

Descripción de las características del microbioma salival en pacientes con trastorno del espectro autista

Marcela Arenas González¹ , Irene Coll Campayo² , Sira Herrera-Martínez³ ,
Cristina Díaz-Martínez⁴ , Antonia Alcaina Lorente⁵ .

Resumen: **Introducción:** El trastorno del espectro autista (TEA) es una alteración del neurodesarrollo heterogéneo y multifactorial de aparición temprana y que se desarrolla a lo largo de la vida de los pacientes. Las principales características del TEA son la falta de comunicación e interacción social, intereses delimitados y conductas sensoriales y motoras reiterativas, y que generalmente son personas dependientes de por vida. Comorbilidades como la periodontitis, alergias, trastornos gastrointestinales, disbiosis y microbiota oral e intestinal alterada son comunes en estos sujetos. **Objetivo:** Identificar las características del microbioma salival en sujetos con TEA de 6 a 18 años de edad y sujetos neurotípicos mediante una revisión narrativa de la literatura. **Material y métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science, Cochrane y Google académico, entre 2009 y 2024. **Resultados:** Fueron seleccionados cuatro artículos para el análisis y extracción de los datos. **Conclusión:** Existe una relación entre la composición y características del microbioma de la saliva y la etiopatogenia y manifestación de enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas y trastornos del neurodesarrollo, entre ellas el trastorno del espectro autista en la población infantil.

Palabras clave: Disbiosis, autismo, microbioma, saliva.

Descrição das Características do Microbioma Salivar em Pacientes com Transtorno do Espectro Autista

Resumo: **Introdução:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma alteração neurodesenvolvimental heterogênea e multifatorial que surge precocemente e se desenvolve ao longo da vida dos pacientes. As principais características do TEA incluem falta de comunicação e interação social, interesses restritos e comportamentos sensoriais e motores repetitivos, resultando frequentemente em dependência vitalícia. Comorbidades como periodontite, alergias, distúrbios gastrointestinais, disbiose e microbiota oral e intestinal alterada são comuns nesses indivíduos. **Objetivo:** Identificar as características do microbioma salivar em indivíduos com TEA de 6 a 18 anos de idade e indivíduos neurotípicos por meio de uma revisão narrativa da literatura. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Cochrane e Google Acadêmico, entre 2009 e 2024. **Resultados:** Quatro publicações foram selecionados para análise e extração de dados. **Conclusão:** Existe uma relação entre a composição e as características do microbioma salivar e a etiopatogenia e manifestação de doenças inflamatórias, neurodegenerativas e transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo o Transtorno do Espectro Autista na população pediátrica.

Palavras-chave: Transtorno Autístico, disbiose, microbioma, saliva.

¹ Profesora sustituta interina. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

² Profesora Titular de Odontología Preventiva y Comunitaria Básica. Universitat de les Illes Balears. España.

³ Servicio de Odontopediatría, Hospital HM Nens. HM, Barcelona, España.

⁴ Servicio de Odontopediatría, Hospital HM Nens. HM, Barcelona, España.

⁵ Facultad de Odontología. Universidad de Murcia. España.

Description of the Salivary Microbiome Characteristics Patients with Autism Spectrum Disorder

Abstract: **Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous and multifactorial neurodevelopmental disorder that appears early and develops throughout the life of the patient. The main characteristics of ASD include a lack of communication and social interaction, limited interests, and repetitive sensory and motor behaviors, often resulting in lifelong dependency. Comorbidities such as periodontitis, allergies, gastrointestinal disorders, dysbiosis, and altered oral and intestinal microbiota are common in these individuals. **Objective:** To identify the characteristics of the salivary microbiome in subjects with ASD aged 6 to 18 years and neurotypical subjects through a narrative literature review. **Materials and Methods:** A search was conducted in the following databases: PubMed, Web of Science, Cochran, and Google Scholar published between 2009 and 2024. **Results:** four articles were selected for analysis and data extraction. **Conclusion:** There is a relationship between the composition and characteristics of the salivary microbiome and the etiopathogenesis and manifestation of inflammatory, neurodegenerative, and neurodevelopmental disorders, including Autism Spectrum Disorder in the pediatric population.

Key words: Dysbiosis, Autistic disorder, microbiome, saliva.

Introducción

En la actual clasificación del DSM-5, (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), de la Asociación Americana de Psiquiatría¹, los sujetos con diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA) se encuentran dentro del diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo, e incluyen lo que anteriormente era considerado: el trastorno autista (TA), trastorno de Asperger (TAs), el trastorno desintegrativo infantil (TDI) y los trastornos generalizados del desarrollo no especificado (TGD-NOS). El TEA es un trastorno del desarrollo, heterogéneo y multifactorial, de inicio temprano que evoluciona a lo largo de toda 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 motores². En pacientes con TEA, las comorbilidades son muy habituales, principalmente las enfermedades gastrointestinales, alergias, y periodontitis entre otras³.

