






## Características del microbioma oral en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista

Marcela Arenas González<sup>1</sup> , Nuria Tamayo Esteban<sup>2</sup> , Sira Herrera-Martínez<sup>3</sup> ,  
Cristina Díaz-Martínez<sup>3</sup> , Antonia Alcaina Lorente<sup>4</sup> .

**Resumen:** **Introducción:** El trastorno del espectro autista (TEA) es una alteración del desarrollo, heterogéneo y multifactorial, de inicio temprano que evoluciona a lo largo de la vida de las personas afectadas. Las características principales del TEA son: déficit en la comunicación y la interacción social, intereses restrictivos, y comportamientos repetitivos, sensoriales y motores que requieren generalmente apoyo durante toda la vida. En pacientes con TEA, las comorbilidades son muy frecuentes entre las cuales encontramos, la enfermedad periodontal, alergias, enfermedades gastrointestinales, disbiosis, y alteración del microbioma oral e intestinal. **Objetivo:** Describir las características del microbioma oral en pacientes con TEA de 6 a 18 años de edad mediante una revisión narrativa. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science, Cochrane Library y Google académico. La búsqueda incluyó artículos publicados entre 2009 y 2024. **Resultados:** después de analizar las publicaciones que cumplían los objetivos propuestos, se seleccionaron tres artículos para la extracción e interpretación de los datos. **Conclusión:** es posible encontrar alteraciones en el microbioma oral de los pacientes con TEA, es necesario en consecuencia el conocimiento del funcionamiento del eje intestino-cerebro, como un sistema complejo que puede expresar la forma en la cual el estado del intestino afecta el desarrollo cognitivo, y viceversa. La comprensión de este eje ofrece nuevos horizontes para la creación de estrategias alternativas en el diagnóstico y tratamiento del TEA.

**Palabras clave:** Trastorno autista, microbiota, microbioma, placa dental.

## Características do oral Microbioma em Pacientes com Diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista

**Resumo:** **Introdução:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do desenvolvimento, heterogênea e multifatorial, de início precoce que evolui ao longo da vida das pessoas afetadas. As principais características do TEA são: déficits na comunicação e interação social, interesses restritivos e comportamentos repetitivos, sensoriais e motores que geralmente requerem apoio durante toda a vida. Em pacientes com TEA, as comorbidades são muito frequentes, entre as quais encontramos doença periodontal, alergias, doenças gastrointestinais, disbiose e alteração do microbioma oral e intestinal. **Objetivo:** Descrever as características do microbioma oral em pacientes com TEA de 6 a 18 anos de idade através de uma revisão narrativa. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: Pubmed, Web of Science, Cochrane Library e Google Acadêmico. A busca incluiu artigos publicados entre 2009 e 2024. **Resultados:** Após análise das publicações que atendiam aos objetivos propostos, foram selecionados três artigos para extração e interpretação dos dados. **Conclusão:** É possível encontrar alterações no microbioma oral dos pacientes com TEA. Consequentemente, é necessário entender o funcionamento do eixo intestino-cérebro como um sistema complexo que pode expressar como o estado do intestino poderia afetar o desenvolvimento cognitivo, e vice-versa. A compreensão desse eixo oferece novos horizontes para a criação de estratégias alternativas no diagnóstico e tratamento do TEA.

**Palavras-chave:** Transtorno autístico, microbiota, microbioma, placa dentária.

<sup>1</sup>Profesora sustituta interina. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología.

<sup>2</sup>Facultad de Odontología. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Odontopediatria, Hospital HM Nens. HM, Barcelona, España,

<sup>4</sup>Odontopediatria. Facultad de Odontología. Universidad de Murcia.

## Characteristics of the oral Microbiome in Patients Diagnosed with Autism Spectrum Disorder

**Abstract:** **Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous, multifactorial developmental disorder that begins early in life and evolves throughout the lives of affected individuals. The main characteristics of ASD are deficits in communication and social interaction, restrictive interests, and repetitive, sensory, and motor behaviors that generally require lifelong support. In patients with ASD, comorbidities are very common, including periodontal disease, allergies, gastrointestinal diseases, dysbiosis, and alterations of the oral and intestinal microbiome. **Objective:** To describe the characteristics of the oral microbiome in patients with ASD aged 6 to 18 years through a narrative review. **Materials and Methods:** An electronic search was conducted in the following databases: Pubmed, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar. The search included articles published from 2009 to 2024. **Results:** After analyzing the publications that met the proposed objectives, three articles were selected for data extraction and interpretation. **Conclusion:** Alterations in the oral microbiome of patients with ASD can be found. Consequently, understanding the functioning of the gut-brain axis as a complex system that can express how the state of the gut might affect cognitive development, and vice versa, is necessary. Understanding this axis offers new horizons for creating alternative strategies in the diagnosis and treatment of ASD.

