



GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019 - 2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: Los probióticos y su impacto en el trastorno depresivo mayor y el trastorno del espectro autista
Probiotics and their impact on major depressive disorder and autism spectrum disorder

ALUMNO: Nerea Furones Marrón

TUTOR: Francisco Javier Rúa Aller

COTUTOR: María Rosario García Armesto

León, junio de 2020

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1. Contexto de los trastornos neurológicos.....	4
2.2. Eje microbiota-intestino-cerebro.....	6
2.3. Los probióticos	7
2.4. Objetivo	9
3. Metodología.....	10
4. Resultados.....	11
5. Discusión	17
6. Conclusión	18
7. Referencias bibliográficas	20

1. Resumen

Se denomina eje intestino-cerebro a la interacción bidireccional que se establece entre los sistemas homeostáticos: sistema nervioso, sistema inmunológico y sistema endocrino por medio de los neurotransmisores, las citoquinas y las hormonas. Una alteración en alguno de estos sistemas repercute directamente en los otros dos. Debido a este hecho, surge la hipótesis de que, una alteración en los niveles normales de la microbiota intestinal puede ser un factor importante en el desarrollo de enfermedades mentales y neurológicas. El trastorno depresivo mayor (MDD) es considerado la tercera causa de discapacidad mundial y, según la OMS, el trastorno del espectro autista (TEA) afecta a 1 de cada 160 niños y, en años venideros, se prevé un aumento de la incidencia de ambos. Por ello, el uso de probióticos para restaurar la microbiota intestinal a sus niveles normales se estipula como un posible tratamiento. **Método:** Realizamos una revisión bibliográfica sobre los efectos que tuvo el consumo de probióticos en niños con TEA y adultos con trastornos de ánimo. Esta revisión se llevó a cabo durante el curso académico 2019-20, utilizando bases de datos como PubMed, SciELO, Google Scholar y Elsevier science, incluyendo los artículos con una antigüedad inferior a 5 años. **Resultados:** Se analizaron un total de 11 artículos relacionados con el tema a tratar, que se ajustaban a los criterios de inclusión establecidos, 7 ensayos sobre la depresión y 4 sobre el TEA **Conclusión:** Los estudios en seres humanos aún son escasos y poco significativos. Aunque la asociación entre el eje intestino-cerebro está avalada por numerosos estudios en animales, el posible papel que desempeña la microbiota en el desarrollo de enfermedades en seres humanos aún es un tema novedoso, que se debe seguir investigando.

Palabras clave: Probiotics | Microbiota | Nervous system | Depression | Autism | Microbiota-intestine-brain axis

2. Introducción

El estudio de la microbiota como posible causa de ciertas patologías mentales y neurológicas está en auge [1]. Debido al eje existente entre el intestino y el cerebro, la alteración en la microbiota podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de enfermedades mentales [2], como el trastorno depresivo mayor (MDD) o el trastorno del espectro autista (TEA). Dado este caso, el consumo de probióticos se convertiría en una herramienta terapéutica [1].

Contexto de los trastornos mentales

La prevalencia de los trastornos mentales está en aumento, influyendo en la salud de las personas y desencadenando graves consecuencias a nivel socioeconómico y en el ámbito de los derechos humanos en todos los países [3].

Existe una gran variedad de estos trastornos, que generalmente se caracterizan por combinar alteraciones de la percepción, el pensamiento, la conducta, las emociones y las relaciones con los demás [3].

Entre ellos se incluyen la esquizofrenia y otras psicosis, el trastorno afectivo bipolar, la depresión, la demencia, las discapacidades intelectuales y los trastornos del desarrollo, como el autismo [3].

La depresión es una patología muy común, que afecta a 300 millones de personas [3]. Ostenta el tercer puesto como causa principal de discapacidad en todo el mundo y también, es un importante contribuyente a la mortalidad temprana por suicidio [4].

Se define como un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por sentimientos de tristeza o desesperanza y/o pensamientos recurrentes de muerte y/o pérdida de interés o placer en las actividades de la vida, presentes durante un período de al menos 2 semanas, acompañado de, al menos, cinco síntomas adicionales que causan clínicamente deterioro significativo en las áreas sociales, laborales u otras áreas importantes de funcionamiento [5]. Presenta una heredabilidad del 37% y es 2 veces más frecuente en mujeres que en hombres [4].

Este trastorno puede ser de larga duración o reiterativo, afectando a la vida cotidiana de la persona que la sufre, puesto que disminuye la capacidad de llevar a cabo las distintas actividades del día a día [3].