Varias alteraciones orofaríngeas, como un incremento de la sensibilidad sensorial oral, el rechazo de ciertos sabores y texturas, y alteraciones en el transcriptoma salival, están relacionadas con el TEA. La etiopatogenia del TEA se compone de un complejo de eventos que afectan un fondo genético susceptible, en la actualidad no se ha demostrado que exista un solo factor que pueda ser responsable de su origen. Estos eventos incluyen una combinación de factores ambientales y epigenéticos, así como mutaciones *de novo* de alta penetrancia poco comunes^{3,4}.

En la actualidad, la evidencia respalda la asociación directa entre el TEA y el microbioma salival⁵. Por un lado, una serie de estudios, realizados en modelos animales, demostraron diferencias significativas en la composición y diversidad del microbioma intestinal entre personas con TEA y sujetos neurotípicos. Estos resultados indican que la disbiosis intestinal es un factor importante que contribuye a la aparición del trastorno del espectro autista⁶. En contraposición, otras investigaciones

exponen que el TEA puede inducir a varios cambios en el estilo de vida, incluidas las preferencias alimenticias, las cuales a su vez promueven la disbiosis intestinal⁷. Indiscutiblemente, el desequilibrio de la población microbiana gastrointestinal, ejerce efectos importantes en el eje intestino-cerebro debido a la estrecha relación entre el microbioma intestinal y los sistemas nervioso, entérico, endocrino, e inmunológico³.

El segundo microbioma más heterogéneo en los seres humanos, después del ecosistema microbiano intestinal, se encuentra en la cavidad oral. Esta diversidad microbiana está relacionada con la presencia de diferentes enfermedades ampliamente descritas⁸. Recientemente, se han publicado³ diferentes estudios en los cuales se ha demostrado una prevalencia significativamente mayor en pacientes con TEA de *Haemophilus* en la biofilm dental, y *Streptococos* y *Proteobacterias* en la saliva, por el contrario una reducción de *Actinomyces* en saliva, y *Bacteroides* en el biofilm dental, de los géneros *Prevotella*, *Selenomonas*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*⁹. Por tanto, la caracterización del perfil del microbioma salival podría ayudar a cambiar el enfoque clínico para la prevención y tratamiento de las patologías orales, así como también, en el desarrollo de métodos diagnósticos alternativos para el trastorno del espectro autista. El objetivo de este artículo es describir las características del microbioma salival en sujetos con TEA de 6 a 18 años de edad mediante una revisión narrativa de la literatura.

Material y Métodos

El objetivo del estudio es identificar las características del microbioma salival en sujetos con TEA y sujetos neurotípicos y describir las diferencias que existen en el microbioma salival, entre sujetos con TEA y pacientes neurotípicos.

Fue utilizada la metodología con pregunta PICO:

En sujetos entre 6 y 18 años de edad ¿Qué discrepancias existen entre las características del microbioma salival de sujetos con diagnóstico del trastorno del espectro autista y sujetos neurotípicos?

P (Población): sujetos con diagnóstico (DSM-5) de trastorno del espectro autista entre 6 y 18 años

I (Intervención): caracterización del microbioma salival

C (Comparación): sujetos neurotípicos

O (Resultado): diferencias en la composición y características del microbioma salival

S (Tipo de estudio): ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y estudios observacionales

La presente investigación está planteada como una revisión narrativa, en la cual llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica electrónica relacionada con el microbioma salival, publicados desde 2009 hasta 2024, con el fin de identificar los estudios más relevantes que respondieran a los objetivos enunciados.

En las bases de datos PubMed, Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane y Google académico, utilizando términos

libres, fueron utilizados términos DeCS y MeSH, combinándolos con los operadores booleanos AND y OR. Durante la investigación, se utilizaron palabras clave restringidas al idioma inglés, tales como: *Autism Spectrum Disorder*; *Oral Microbiota*; *Salivary Microbiome*; *Salivary Microbiota*; y *Gut-Brain Axis*. Se utilizaron paréntesis para especificar combinaciones de búsqueda y comillas para realizar búsquedas con términos que contienen diferentes palabras. Posteriormente, se utilizaron filtros de fecha de publicación, limitando la búsqueda a artículos publicados en los últimos 15 años.

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se establecieron criterios de inclusión y exclusión, los cuales están expresados en la tabla 1.