**Key words:** Autistic disorder, microbiota, microbiome, biofilms.

### Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo, heterogéneo y multifactorial, de inicio temprano que progresa a lo largo de toda la vida del paciente. Las características principales del TEA son: déficit en la comunicación y la interacción social, intereses restrictivos, y comportamientos repetitivos, sensoriales y motores<sup>1,2</sup>. En pacientes con TEA, las comorbilidades son muy frecuentes, especialmente las enfermedades gastrointestinales, de la cavidad oral y las alergias, entre otras<sup>3</sup>.

El TEA también está asociado con varias alteraciones orofaríngeas, incluida el aumento de la sensibilidad sensorial oral, rechazo hacia algunos sabores y texturas, y alteraciones en el transcriptoma salival. La etiopatogenia del TEA no puede atribuirse a un solo factor; esta abarca una amplia gama de eventos que actúan sobre un fondo genético vulnerable. Estos eventos

incluyen mutaciones raras de Novo de alta penetrancia y/o una combinación de factores ambientales y epigenético<sup>3</sup>.

Actualmente, la evidencia respalda la asociación directa entre el autismo y la composición del microbioma<sup>4</sup>. Por un lado, varios estudios realizados principalmente en modelos animales, demostraron diferencias significativas en la composición y diversidad del microbioma intestinal entre individuos autistas y neurotípicos, sugiriendo la disbiosis intestinal como un factor coadyuvante clave en la patogénesis del TEA<sup>5</sup>. Por otra parte, otros estudios postulan que este trastorno induce varios cambios en el estilo de vida, incluidas las preferencias dietéticas las cuales, a su vez, promueven la disbiosis intestinal<sup>6</sup>. Indudablemente, el desequilibrio de la población microbiana intestinal, ejerce efectos considerablemente importantes en el eje intestino-cerebro debido a la estrecha relación entre el microbioma intestinal y los sistemas entérico, endocrino, inmunológico y nervioso<sup>3</sup>.

Después del ecosistema microbiano intestinal, el segundo microbioma más complejo en los seres humanos se encuentra en la cavidad oral, la cual está relacionada con la presencia de diferentes enfermedades ampliamente descritas<sup>6</sup>. Un estudio publicado recientemente<sup>3</sup>, ha descrito diferentes estudios en los cuales se ha demostrado la relación entre el microbioma oral y el TEA, demostrando una prevalencia significativamente mayor en pacientes con TEA de *Haemophilus* en la biofilm supragingival, *Streptococos* y *Proteobacterias* en la saliva, y por el contrario una reducción de *Actinomyces* en saliva, y *Bacteroides* en el biofilm supragingival, de los géneros *Prevotella*, *Selenomonas*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*<sup>7</sup>. Es por ello que consideramos que la caracterización del perfil del microbioma oral podría ayudar a ampliar las estrategias existentes para la prevención y tratamiento de las patologías orales, así como también la obtención de métodos diagnósticos alternativos del trastorno del espectro autista. El objetivo de este artículo es determinar las características del microbioma oral en pacientes con TEA de 6 a 18 años de edad mediante una revisión narrativa de la literatura.

### **Materiales y métodos:**

Se planteó la pregunta PICO:

En pacientes entre 6 y 18 años de edad ¿Cuáles son las diferencias entre los pacientes con TEA y pacientes normotípicos, cuándo es caracterizado el microbioma oral?

**P (Población):** Pacientes con trastorno del espectro autista entre 6 y 18 años.

**I (Intervención):** Caracterización del microbioma del biofilm supragingival y de la muestra obtenida a través del raspado de la lengua.

**C (Comparación):** Pacientes normotípicos.

**O (Resultado):** Diferencias en la composición y características del microbioma del biofilm supragingival y de la muestra obtenida a través del raspado de la lengua.

**S (Tipo de estudio):** Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y estudios observacionales.

El presente estudio está planteado cómo una revisión narrativa, en la cual llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica en relación con el microbioma oral, recopilando información desde enero de 2024 hasta julio de 2024, incluyendo artículos publicados desde 2009 hasta 2024, para identificar los estudios principales que respondieran a los objetivos propuestos.

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed, Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Google académico, utilizando términos libres, así como términos DeCS y MeSH en los casos indicados, y combinándolos con los operadores booleanos AND y OR. Durante la búsqueda, se utilizaron palabras clave limitadas al idioma inglés, tales como: *autism spectrum disorder*; *oral microbiota*; *supragingival microbiota*, *tongue scraping*, *oral microbiome*; *supragingival microbiome*; y *gut-brain axis*. Asimismo, se utilizaron paréntesis para especificar combinaciones de búsqueda y comillas para realizar

búsquedas con términos que contienen múltiples palabras. Finalmente, se utilizaron filtros de fecha de publicación, limitando la búsqueda a artículos publicados en los últimos 15 años.

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica electrónica, se establecieron criterios para la inclusión y exclusión, que están enumerados en la tabla 1.