Es el resultado de interacciones complejas entre factores biológicos, sociales y psicológicos, incluidos la pobreza, las relaciones familiares negativas y el divorcio de los padres o el maltrato infantil [6].

Aunque la depresión tiene tratamiento, no todos pueden acceder al mismo, por diversos motivos, o bien, aquellos que buscan tratamiento acaban abandonándolo o recibiendo atención de baja calidad. Dada esta situación, es importante la implantación de un plan de prevención [6].

Por otro lado, el TEA, está incluido en los trastornos del desarrollo, en los cuales se produce una disfunción o un retraso en la maduración del sistema nervioso central (SNC). Este tipo de trastornos no suelen presentar períodos de remisión y recidivas, sino que siguen un patrón constante [3].

Por tanto, el TEA se define como una gama de trastornos del desarrollo del comportamiento neurológico caracterizados por un comportamiento restringido y repetitivo y una interacción y comunicación social deterioradas [5]. Pueden ir acompañados de otros trastornos, incluidos los genéticos y las afecciones psiquiátricas [7].

Aparece en la infancia, en ciertas ocasiones se pueden hacer diagnósticos de TEA en niños de 15 a 24 meses de edad [7] y tienden a persistir hasta la adolescencia y la edad adulta. Se estima que uno de cada 160 niños padece TEA y según los estudios epidemiológicos, esta cifra va en aumento [8].

Respecto a la causa, la evidencia científica indica la presencia de múltiples factores, entre ellos, factores dietéticos y de estilo de vida maternos, factores prenatales y perinatales, la edad de los padres o afecciones metabólicas maternas, parto prematuro, bajo peso al nacer, ... [7].

El tratamiento de estos trastornos presenta una gran variabilidad y es importante la intervención en la primera infancia [8], pues los niños que progresan en el lenguaje y desarrollan habilidades no verbales antes de los 3 años de edad,

logran mejores resultados [7]. Es importante tener en cuenta también el entorno de aprendizaje del niño y las situaciones y actividades que le causan estrés o que por el contrario le producen bienestar para establecer un tratamiento más efectivo [3].

Ahora bien, la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante para influir en el desarrollo del cerebro, el comportamiento y el estado anímico en los humanos y, por consiguiente, en estas patologías [2].

En las muestras fecales de los niños autistas, la composición mayoritaria de la microbiota presente correspondía a especies del género *Clostridium*, mientras que, en pacientes afectados por el MDD, la microbiota intestinal se caracterizaba por una sobreexpresión de *Alistipes* [5].

El eje microbiota-intestino-cerebro

La microbiota es el conjunto de millones de microorganismos que coexisten de manera simbiótica en nuestro cuerpo. Se estima que el número total de microorganismos es de 10×10^{14} [1]. Este microbioma está localizado en el tracto digestivo, mayoritariamente en el intestino grueso [9], distribuyéndose en función de las propiedades químicas y las funciones de los diferentes órganos [2]. Dentro de estas funciones, podemos destacar la protección frente a microorganismos extraños, la metabolización de nutrientes y drogas y el desarrollo y homeostasis del sistema inmunitario [9].

La microbiota de un individuo es adquirida después del nacimiento [9] y varía a lo largo de su vida. En los primeros años de vida se ve condicionada por el tipo de parto o de lactancia (artificial o materna). En este momento, predominan las bacterias del filo *Actinobacterias* (género *Bifidobacterium*). Sin embargo, en la edad adulta, los hábitos dietéticos, el estilo de vida, etc. contribuyen a su sustitución por bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* [1].

La comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino ha sido reconocida con estudios a finales del siglo XIX y principio del XX [2]. Además, se ha demostrado que la microbiota juega un papel importante en la comunicación

bidireccional entre ambos, por ello se modificó el concepto de eje intestino-cerebro, por el de microbiota-intestino-cerebro [10].

Este eje comprende una extensa red de comunicaciones formada por los sistemas homeostáticos: el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico [11].

Este complejo neuro-inmuno-endocrino está presente en todos los órganos, pero es a nivel intestinal donde adquiere mayor complejidad. Por un lado, el sistema nervioso intestinal se divide en dos partes, el sistema nervioso entérico (SNE), con sus plexos neuronales y sus células de glía y el sistema nervioso autónomo (SNA), formado por el simpático y el parasimpático. Por otro lado, el tejido linfóide del sistema inmunitario actúa tanto como inductor de la respuesta inmunitaria, como de efector de la misma. Junto con diversos componentes de la barrera epitelial, desempeña la función protectora del intestino. Por último, el sistema endocrino va a actuar tanto a nivel local como sistémico, controlando múltiples procesos digestivos. Se comunican entre ellos por medio de neurotransmisores, hormonas y citoquinas, que se unen a receptores en las células de otros sistemas y actúan sobre ellas [11].