Tabla 1. Síntesis de los criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios que den respuesta a los objetivos planteados	Estudios que no den respuesta a los objetivos planteados
Ensayos clínicos controlados y aleatorizados Estudios observacionales	Textos completos no disponibles
Artículos publicados en los últimos 15 años	Aquellos estudios que no cumplan con los criterios de inclusión
Artículos de acceso abiertos, gratuito o completos	
Artículos en inglés y español	
Población estudiada entre 6 y 18 años de edad	

Resultados

Una vez analizadas aquellas publicaciones que respondieron a los objetivos propuestos, se escogieron 4 artículos que incluyeron publicaciones de los últimos 15 años y que comprendieran una población entre 6 y 18 años de edad. De los cuales fueron extraídos los datos mencionados en la Tabla 2.

Aunque los términos microbioma y microbiota a menudo se usan indistintamente, estos difieren entre sí; el microbioma se refiere a la colección de genomas de todos los microorganismos encontrados en un entorno determinado, y el segundo abarca a todos los miembros vivos que forman el microbioma¹⁰. El microbioma humano consiste en billones de microorganismos^{11,12}, incluyendo bacterias (microbioma), hongos (micobioma), virus (viroma), arqueas (arqueoma) y parásitos eucariotas (parásitos protozoarios); la variabilidad en la composición del microbioma depende de diversos factores tales como, los hábitos alimenticios, estilo de vida, estrés, condiciones socioeconómicas, entorno laboral, y enfermedades subyacentes entre muchos otros¹³. El número de bacterias prevalece significativamente al de cualquier otro grupo, y por lo tanto, el término microorganismos se emplea por lo general para referirse sólo a las bacterias.

En la cavidad oral podemos encontrar aproximadamente entre 50 y 100 mil millones de bacterias y 600 especies microbianas, con diferentes subconjuntos colonizando hábitats distintos¹⁴. Estas especies pertenecen a 185 géneros y 12

Tabla 2. Características principales y resultados de los artículos incluidos en la revisión

Año	Pacientes	Muestra	Método	Microbioma oral pacientes con TEA	Ref.
2018	32 TEA 7-14 años 27 NT 8-11 años	Saliva	16S rRNA	Sobrecrecimiento: <i>Proteobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> en saliva Disminución: <i>Actinobacteria</i> en saliva	(9)
2018	180 TEA 53 ± 16 años 106 NT 43 ± 16 años	Saliva	Secuenciación mediante NGS	<i>Planctomycetales</i> spp., <i>Cyanobacteria</i> , <i>Cellulomonas fimi</i> ATCC 484 Sobrecrecimiento (TEA vs. DD) <i>Brucella</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> Disminución (TEA vs. NT): <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Mucilaginibacter</i> sp Disminución: (ASD vs. DD): <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Chamaesiphon minutus</i> <i>PCC 6605</i> , <i>Pseudomonadaceae</i>	(20)
2019	20 TEA 7-21 años 19 NT 7-55 años	Saliva	16S rRNA	Diferencias no significativas en cuanto a la alpha y beta diversidad Sobrecrecimiento: <i>Bacilli</i> genus, <i>Gemellaceae</i> , <i>Rickettsiales</i> , <i>Propionibacterium</i> Disminución: <i>Parvimonas</i> , TM7 <i>Saccharibacteria</i>	(21)
2020	53 TEA y 27 NT 6.9 (± 1.5) 6.9 (± 1.8)	Saliva	16S RNA	Sobrecrecimiento: <i>Rothia</i> , <i>Filifactor</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Weeksellaceae</i> , <i>Ralstonia</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , Disminución: <i>Tannerella</i> , <i>Moryella</i> y TM7-3	(22)

Abreviaciones: TEA, Sujetos con trastorno del espectro autista; NT, sujetos neurotípicos; DD: Retraso del desarrollo no TEA, NGS, secuenciación avanzada de próxima generación.

filos, a saber, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, *Sacchari Bacteria* y *Gracilibacteria*. Aproximadamente el 54% posee una denominación formal, el 14%

no tienen nombre y no han podido ser cultivadas, y el 32% solo se conocen como filotipos no cultivados¹⁵. El microbioma oral se encuentra en un entorno complejo que incluye hábitats microbianos pequeños y distintos, como la superficie dental,

espacio subgingival, la lengua, la mucosa bucal, el paladar blando y duro, cada uno de ellos puede desarrollar un ecosistema heterogéneo y peculiar.

La disbiosis oral puede conllevar alteraciones locales y sistémicas. Las primeras consisten en infecciones y procesos inflamatorios, incluyendo la caries dental y la periodontitis. Los efectos sistémicos de la disbiosis oral pueden ser perjudiciales para el desarrollo de enfermedades no transmisibles, predominantemente la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, varios tipos de cáncer^{16,17}, e incluso resultados adversos en el embarazo¹⁸. Aunque es difícil definir un vínculo causal entre la disbiosis oral y las enfermedades sistémicas, el estudio del microbioma salival puede considerarse una herramienta inestimable para entender el origen y las manifestaciones clínicas de diversas enfermedades¹⁹.