## Resultados

Tras analizar las publicaciones que cumplían los objetivos propuestos, se seleccionaron tres artículos publicados en los últimos 15 años, y que cubrían la población entre 6 a 18 años de edad, de los cuales fueron extraídos los datos en cuanto a la caracterización del microbioma del biofilm dental y de las muestras obtenidas a través

**Tabla 1.** Resumen de los criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios que respondan a los objetivos propuestos	Estudios que no respondan a los objetivos propuestos
Ensayos clínicos controlados y aleatorizados Estudios observacionales	Textos completos no disponibles
Artículos publicados en los últimos 15 años	Artículos que no cumplan los criterios de inclusión
Artículos de acceso libre, gratuito o completos	
Artículos publicados en inglés y español	
Población entre 6 y 18 años	

del raspado de la lengua. Los resultados están descritos en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Resumen de los datos extraídos de las publicaciones incluidos en la revisión.

Año	Pacientes	Muestra	Método	Microbioma oral pacientes con TEA	Ref.
2024	80 pacientes con TEA entre 8 y 12 años, y 40 pacientes NT en el mismo rango de edad	Raspado de la lengua	16S rRNA	Sobrecrecimiento: <i>Solobacterium</i> , <i>Stomatobaculum</i> , <i>Ruminococcaceae</i> UCG.014, <i>Tannerella</i> y <i>Campylobacter</i>	(7)
2021	25 TEA 9.2 ± 1.9 años 38 NT 10 ± 1.5 años	Raspado de la lengua	16S rRNA	No se encontraron diferencias significativas en la alfa y beta diversidad Sobrecrecimiento: <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Actinomyces lingnae</i> Disminución: <i>Campylobacter concisus</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i> , <i>Bergeyella sp.</i> oral taxon 322	(8)
2018	32 TEA 7-14 años 27 NT 8-11 años	Biofilm supragingival	16S rRNA	Riqueza y diversidad microbiana significativamente menor en el biofilm supragingival Sobrecrecimiento: <i>Haemophilus</i> en el biofilm Disminución: <i>Bacteroidetes</i> en el biofilm <i>Prevotella</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i>	(9)

Abreviaciones: TEA, pacientes con trastorno del espectro autista; NT, pacientes normotípicos.

El estudio publicado por Evenepoel *et al.* en 2024<sup>7</sup>, examinó las diferencias en la composición del microbioma caracterizado a partir de la muestra obtenida del raspado de la lengua, en 80 pacientes con TEA entre 8 y 12 años, y 40 pacientes normotípicos de la misma edad. Los hallazgos expuestos demuestran la presencia significativamente mayor de los géneros bacterianos *Solobacterium*, *Stomatobaculum*, *Ruminococcaceae* UCG.014, *Tannerella* y *Campylobacter* en los pacientes con diagnóstico de TEA en comparación con los individuos normotípicos. Asimismo, las asociaciones significativas de determinadas características del microbioma oral con la expresión de las diferentes características clínicas, pueden sugerir que las diferencias individuales en la composición del microbioma están asociadas en la configuración del fenotipo clínico del TEA. Sin embargo, estas asociaciones justifican investigaciones más amplias acerca del potencial del microbioma oral más allá de la cavidad oral, y específicamente con respecto a las condiciones neuropsiquiátricas.

El segundo estudio analizado fue el realizado por Abdulhaq *et al.*, en 2021<sup>8</sup>, en el cual se hizo la caracterización del microbioma obtenido del raspado de la lengua en 25 pacientes con TEA y 38 pacientes normotípicos. Fue realizada la extracción del ADN y la secuenciación del gen 16S rRNA, y se analizaron las características del perfil microbiano. Independientemente del grupo estudiado, los géneros *Prevotella*, *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Veillonella*, *Haemophilus* y *Rothia* representaron más del 60% del microbioma. Los géneros *Haemophilus parainfluenzae*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella melaninogenica* y *Neisseria flavescens/subflava* fueron las especies más considerables. La riqueza

y diversidad de especies no difirieron significativamente entre los grupos de estudio. Trece especies y tres géneros fueron diferencialmente abundantes entre los dos grupos, por ejemplo, el Sobrecrecimiento de *Actinomyces odontolyticus* y *Actinomyces lingnae* y la disminución de *Campylobacter concisus* y *Streptococcus vestibularis* en el grupo TEA

Por último el estudio desarrollado por Qiao *et al* en 2018<sup>9</sup>, describe las características del microbioma del *biofilm* supragingival. Mediante la secuenciación del gen 16S rRNA de 111 muestras en 32 pacientes con TEA y 27 controles normotípicos, demostraron que la microbiota del *biofilm* supragingival de los pacientes con TEA era claramente distinta de la de los pacientes normotípicos. Se observó una menor diversidad bacteriana en los pacientes con TEA en comparación con los controles. Asimismo, el *Streptococcus* presentó una abundancia significativamente mayor en el *biofilm* de los pacientes con TEA, mientras que los géneros *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* estaban reducidos. Específicamente, se observó una marcada disminución de la red de co-ocurrencia de *Prevotellaceae* en el *biofilm* de los pacientes con TEA.