Las vías de comunicación neuronal entre el intestino y el cerebro incluyen el nervio vago, el sistema circulatorio y el sistema inmune [1]. La microbiota intestinal sintetiza ciertos neurotransmisores (GABA, serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina, ...) y neuropéptidos, que actuarán sobre el sistema nervioso entérico o llegarán al SNC por vía sanguínea o a través del nervio vago [11].

Los antibióticos, los neurotransmisores y neuromoduladores intestinales, los agentes ambientales e infecciosos, las citoquinas y los metabolitos esenciales transmiten información sobre el estado intestinal al SNC. Tales interacciones parecen influir en la aparición de una serie de trastornos en los que la inflamación está implicada, como en el estrés y la depresión [12].

Los probióticos

A lo largo del tiempo, a los probióticos se les ha intentado dar una definición concreta, universal y satisfactoria, por ello se ha modificado en diversas

ocasiones. Varios científicos propusieron diferentes versiones en función del campo en el que trabajaban. En un primer momento, los definieron como suplementos alimentarios para animales y posteriormente se incluyó al ser humano [13].

Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" [14]. El término probiótico se deriva del latín, que significa "para la vida". Son bacterias no patógenas, beneficiosas y vivas, así como levaduras. Los más utilizados pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ambas bacterias Gram-positivas, y *Saccharomyces boulardii*, una levadura [15].

Los estudios en animales y humanos han servido para conocer algunos de los mecanismos potenciales que subyacen a estos efectos probióticos [14]. Entre otros se encontraría la competencia por los sitios de adhesión, lo que significa que los probióticos luchan por unirse a las células intestinales, impidiendo la unión de ciertos patógenos al epitelio del tracto gastrointestinal y evitando así que puedan colonizar dicho ambiente [16]. También, ciertas cepas de bifidobacterias y lactobacilos son productoras de ácidos (acético, láctico y propiónico), compuestos que disminuyen el pH e inhiben el crecimiento de bacterias patógenas [15].

La modificación de la flora microbiana puede ocurrir también a través de la síntesis de compuestos antimicrobianos, denominados bacteriocinas, por parte de los probióticos. Estas bacteriocinas se definen como "péptidos de origen ribosomal que son secretados al medio extracelular y tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de otros microorganismos" [17].

Los probióticos también estimulan la respuesta inmune, aumentando la secreción de inmunoglobulinas y el número de células "natural killer", mejorando la actividad fagocítica [15] o limitando la obtención de citoquinas proinflamatorias y la inflamación que, a su vez, puede afectar a los sistemas endocrino y nervioso. También puede actuar directamente en la bioquímica del SNC, afectando los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), ácido γ -aminobutírico

(GABA), serotonina (5 hidroxitriptamina; 5 HT) y dopamina (DA), lo que influye en la mente y el comportamiento (Fig. 1) [14].

