llamar la atención acerca de los cambios que ocurren en la microbiota producidos por disbiosis, que podrían ser causa o consecuencia de los eventos fisiopatológicos en enfermedades del comportamiento. Los efectos demostrados con la manipulación de la microbiota intestinal, en particular los consecutivos con el trasplante de microbiota fecal, al producir restablecimiento del comportamiento cerebral resultan nuevos retos para evaluar el tratamiento de dichas afecciones y la trascendencia de considerar a la microbiota en la conducta terapéutica a seguir en dichas afecciones.

## **Referencias bibliográficas**

1. Cryan JF, Dinan TG. More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology* 2015 [acceso

- 28/06/2019];40(1):241-2. doi:10.1038/npp.2014.224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482171>
2. MacQueen G, Surette M, Moayyedi P. The gut microbiota and psychiatric illness. *J Psychiatry Neurosci*. 017 [acceso 02/08/2019];42(2):75-77. doi:10.1503/jpn.170028. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245172>
3. Andreo P, García N, Sánchez EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Rev Dis Clin Neurol*. 2017 [acceso 21/05/2019];4(2):52-8. Disponible en: [http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La\\_microbiota\\_intestinal\\_y\\_su\\_relacion\\_C3%B3n\\_con\\_las\\_enfermedades\\_mentales.pdf?sequence=1](http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La_microbiota_intestinal_y_su_relacion_C3%B3n_con_las_enfermedades_mentales.pdf?sequence=1)
4. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Reports*. 2016 [acceso 05/12/2018];49(10):536-41. doi:10.5483/bmbrep.2016.49.10.144 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27530685>
5. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*. 2016 [acceso 04/02/2019];59(10):1006-2. doi:10.1007/s11427-016-5083-9 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566465>
6. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016 [acceso 28/01/2018];22(1):361-8. doi:10.3748/wjg.v22.i1.361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755882>
7. Ochoa-Repáraz J, Kirby TO, Kasper LH. The gut microbiome and multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 [acceso 22/05/2010];8(6). pii: a029017. doi: 10.1101/cshperspect.a029017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311123>
8. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophrenia Res* 2016 [acceso 16/03/2019];176(1):23-35. doi:10.1016/j.schres.2014.06.027. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4294997/>
9. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, *et al*. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 [acceso 25/06/2010];167:1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912057>

10. Pineda JC. El microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. Rev Biomédica. 2017 [acceso 20/01/2019];28(1). Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555>
11. Cerdó T, Ruiz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. Nutrients. 2017 [acceso 15/11/2018];9. pii: E1247. doi: 10.3390/nu9111247  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135961>
12. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. Rev Cubana Pediatr. 2018; [acceso 24/11/2018];90(1):94-110. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312018000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100010)
13. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. Ann N Y Acad Sci. 2018 [acceso 02/11/2018];1420(1):5-25. doi: 10.1111/nyas.13416.  
Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Recent-developments-in-understanding-the-role-of-in-Sherwin-Dinan/3c5095f>
14. Gómez M, Tamón JL, Pérez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol. 2019 [acceso 02/04/2019];68:111-7. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>  
Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
15. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015 [acceso 20/11/2018];203-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>
16. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. Current Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 [acceso 25/02/2017];18(6):552-8. doi: 10.1097/MCO.0000000000000221  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372511>.
17. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress and the gut-brain axis: regulation by the microbiome. Neurobiol Stress. 2017 [acceso 12/11/2018];124-36. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001. eCollection 2017 Dec.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276734>
18. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, *et al.* New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome. 2017 [acceso:02/03/2019];5:24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222761>

19. Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: Key concepts and findings. *J Autism Dev Disord*. 2017 [acceso 27/02/2019];47:480-9. doi: 10.1007/s10803-016-2960-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882443>
20. Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 [acceso 24/02/2019];18(11):81. doi: 10.1007/s11910-018-0887-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251184>
21. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019 [acceso 12/07/2019];20(9). pii: E2115. doi: 10.3390/ijms20092115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31035684>
22. Wu WL. Among Gut Microbes, Intestinal Physiology, and Autism. *EBioMedicine*. 2017 [acceso 20/03/2019];25:11-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.013> Disponible en: [https://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30400-0/fulltext](https://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30400-0/fulltext)
23. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Geschwind Kraimalnik-Brown R, Mazmanian SK. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*. 2019 [acceso 12/03/2019];177(6):1600-18.E17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004> Disponible en: [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(19\)30502-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(19)30502-1.pdf)
24. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, *et al*. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy in Autism Symptoms and Gut Microbiota. *Scientific Rep* 2019 [acceso 07/06/2019];(1):5821·doi: 10.1038/s41598-019-42183-0 Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/332294595\\_Long-term\\_benefit\\_of\\_Microbiota\\_Transfer\\_Therapy\\_on\\_autism\\_symptoms\\_and\\_gut\\_microbiota](https://www.researchgate.net/publication/332294595_Long-term_benefit_of_Microbiota_Transfer_Therapy_on_autism_symptoms_and_gut_microbiota)
25. Frye RE, Statory J, MacFabe DF, Allen-Vercoe E, Parker W, Rodakis J, *et al*. Approaches to studying and manipulating the enteric microbiome to improve autism symptoms. *Micr Ecol Health Dis*. 2015 [acceso 22/01/2019];26(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/mehd.v26.26878>
26. De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015 [acceso 06/12/2018];6:207-13. doi: 10.1080/19490976.2015.1035855. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835343>

27. Liu F, Wu F, Zheng H, Peng O, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Translat Psychiatry*. 2019 [acceso 18/05/2019];43. doi: 10.1038/s41398-019-0389-6.

Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0389-6>

28. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, *et al*.

Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017 [acceso 28/11/2018];5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122648>

29. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*. 2016 [acceso 04/12/2018];22:10093-10102.

doi:10.3748/wjg.v22.i46.10093.

Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155168/>

30. Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuibe C, Calvo E, *et al*. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev Neurología*. 2018 [acceso 21/05/2019];66 (Supl 1):S109-S114. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.66S01.2017525>

Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2017525>

31. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 [acceso 15/03/2019];26(9):1081-92. doi: 10.1007/s00787-017-0969-z. Epub 2017 Mar 13.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28289903>

32. Arentsen T, Raith H, Qian Y. Host microbiota modulates development of social preference in mice. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 [acceso 06/04/2019];26:29719.

doi: 10.3402/mehd.v26.29719. eCollection 2015.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679775>

33. Yang B, Wei J, Peijun Ju, Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen Psych*. 2019 [acceso 24/05/2019];32(2): e100056. doi:10.1136/gpsych-2019-100056.

Disponible en: <https://gpsych.bmj.com/content/gpsych/32/2/e10056.full.pdf>

34. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, *et al*. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat*

Microbiol. 2019 [acceso 09/07/2019];4(4):623-32. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x. Epub 2019 Feb 4.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718848>

35. Recker J. Scientists Find a Possible Link Between Gut Bacteria and Depression. Smithsonianmag.com. 2019 [acceso 16/05/2019]. Disponible en: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/scientists-find-possible-link-between-gut-bacteria-and-depression-180971411/#2cZltGPD9vdTMSRl.99>

36. Hu S, Li A, Huang T, Lai J, Li J, Sublette ME, *et al.* Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression. Adv Science. 2019 [acceso 10/07/2019]. ID: 1900752. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/advs.201900752>

37. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. 2018 [acceso 22/06/2019];15(1):36-59. doi: 10.1007/s13311-017-0585-0.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134359>

### Conflicto de intereses

El autor declara no hay conflicto de interés.