## Discusión

Durante el proceso de cribado y selección de las publicaciones que hemos llevado a cabo, ha sido necesario profundizar en ciertos conceptos utilizados generalmente en biología molecular y genética,

habitualmente poco empleados en el ámbito de la odontología. En los diferentes estudios evaluados sobre la relación entre el TEA y el microbioma oral, hay que tener en consideración la diversidad de procedimientos que existen para la recogida de la muestra, extracción de ADN y la secuenciación del gen 16S rRNA. Así como los valores de la variable respuesta que queremos extraer, términos tales como: riqueza, abundancia relativa y uniformidad, y los índices de alfa y beta diversidad, para así poder establecer comparaciones más homogéneas entre los diferentes grupos de estudio existentes.

#### Estado de salud oral antes de la recogida de la muestra:

Las características principales de los pacientes con TEA en el estudio realizado por Evenepoel *et al*<sup>7</sup> fueron evaluadas utilizando la Escala de Capacidad de Respuesta social segunda edición (SRS-2) y la Escala de Comportamiento Repetitivo-Revisada (RBS-R) La ansiedad se evaluó utilizando tanto la versión informada por el niño, como la versión informada por los padres del Cuestionario de Evaluación de Trastornos Emocionales Relacionados con la Ansiedad (SCARED). Además, se pidió a los padres de los niños que completaran un extenso cuestionario, incluyendo las variables de confusión para los datos del microbioma intestinal en adultos, así como variables previamente vinculadas al microbioma intestinal y la salud en general. Este cuestionario se complementó con una serie de preguntas sobre salud oral, que demuestran un impacto significativo de la nutrición y la salud oral en la composición del microbioma bucal, en este estudio se evaluó específicamente cómo estas

variables de estilo de vida podrían afectar las composiciones del microbioma oral. Las diferencias en las variables de estilo de vida relacionadas con el diagnóstico, se analizaron utilizando la prueba U de Mann-Whitney para datos ordinales (con más de 5 categorías) y una prueba de Chi-cuadrado para datos categóricos, Se evaluó el impacto de las variables de estilo de vida relacionadas con la nutrición y la salud oral en la composición general del microbioma (beta-diversidad) mediante un Análisis de Coordenadas Principales (PCoA). Las variables de estilo de vida mostraron un impacto significativo en la beta-diversidad ( $p < 0,05$ ), las cuales se tomaron en cuenta en los análisis de las diferencias relacionadas con el diagnóstico y en los análisis de asociación de variables.

Un total de 80 niños con TEA (16 niñas y 64 niños) y 40 niños sin TEA (8 niñas y 32 niños) participaron en el estudio<sup>7</sup>, Como se anticipaba, en comparación con el grupo no autista, los niños con autismo mostraron puntuaciones significativamente más altas en la SRS-2 y la RBS-R reportadas por los padres, lo que indica mayores dificultades sociales y una mayor frecuencia de comportamientos restrictivos y repetitivos ( $p < 0,001$ ). Además, los cuestionarios que evaluaron comportamientos relacionados con la ansiedad (SCARED), informados por los padres o por el niño) mostraron efectos relacionados con el diagnóstico, indicando expresiones más graves de ansiedad en los niños con autismo en comparación con los niños sin autismo ( $p < 0,05$ ).

En el trabajo de Abdulhaq *et al*<sup>8</sup>, la población de estudio incluyó 63 niños: 25 con Trastorno del Espectro Autista (TEA), de los cuales 16 eran varones, y

38 controles neurotípicos, de los cuales 18 eran varones. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad o al estado de caries, excepto que el grupo con TEA tenía un promedio significativamente mayor de dientes temporales obturados.

Los niños diagnosticados con TEA según los criterios del DSM-5 fueron reclutados localmente en el Centro Médico Infantil de Shanghai, para la investigación realizada por Qiao *et al.*<sup>9</sup>. El diagnóstico fue confirmado en el Centro de Salud Mental de Shanghai utilizando los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, Décima Revisión (CIE-10). Los pacientes con TEA que participaron en el estudio tenían entre 7 y 14 años de edad, sin haber recibido tratamiento médico previo, ni haber usado antibióticos o antifúngicos en los 3 meses previos a la recolección de muestras. Se reclutaron niños sanos, emparejados por género y edad, que no tenían relación con los individuos autistas. Se pidió a los padres o tutores de los pacientes inscritos que completaran el cuestionario de la Lista de Comportamientos Anómalos (ABC) para establecer preliminarmente la gravedad del TEA. Las condiciones orales de cada paciente, incluyendo el estado de la dentición, el índice de placa, el sangrado al sondaje, el índice gingival, el índice de sangrado en el surco, la profundidad de sondaje, y el índice de dientes/superficies cariados, perdidos y obturados, se registraron después de la toma de muestras.