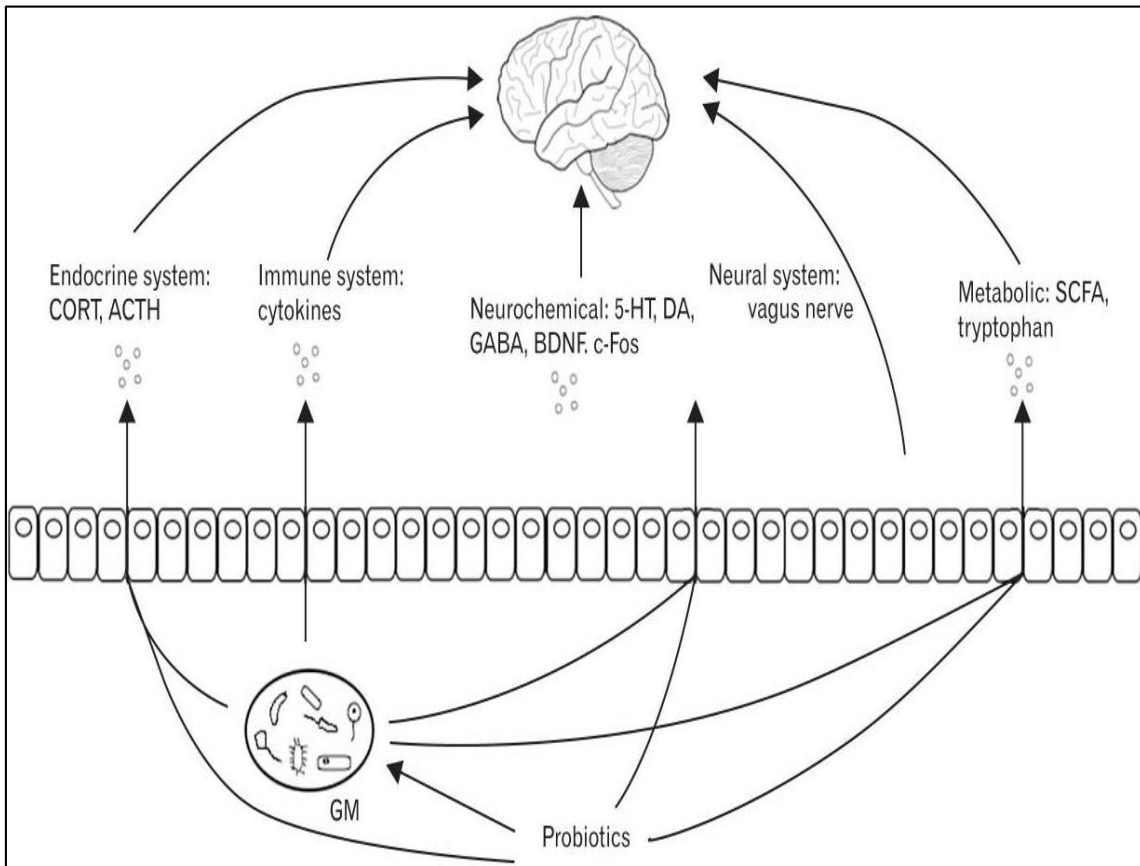


Figura 1.- Mecanismos de los efectos probióticos en el sistema nervioso central [14]

Comúnmente, los probióticos son empleados como tratamiento en enfermedades del tracto gastrointestinal [15]; sin embargo, numerosos estudios ya postulan el uso de probióticos como tratamiento a ciertas patologías neurológicas [1].

Objetivo

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo de este trabajo va a ser analizar la bibliografía existente acerca de la relación entre una microbiota intestinal sana, favorecida por los probióticos, y el desarrollo de enfermedades no degenerativas como el trastorno depresivo mayor o el TEA.

3. Metodología

Diseño: en este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los probióticos y su influencia en los trastornos de la depresión y el TEA, durante el periodo de tiempo desde noviembre de 2019, hasta mayo de 2020.

Estrategia de búsqueda: Se llevó a cabo una búsqueda en las fuentes y bases de datos PubMed, SciELO, Google Scholar y Elsevier science, con datos y artículos tanto en inglés como en español publicados en un período de tiempo no superior a 5 años y tomando como referencia el año en curso. Para ello, se utilizaron las palabras clave “probiotics”, “microbiota”, “nervous system”, “depression”, “autism” y “microbiota-intestine-brain axis”, junto con los operadores booleanos “AND”, “OR”. También se utilizaron las referencias bibliográficas de algunos artículos con el fin de encontrar mayor número de información relacionada con el tema a desarrollar.

Criterios de inclusión y exclusión: Se incluyeron todos aquellos artículos que trataban sobre investigación en seres humanos, con un grupo de estudio que hubiese consumido algún tipo de probiótico y que estaban en inglés, independientemente de su país de publicación. Se excluyeron los artículos con una antigüedad superior a 5 años, que no incluyesen la depresión o el autismo en sus resultados y todos aquellos en los que no se podía acceder al texto completo.