**Recogida de la muestra:** En el caso de la recogida de la muestra después de realizar el raspado de la lengua<sup>7</sup>, éstas se recolectaron utilizando un protocolo

estandarizado. Específicamente, se instruyó a los padres para que tomaran una muestra del dorso de la lengua del paciente, realizando movimientos circulares con el hisopo Floqswabs® por la mañana, durante los 30 minutos posteriores al despertar, antes del cepillado de dientes y el desayuno. Los hisopos de la lengua se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -20 °C hasta su traslado al laboratorio.

En el caso del estudio transversal desarrollado por Abdulhaq *et al.*<sup>8</sup>, el procedimiento de la recogida de la muestra fue diferente: Se recogieron las muestras de raspado de lengua por la mañana, entre las 9 a.m. y las 12 p.m., al menos media hora después de completar el examen clínico, para asegurar que los pacientes no comieran ni bebieran antes de la recogida de la muestras. No se dieron instrucciones específicas a los participantes sobre realizar o abstenerse de realizar procedimientos de higiene oral o cepillado de la lengua. Se pidió a cada participante que protruera su lengua hacia adelante antes de ser estabilizada por el examinador, sujetando la punta con un trozo de gasa estéril. La superficie dorsal de la lengua se secó con otro trozo de gasa estéril y se utilizó una espátula de madera esterilizada para raspar la superficie con movimientos superpuestos, comenzando desde la parte posterior hasta la punta. Se utilizó una punta de papel estéril para transferir el raspado recolectado a un tubo Eppendorf estéril que contenía 600 µl de tampón Tris-EDTA estéril de grado molecular (pH 8.0) y se almacenó a -20 °C.

El *biofilm* subgingival del trabajo presentado por Qiao<sup>9</sup> fue obtenido de los molares libres de caries, utilizando puntas de papel estéril por molar, en mesial y distal de la

cara vestibular y lingual, posteriormente estas puntas fueron agrupadas en tubos estériles de Eppendorf de 1,5 ml con solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril. Todas las muestras fueron colocadas inmediatamente sobre hielo y transportadas al laboratorio en un plazo de 2 horas, donde fueron almacenadas a -80 °C hasta que se realizó la extracción de ADN.

### Extracción de ADN y secuenciación del gen 16S rRNA:

En el caso del estudio en el cual se analizó el raspado de la lengua<sup>7</sup>, no se especifica el kit comercial empleado para la extracción del ADN, pero si señalan que los cebadores utilizados para la secuenciación del gen 16S rRNA, región V3-V4, fueron los 341F/785R.

La extracción del ADN en la muestra recogida mediante el raspado de la lengua en el artículo publicado por Abdulhaq *et al.*<sup>8</sup>, fue utilizado el kit comercial Purelink™, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Fue secuenciado el gen 16S rRNA, amplificando las regiones V1 y V3, usando los cebadores 27FYM y 519R.

El ADN de las muestras del biofilm supragingival<sup>9</sup> fue extraído con el Kit comercial de ADN OMEGA-soil (Omega Bio-Tek, EE. UU.) Siguiendo las instrucciones del fabricante. La cuantificación y evaluación de la pureza del ADN se evaluó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop2000 (Termo Fisher Scientific, EE. UU.). La integridad y el tamaño del ADN se evaluó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,0%. La región V3-V4 del gen del ARN ribosomal 16S se amplificó utilizando los cebadores

338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3') y 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3') mediante PCR.

**Índices de Alfa y beta diversidad:** la alfa diversidad se refiere a la diferencia que existe entre la composición y características del microbioma en un mismo hábitat, y la beta diversidad a la diferencia existente entre diferentes hábitats. Las OTUs (unidades taxonómicas operativas) son utilizadas para evaluar los índices de  $\alpha$ -diversidad; dentro de los cuales encontramos, el índice ACE: riqueza, índice Shannon: diversidad y Shannoven: uniformidad. Por último, las mediciones de la beta diversidad filogenética, se pueden realizar mediante el análisis de coordenadas principales (PCoA), de acuerdo con las distancias UniFrac (no ponderadas basadas en las relaciones de los géneros detectados en cada muestra<sup>9</sup>.

Existen diversas vías mediante las cuales las bacterias que habitan en la cavidad oral pueden llegar al cerebro e influir directamente en la actividad neuroinmune y la respuesta inflamatoria<sup>10</sup>. Incluso procedimientos odontológicos de rutina pueden causar bacteriemia<sup>11</sup>, y una parte de estos organismos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Se ha descrito en literatura la detección de un incremento en la permeabilidad de la BHE en pacientes con TEA<sup>12</sup>. Esto podría exponer al cerebro a metabolitos bacterianos, desencadenando así una respuesta inflamatoria y alterando la actividad metabólica dentro del sistema nervioso central. Una disrupción prolongada del metabolismo energético en las neuronas, oligodendrocitos y células gliales, podría llevar a alteraciones estructurales en la corteza, el hipocampo, la amígdala o el cerebelo, los cuales han



sido documentados en pacientes con TEA<sup>13</sup>.

Aunque la mayoría de los casos de TEA son idiopáticos<sup>14</sup>, los factores ambientales al igual que los genéticos son determinantes para el desarrollo de la enfermedad<sup>15,16</sup>. La exposición a factores de riesgo ambientales, o la transmisión de riesgos genéticos pueden afectar el microbioma materno<sup>16</sup>. Los recién nacidos adquieren una gran parte del microbioma a partir de sus madres durante el parto. El tipo de nacimiento, ya sea a través del canal vaginal o por cesárea, afecta significativamente el microbioma del bebé<sup>17-19</sup>. Por lo tanto, el tipo de parto podría desempeñar un papel condicionante en ciertos trastornos del neurodesarrollo. Hasta la fecha, los estudios que examinan la relación entre el TEA y las cesáreas han demostrado resultados heterogéneos<sup>20,21</sup>. Los cambios en el microbioma debido al estrés también podrían transferirse a los hijos durante el nacimiento, iniciando una disbiosis microbiana que puede durar hasta la edad adulta<sup>22,23</sup>. También es posible encontrar casos en la literatura en los cuales la exposición temprana a plásticos y otros productos químicos, pueden afectar la microbiota infantil<sup>17</sup>. Esclarecer las interrelaciones entre estas exposiciones, los perfiles del microbioma y los trastornos del neurodesarrollo es una tarea difícil que requiere una recopilación de datos meticulosa y completa, y la aplicación de modelos estadísticos eficaces que puedan tener en cuenta la interacción de muchos factores ambientales en las diferentes etapas de la vida del paciente.

El eje intestino-cerebro es una red de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Este sistema complejo

incluye varias vías a través de las cuales el estado y el funcionamiento del intestino pueden afectar al cerebro y viceversa<sup>25</sup>. Entre los componentes y mecanismos clave del eje intestino-cerebro encontramos: el sistema nervioso entérico, ubicado en el tracto gastrointestinal, el cual tiene una red extensa de conexiones neuronales que regulan las funciones digestivas de manera autónoma, y la comunicación con el sistema nervioso central a través del nervio vago o neumogástrico. Este par craneal puede influir en la regulación del apetito, el estado de ánimo y otros aspectos del comportamiento y la salud mental. Figura 1.

El microbioma intestinal, es el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino, el cual juega un papel determinante en la comunicación entre el intestino y el cerebro. Los metabolitos producidos por estos microorganismos, como los ácidos grasos de cadena corta, pueden influir en la función cerebral y el estado de ánimo. Las alteraciones en la composición

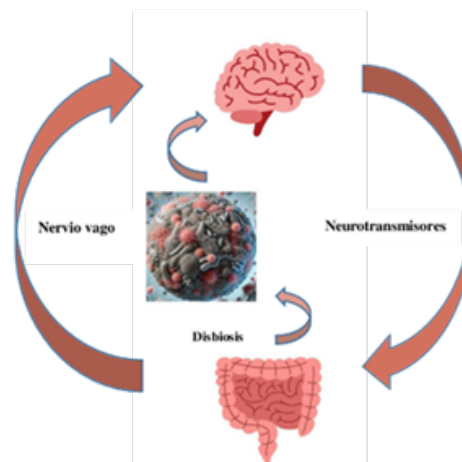


Figura 1. Representación gráfica del eje intestino-cerebro

del microbioma (disbiosis) pueden afectar el eje intestino-cerebro y estar relacionadas con trastornos neurológicos y psiquiátricos<sup>25</sup>. La inflamación en el intestino puede generar citoquinas y otras moléculas inflamatorias que entran en el torrente sanguíneo y afectan al cerebro. La inflamación crónica del intestino puede influir en la función cerebral y estar asociada igualmente con diversas alteraciones neurológicas. Por ejemplo, las células de la mucosa gastrointestinal secretan una cantidad significativa de serotonina, un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo. Alteraciones en la producción y liberación de estas sustancias pueden impactar directamente en el eje intestino-cerebro<sup>26</sup>.

El estrés afecta tanto al sistema gastrointestinal como al cerebro, la subsecuente alteración de la función del intestino provoca disbiosis y aumenta la permeabilidad intestinal. Del mismo modo, las alteraciones en el intestino pueden exacerbar los síntomas de estrés y ansiedad, creando un ciclo de retroalimentación entre el intestino y el cerebro. Por último, el sistema inmunológico también juega un papel relevante en el eje intestino-cerebro, las células inmunitarias en el intestino intervienen del mismo modo en la función cerebral y viceversa<sup>27</sup>.