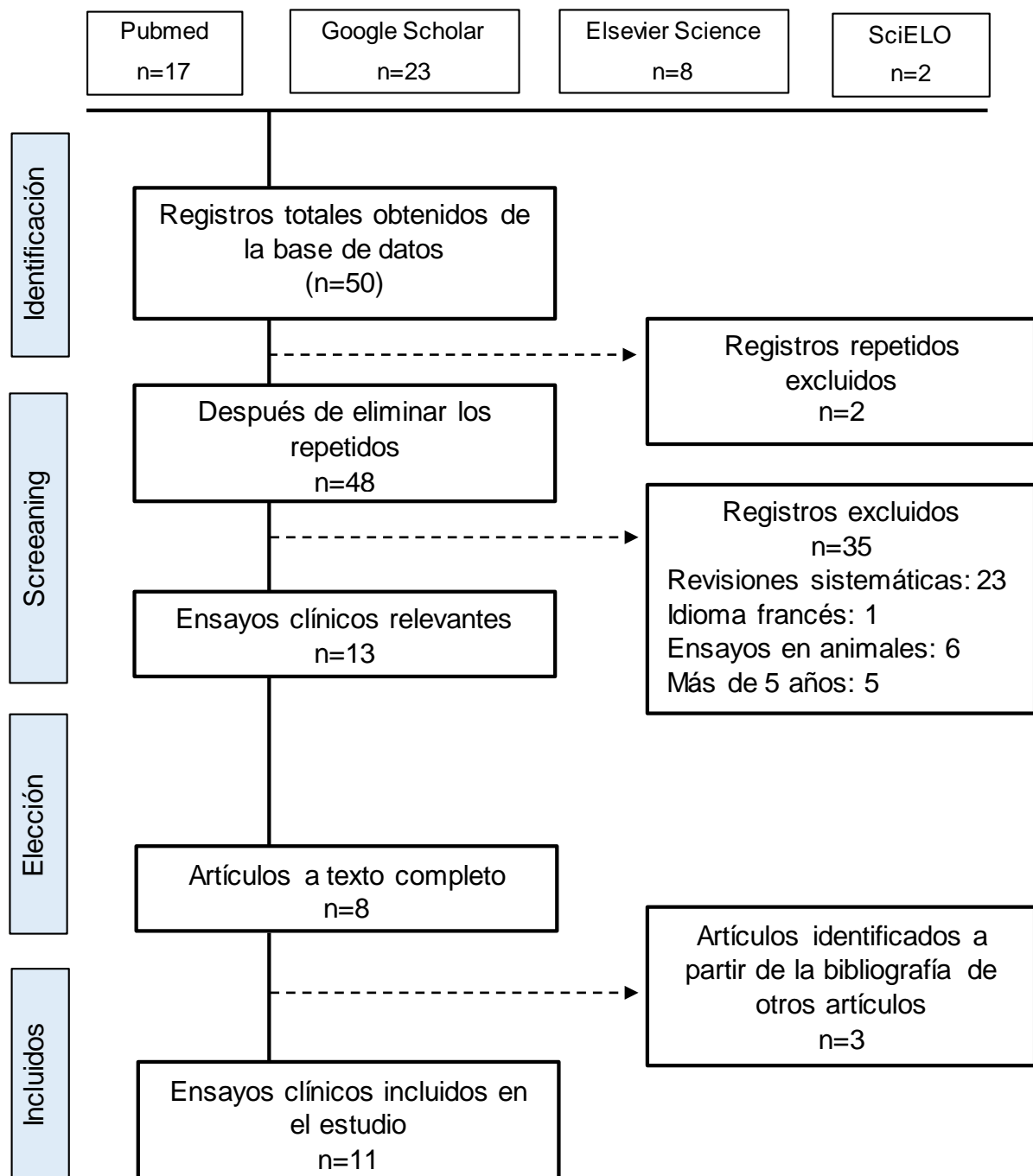
Extracción de datos: en una primera búsqueda se seleccionaron 50 artículos, entre los que se incluían ensayos clínicos y revisiones bibliográficas, de los cuales se eliminaron 32 por no cumplir los criterios establecidos. En una segunda revisión, se seleccionaron un total de 11 artículos sobre ensayos clínicos relacionados con la administración de probióticos en personas con alguna de estas dos patologías.

Para proceder a la selección, se estudiaron los resúmenes y, en caso necesario, el texto completo para evaluar si la información que contenían era válida para el desarrollo del trabajo.

Análisis de los datos: la información obtenida se estructuró en un único apartado, el cual se dividió en dos subapartados, uno para los datos obtenidos en los ensayos del MDD y otro para los obtenidos en el TEA. Del conjunto de datos analizados se extrajo la información referente al número de participantes en el estudio, el tipo de investigación y el resultado obtenido sobre el impacto de los probióticos en cada patología.

4. Resultados

Por medio del siguiente diagrama de flujo, se expone el proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.



Se revisaron un total de 11 artículos que describían ensayos clínicos. En siete de ellos se probaba el uso de probióticos y su impacto en el trastorno depresivo, mientras cuatro trataban sobre el empleo de probióticos en niños con TEA. La mayoría de estos ensayos fueron aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con la excepción de dos casos prospectivos abiertos y uno basado en un único sujeto de estudio.