En cuanto a las implicaciones en la salud oral de las características del microbioma descrito en pacientes con TEA, es posible afirmar que estas se encuentran relacionadas con varios factores que influyen en el microbioma y, en consecuencia, en su salud bucal. Las alteraciones en el microbioma oral en estos pacientes indican una menor resistencia a

los cambios o desequilibrios provocados por cambios en la dieta o la higiene oral<sup>3</sup>. La presencia de patógenos oportunistas puede indicar mayor riesgo de enfermedades como la caries dental y la periodontitis. La presencia de un microbioma menos diverso y más patogénico puede contribuir a un desarrollo más rápido de las enfermedades bucodentales, los hábitos de higiene oral, las dificultades sensoriales y conductuales habituales en estos pacientes pueden afectar la eficacia de las medidas de higiene oral establecidas.

Durante el manejo odontológico de los pacientes con TEA en Odontopediatría, es necesario tener en consideración las características particulares del microbioma oral, el cual se encuentra expresamente alterado, lo cual nos lleva a plantearnos enfoques preventivos y tratamiento intensivos, terapias de modificación de la microbiota, e intervenciones en las rutinas de higiene oral que sean más accesibles para estos pacientes. El manejo multidisciplinar de estos pacientes debe incluir a psiquiatras, psicólogos, odontólogos, auxiliares de enfermería, y nutricionistas entre otros, además del apoyo de familiares, cuidadores y monitores de cuidado diario, lo cual es determinante para abordar con efectividad las necesidades de salud oral de los pacientes con trastorno del espectro autista de manera integral.

Desde el punto de vista Odontológico las características del microbioma oral desempeñan un papel determinante en la salud bucal, y cualquier cambio en su equilibrio puede tener efectos secundarios significativos. Durante los tratamientos odontológicos, es importante tener en cuenta ciertas recomendaciones para

preservar o mejorar la microbiota oral, ya que ciertas modificaciones pueden predisponer a la aparición de infecciones de las mucosas, caries, y periodontitis entre otras patologías. Dentro de las recomendaciones podemos señalar, el uso racional de los antibióticos por vía oral y sistémica; el manejo adecuado de antisépticos bucales, como la clorhexidina; la utilización de prebióticos y probióticos; la monitorización y seguimiento del paciente; la promoción de una buena higiene oral, y por último el fomento de hábitos alimenticios adecuados, mediante la recomendación de una dieta equilibrada, la cual influye significativamente en la composición del microbioma oral. En términos generales, la preservación y promoción de una microbiota oral saludable durante el tratamiento odontológico es esencial para prevenir complicaciones y mantener la salud bucal a largo plazo. Estos enfoques combinados ayudan a preservar y, en algunos casos, optimizar el equilibrio microbiano oral.

## Conclusiones

La correlación entre los cambios en la diversidad de las distintas poblaciones bacterianas y la producción de sus metabolitos, junto con los cambios conductuales relacionados con el trastorno del espectro autista (TEA), justifican investigaciones adicionales sobre el eje microbiota-intestino-cerebro con el

objetivo de examinar en profundidad los mecanismos que conducen a la etiopatogenia de este trastorno. La presencia de ciertas colonias bacterianas así como sus metabolitos podrían considerarse posibles biomarcadores para el diagnóstico del TEA. Nos planteamos a partir del análisis que hemos realizado de las escasas publicaciones existentes, la realización de estudios transversales y longitudinales, siguiendo protocolos estandarizados, para la recogida de la muestra, extracción de ADN y secuenciación del Gen 16S rRNA. Con la finalidad de realizar comparaciones más homogéneas y con menos riesgo de sesgo en la interpretación de los datos, con el objetivo de aportar nuevas claves que puedan orientarnos a definir la interrelación y la secuencia de eventos que conducen al diagnóstico del trastorno del espectro autista.

## Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

## Financiación:

Este trabajo se ha llevado a cabo utilizando los recursos disponibles en nuestro centro, y no ha implicado la búsqueda de financiación externa.