Para visualizar y comparar más claramente los resultados de cada ensayo clínico, se elaboró una tabla explicativa dividida en dos apartados, uno para cada trastorno mental. En esta tabla se incluyeron los autores y el año de publicación, los sujetos que participaron en el estudio, el tipo de estudio llevado a cabo y los resultados obtenidos en cada uno (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los ensayos incluidos en la revisión bibliográfica. Fuente: elaboración propia

Autores y año	Sujetos	Tipo de estudio	Resultados
Depresión			
Steenbergen L, et al., 2015 [18]	40 adultos jóvenes y sanos	Ensayo aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo	En comparación con los participantes que recibieron la intervención con placebo, los que recibieron la intervención probiótica multiespecies de 4 semanas mostraron una reactividad cognitiva general significativamente reducida al estado de ánimo triste.

Cepeda MS, et al, 2016 ^[19]	18.019 participantes adultos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición	Estudio transversal basado en la población	<p>Los primeros resultados reflejaron que los sujetos expuestos a probióticos eran menos propensos a tener depresión.</p> <p>Después de ajustar los resultados, la asociación entre la exposición a probióticos y la depresión desapareció, independientemente de cómo se definiera la depresión. Para la depresión leve a más grave, el OR fue de 0,85 (IC del 95% = 0,70–1,03), y para la depresión moderada o más grave, el OR fue de 0,82 (IC del 95% = 0,61–1,1).</p>
Akkasheh G, et al., 2016 ^[20]	40 pacientes con diagnóstico de MDD, con edades entre 20 y 55.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	<p>Los sujetos con MDD que recibieron suplementos probióticos habían disminuido significativamente las puntuaciones totales del <i>Cuestionario de Depresión de Beck</i>.</p> <p>Los que recibieron probióticos tuvieron una reducción media de 5,7</p>

			puntos frente a una reducción de 1,5 en el grupo placebo.
Pinto-Sanchez M, et al., 2017 [21]	44 adultos con SII y diarrea y ansiedad y / o depresión de leve a moderada	Ensayo clínico de 10 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	En la semana 6, 14 de 22 pacientes obtuvieron una reducción de 2 puntos o más en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, frente a 7 de 22 del grupo placebo. En la semana 10, las puntuaciones de depresión se redujeron en pacientes que recibieron <i>BL</i> versus placebo.
Slykerman R, et al., 2017 [22]	423 mujeres reclutadas en la semana 14-16 de gestación	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Las madres en el grupo de tratamiento con este probiótico tuvieron puntuaciones de depresión significativamente más bajas en el período postparto, en comparación con las madres del grupo placebo.
Romijn AR, et al., 2017 [23]	79 sujetos (10 abandonos) con puntajes al menos moderados en el estado de ánimo	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de probióticos y placebo en ninguna medida de resultado psicológico. En el punto final, 9 (23%) de los del grupo de

			probióticos mostraron un cambio de ~ 60% en la <i>Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg</i> (respondedores), en comparación con 10 (26%) de los del grupo de placebo.
Kazemi A, et al., 2019 [24]	110 pacientes deprimidos, de los cuales 81 completaron el ensayo	Ensayo clínico, doble ciego	La suplementación con probióticos resultó en una disminución significativa en la puntuación de BDI (18.25–9.0) en comparación con la suplementación con placebo (18.74–15.55) y prebiótica (19.43–14.14) (p = 0.042)
Trastorno del espectro autista [TEA]			
Tomova A, et al. 2015 [25]	10 niños con autismo, 9 hermanos y 10 niños sanos	Prospectivo, abierto	En los niños autistas, la microbiota fecal mostró una disminución significativa de la relación <i>Bacteroidetes / Firmicutes</i> y una elevación en la cantidad de <i>Lactobacillus.spp.</i> Los participantes incluidos en la investigación, demostraron una fuerte correlación positiva entre la

			gravedad del autismo y la gravedad de la disfunción gastrointestinal.
Grossi E, et al., 2016 [26]	1 niño de 12 años con TEA y discapacidad cognitiva grave	Estudio de un caso concreto, con un tratamiento de 4 semanas y un seguimiento de 4 meses	Tras unas semanas desde el inicio del tratamiento, se produjo una mejora en los síntomas del núcleo autista. El puntaje del dominio de <i>Afecto Social de ADOS</i> mejoró cambiando de 20 a 18 después de dos meses de tratamiento con una reducción adicional de 1 punto en los siguientes dos meses. El nivel 17 de gravedad se mantuvo estable en el período de seguimiento
Slykerman RF, et al., 2017 [27]	474 niños que nacieron entre marzo de 2004 y agosto de 2005	Ensayo aleatorizado controlado con placebo	Se evaluó un total de 342 (72,2%) niños (HN001 n = 109, HN019 n = 118 y placebo n = 115). En general, no hubo diferencias significativas en los resultados neurocognitivos entre ambos grupos de tratamiento
Shabaan S , et al., 2018 [28]	Muestras de heces de 30 niños	Prospectivo, abierto	Después de la suplementación con probióticos, la PCR en