## Referencias bibliográficas

1. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.* 2008; 31(3):137-45. doi: 10.1016/j.tins.2007.12.005. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18258309.
2. Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism - a developmental perspective. *J Anat.* 2017; 230(1):4-15. doi: 10.1111/joa.12542. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620360; PMCID: PMC5192959.
3. Mussap, M., Beretta, P., Esposito, E., & Fanos, V. (2023). Once upon a Time Oral Microbiota: A Cinderella or a Protagonist in Autism Spectrum Disorder? *Metabolites*, 13(12). doi:10.3390/metabo13121183
4. Morton JT, Jin DM, Mills RH, Shao Y, Rahman G, McDonald D, Zhu Q, Balaban M, Jiang Y, Cantrell K, Gonzalez A, Carmel J, Frankiensztajn LM, Martin-Brevet S, Berding K, Needham BD, Zurita MF, David M, Averina OV, Kovtun AS, Noto A, Mussap M, Wang M, Frank DN, Li E, Zhou W, Fanos V, Danilenko VN, Wall DP, Cárdenas P, Baldeón ME, Jacquemont S, Koren O, Elliott E, Xavier RJ, Mazmanian SK, Knight R, Gilbert JA, Donovan SM, Lawley TD, Carpenter B, Bonneau R, Taroncher-Oldenburg G. Multi-level analysis of the gut-brain axis shows autism spectrum disorder-associated molecular and microbial profiles. *Nat Neurosci.* 2023; 26(7):1208-1217. doi: 10.1038/s41593-023-01361-0. Epub 2023. PMID: 37365313; PMCID: PMC10322709.
5. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, Kelly DL, Cascella N, Fasano A. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2016; 7:49. doi: 10.1186/s13229-016-0110-z. PMID: 27957319; PMCID: PMC5129651.
6. Simón-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* 2013 Jul; 92(7):616-21. doi: 10.1177/0022034513488119. Epub 2013. PMID: 23674263.
7. Evenepoel M, Daniels N, Moerkerke M, Van de Vliet M, Prinsen J, Tuerlinckx E, Steyaert J, Boets B, Alaerts K, Joossens M. Oral microbiota in autistic children: Diagnosis-related differences and associations with clinical characteristics. *Brain Behav Immun Health.* 2024; 38: 100801. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100801. PMID: 38882715; PMCID: PMC11180306.
8. Abdulhaq A, Halboub E, Homeida HE, Kumar Basode V, Ghzwani AH, Zain KA, Baraniya D, Chen T, Al-Hebshi NN. Tongue microbiome in children with autism spectrum disorder. *J Oral Microbiol.* 2021; 13(1):1936434. doi: 10.1080/20002297.2021.1936434. PMID: 34211637; PMCID: PMC8221129.
9. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep.* 2018; 8(1):1597. doi: 10.1038/s41598-018-19982-y. PMID: 29371629; PMCID: PMC5785483.
10. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015; 7:29143. doi: 10.3402/jom.v7.29143. PMID: 26385886; PMCID: PMC4575419.
11. Olsen I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci.* 2008; 39(2):173-8. doi: 10.1016/j.transci.2008.06.008. PMID: 18753008.
12. Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett.* 2020; 726:133664. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.033. Epub 2018. PMID: 29966749.
13. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9):2115. doi: 10.3390/ijms20092115. PMID: 31035684; PMCID: PMC6539237.
14. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One.* 2013; 8(7):e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322. PMID: 23844187; PMCID: PMC3700858.
15. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA.* 2014; 311(17):1770-7. doi: 10.1001/jama.2014.4144. PMID: 24794370; PMCID: PMC4381277.
16. Schaafsma SM, Gagnidze K, Reyes A, Norstedt N, Månsson K, Francis K, Pfaff DW. Sex-specific gene-environment interactions underlying ASD-like behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(6):1383-1388. doi: 10.1073/pnas.1619312114. Epub 2017. PMID: 28115688; PMCID: PMC5307430.
17. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2017; 81(5):411-423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27773355; PMCID: PMC5285286.
18. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008; 138(9):1796S-1800S. doi: 10.1093/jn/138.9.1796S. PMID: 18716189.

19. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.
20. Curran EA, Dalman C, Kearney PM, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, Khashan AS. Association Between Obstetric Mode of Delivery and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Sibling Design Study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(9):935-42. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0846. PMID: 26107922.
21. Curran EA, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Kearney PM, Khashan AS. Obstetrical Mode of Delivery and Childhood Behavior and Psychological Development in a British Cohort. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(2):603-14. doi: 10.1007/s10803-015-2616-1. PMID: 26412364.
22. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, Edge D, O'Sullivan O, Lomasney KW, Zhdanov AV, Crispie F, Moloney RD, Borre YE, Cotter PD, Hyland NP, O'Halloran KD, Dinan TG, O'Keefe GW, Cryan JF. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 60:58-74. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002. Epub 2015. PMID: 26135201.
23. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, Denou E, Silva MA, Santacruz A, Sanz Y, Surette MG, Verdu EF, Collins SM, Bercik P. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun*. 2015 J; 6:7735. doi: 10.1038/ncomms8735. PMID: 26218677.
24. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. 2022; 73:439-453. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669431.
25. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021; 160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066. Epub 2021. PMID: 33493503; PMCID: PMC8634751.
26. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr*. 2018;1 68(3-4):62-66. doi: 10.1007/s10354-017-0592-0. Epub 2017. PMID: 28887729; PMCID: PMC5860136.
27. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9):2115. doi: 10.3390/ijms20092115. PMID: 31035684; PMCID: PMC6539237.

---

Recibido 24/07/24

Aceptado 08/12/24

Correspondencia: Marcela Arenas González, correo: marenas2@us.es