	autistas de 5 a 9 años		heces de niños autistas mostró aumentos en los recuentos de colonias de <i>bifidobacterias</i> y niveles de <i>lactobacilos</i> , con una reducción significativa en su peso corporal, así como mejoras significativas en la gravedad del autismo (evaluado por el ATEC)
--	------------------------	--	--

5. Discusión

Diversos estudios han demostrado la importancia de mantener una microbiota intestinal sana, para asegurar un buen estado de salud, por ello, las investigaciones con probióticos en distintos ámbitos han cogido fuerza en la última década [9].

La microbiota intestinal interviene en la generación del BDNF, de la serotonina, del GABA y de otras moléculas imprescindibles en el correcto funcionamiento del SNC. Las concentraciones de estas moléculas pueden verse alteradas cuando se produce una disbiosis, por un aumento de bacterias patógenas o bien por una pérdida de microorganismos beneficiosos, lo que podría influir en la aparición de ciertas enfermedades neurológicas [1].

Debido a lo novedoso de este tema, en general, se han realizado pocos ensayos aleatorizados y controlados que examinen el uso de probióticos en la depresión y el TEA.

En esta revisión, se seleccionaron 7 artículos que exponían ensayos clínicos relacionados con el uso de probióticos en la sintomatología depresiva, con una antigüedad inferior a 5 años desde la fecha. Cinco de esos estudios [18, 20, 21, 22, 24] obtuvieron resultados que asociaban el uso de probióticos con una disminución en las puntuaciones en los cuestionarios de la depresión y una

mejora del estado de ánimo, en comparación con el grupo al que se le había administrado placebo, mientras que, en los dos restantes [19, 23], los resultados obtenidos entre ambos grupos de estudio eran semejantes.

Respecto a los niños con TEA, se observó una microbiota significativamente alterada. Este hecho está ligado a un aumento de la inflamación intestinal, con la consiguiente aparición de diversos problemas gastrointestinales que repercute directamente sobre el estado físico y mental del niño [29].

En los estudios analizados sobre la suplementación con probióticos en estos niños, la evidencia fue mucho más limitada. De los cuatro ensayos recientes examinados, tres [25, 26, 28] obtuvieron una mejora significativa de la gravedad del autismo después de la suplementación con probióticos, relacionado con un alivio de los síntomas gastrointestinales, debido a un aumento de las colonias de bifidobacterias y lactobacilos en el tracto intestinal y uno [27] no observó cambios en los resultados neurocognitivos de los grupos de tratamiento.

Aunque el eje microbiota-intestino-cerebro, ha sido ampliamente estudiado en modelos animales, con claros resultados de asociación entre la microbiota y las alteraciones neurológicas y conductuales, los hallazgos en humanos son menos abundantes y significativos [30].

La mayoría de los ensayos realizados en seres humanos abarcan un grupo muy reducido de población, con diferentes rangos de edades y utilizando diferentes concentraciones y cepas de probióticos. Es necesario realizar mayor número de ensayos sobre esta asociación para obtener resultados más sólidos y poder postular a los probióticos como un tratamiento alternativo y eficaz frente a los trastornos neurológicos.

6. Conclusión

Según los estudios realizados hasta la fecha en seres humanos, la evidencia de la asociación entre los probióticos y la mejora de los síntomas de las enfermedades mentales y neurológicas es muy limitada. La bidireccionalidad del eje intestino-cerebro es un hallazgo importante para justificar que una alteración en el intestino, producida por una disbiosis de la microbiota, pueda repercutir

negativamente sobre nuestro sistema nervioso, pues, aunque no se puede determinar una microbiota “sana” debido a la gran variabilidad entre un individuo y otro, sí se puede achacar la presencia de niveles alterados de diversas cepas con la presencia de alguna patología. Finalmente, es necesario realizar una investigación más profunda, respaldada con un mayor número de estudios, para esclarecer el impacto que tiene el uso de probióticos en el desarrollo de trastornos del estado de ánimo y el TEA.

7. Referencias bibliográficas

1. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol [Internet]. 2019 [citado 5 Mar 2020];68(03):111-117. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
2. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in search of happiness. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2015 [citado 6 Mar 2020];11:715-723. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370913/>
3. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre los trastornos mentales. Trastornos mentales [internet]. 2019 [citado 10 mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
4. Mullins N, Lewis CM. Genetics of depression: progress at last. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2017 [citado 7 Mar 2020];19(8):43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486596/>
5. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 [citado 7 Mar 2020];22(1):361-368. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698498/>
6. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. Harv Rev Psychiatry [Internet]. 2015 [citado 10 Mar 2020];23(1):1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309382/>
7. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. The Lancet. 2018;392(10146):508-520.
8. Organización Mundial de la Salud. Resolución de la OMS sobre los trastornos del espectro autista. Trastorno del espectro autista [internet].

- 2019 [citado 10 mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
9. Holguín LD, García AM, Lemus K K, Ramos A, Sierra GJ, Gómez Jiménez M. Microbiota intestinal y sus generalidades en el organismo del ser humano. Bio [Internet]. 2018 [citado 22 de mayo de 2020]; 1(2). Disponible en:
<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/2229>
 10. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper E. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Discapacidad, Clínica y Neurociencias [Internet]. 2017 [citado 25 Mar 2020];4(2):52-58. Disponible en: <http://riberdis.cedd.net/handle/11181/5361>
 11. De La Fuente M. Eje microbiota-intestino-cerebro. Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos. 2020;1(1):47-53.
 12. Magalhães-Guedes KT. The Dialogue between the Intestine-brain Axis: What is the Role of Probiotics? Asian Food Science Journal [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2020];14(3):7-23.
Disponible en: <http://journalafsj.com/index.php/AFSJ/article/view/30131>
 13. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients [Internet]. 2017 [citado 10 Abr 2020];9(9):1-10. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>
 14. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. J Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2016 [citado 11 Abr 2020];22(4):589-605. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056568/>
 15. Islam SU. Clinical uses of probiotics. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2016 [citado 11 Abr 2020];95(5):e2658. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748908/>
 16. Khalighi A, Behdani R, Kouhestani S. Probiotics: A comprehensive review of their classification, mode of action and role in human nutrition. Probiotics

- and Prebiotics in Human Nutrition And Health. Rijeka: SPi Global; 2016. p. 20-26.
17. Heredia P, Hernandez A, Gonzalez A, Vallejo B. Bacteriocinas de bacterias ácido lácticas: mecanismos de acción y actividad antimicrobiana contra patógenos en quesos. *Interciencia*. 2017;42(6):340-341.
 18. Steenbergen L, Sellaro R, Van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to assess the effect of multi-species probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015 [citado 13 Abr 2020];48:258–264. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159115000884?via%3Dihub>
 19. Cepeda M, Katz E, Blacketer C. Microbiome-gut-brain axis: probiotics and their association with depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, [Internet]. 2016 [citado 19 Abr 2020];29(1):39-44 Disponible en: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.15120410>
 20. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* [Internet]. 2016 [citado 19 Abr 2020];32(3):315–320. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715003913?via%3Dihub>
 21. Pinto-Sanchez M, Hall G, Ghajar K, Bolino C, Lau, J et al. 2017. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Hamilton: Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado 19 Abr 2020];153(2):448-449. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35557-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F28483500%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35557-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F28483500%2F)

22. Slykerman R, Hood F, Wickens K, Thompson J, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EbioMedicine* [Internet]. 2017 [citado 19 Abr 2020];24:159-165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652021/>
23. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for symptoms of depression. *Aust NZJ Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 19 Abr 2020];51(8):810-821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518919/>
24. Kazemi A, Noorbala A, Azam K, Eskandari M, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2020];38(2):522-528. Disponible en: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30161-4/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30161-4/fulltext)
25. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* [Internet]. 2015 [citado 21 Abr 2020];138:179-187. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938414005101?via%3Dihub>
26. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in symptoms of central autism spectrum disorder after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 2016 [citado 21 Abr 2020];4:2050313X16666231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006292/>
27. Slykerman RF, Kang J, Van Zyl N, Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. Effect of early prebiotic supplementation on childhood cognition, behavior, and mood in a randomized, placebo-controlled trial. *Acta*

- Paediatr [Internet]. 2018 [citado 21 Abr 2020];107:2173–2178. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.14590>
28. Shabaan S, El Gendy Y, Mehanna N, El-Senousy W, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*. 2018;21(9):676-681.
29. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicine (Kaunas) [Internet]*. 2019 [citado 10 May 2020];55(5):129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571640/>
30. Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. 2018 [citado 11 May 2020];18(11):81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855251/>