En el estudio transversal realizado por Qiao *et al.*, en 2018, se describieron las alteraciones en el microbioma salival en sujetos con TEA en comparación con sujetos neurotípicos⁹. El análisis de las muestras de saliva no desveló diferencias en cuanto a la diversidad alfa entre los grupos examinados. El análisis taxonómico demostró que en ambas cohortes de sujetos, los géneros *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* fueron los filos más abundantes en las muestras de saliva, en total 98.06%, con una mayor predominancia de *Proteobacteria* en niños con TEA. Igualmente, se observó el crecimiento excesivo de los géneros *Streptococcus* y *Haemophilus* en la saliva, y la disminución de los géneros *Prevotella*,

Selenomonas, *Porphyromonas*, *Actinomyces* y *Fusobacterium*. Adicionalmente, el género *Rothia* se redujo en las muestras de saliva de los niños con TEA.

La segunda publicación analizada fue realizada por Hicks *et al.*²⁰ la cual fue planteada como un estudio transversal, observacional, y de casos y controles, donde se analizó a una cohorte de pacientes de 180 niños. El estudio examinó el microbioma orofaríngeo en 180 niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) (85% varones), 106 niños neurotípicos (NT) (60% varones) y 60 niños con retraso del neurodesarrollo no autista (DD) (70% varones). Los resultados indicaron una mayor prevalencia de trastornos gastrointestinales (GI) en niños con TEA y en aquellos con DD no autista (22% y 20%, respectivamente) en comparación con los niños neurotípicos (3%), y una mayor tasa de reacciones de hipersensibilidad inmunológica mediada por medicamentos o alimentos (21%) en comparación con las cohortes de sujetos normotípicos y DD (9% y 8%, respectivamente). El microbioma oral incluyó el filo *Proteobacteria*, las familias *Pasteurellaceae* y *Flavobacteriaceae*, los géneros *Neisseria* y *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *S. mitis* Bó, *Streptococcus sp.* y *Gemella sp.* En general, el *Firmicutes* fue el filo más abundante, con *Lactobacillales* y *Bacillales* siendo los órdenes más prominentes. No se observaron diferencias en la diversidad alfa (dentro del grupo), pero se observaron diferencias significativas en la diversidad beta, con los niños normotípicos mostrando la mayor tasa de diversidad entre grupos. La comparación entre niños con TEA y normotípicos mostró el crecimiento excesivo del filo *Plactomycetales* y del género *Limnohabitans*,

así como la disminución de los géneros *Mucilaginibacter* y *Gemmata*, *Bacteroides vulgatus* y *Ramlibacter tataouinensis*.

El estudio de Kong *et al.*, publicado en 2019 realizó el análisis comparativo entre el microbioma intestinal y oral en niños con TEA y sujetos normotípicos²¹. La colonización intestinal por bacterias orales a través de la transferencia ectópica de patógenos (por ejemplo, la *Porfiromona gingivalis* en la periodontitis crónica) promueve la disbiosis intestinal y el proceso inflamatorio, la cual se propagan paulatinamente a través del huésped. El objetivo planteado en este estudio fue identificar índices o biomarcadores microbianos adecuados para el diagnóstico y monitoreo de los sujetos con diagnóstico del trastorno del espectro autista. Se plantearon los siguientes supuestos: la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en el intestino, y la abundancia de los géneros *Butyricimonas* y *Parvimonas* en el intestino y la saliva, respectivamente. El microbioma salival de los niños con TEA se caracterizó por el crecimiento excesivo del género *Bacilli*. Sin embargo, aún no está demostrado si el crecimiento excesivo del género *Bacilli* en la boca y en el intestino de los pacientes con TEA puede deberse a factores ambientales (por ejemplo la dieta) o si el *Bacilli* podría migrar de la cavidad oral al intestino. Sin embargo, la evidencia de la colonización del intestino por el crecimiento excesivo microbiano en la saliva puede abrir nuevas perspectivas sobre la utilización de índices y/o biomarcadores microbianos salivales para detectar y confirmar la disbiosis intestinal. Otra evidencia es el crecimiento excesivo oral del género *Bacilli* (filo *Firmicutes*) tanto en la boca como en el intestino de los niños con TEA y en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estudios

previos realizados en pacientes con EII detectaron amplificaciones importantes en las bacterias facultativas anaeróbicas.

Por último en el estudio realizado por Ragusa *et al.* en 2020²², se llevó a cabo un enfoque ajustado del perfil de expresión de microARN mediante la tecnología *NanoString*, seguido de experimentos de validación en qPCR, y análisis del microbioma 16S rRNA en saliva de 53 niños con TEA y 27 niños neurotípicos. Los microARN, MiR-29a-3p y MiR-141-3p estaban sobreexpresados, mientras que MiR-16-5p, let-7b-5p y MiR-451a estaban subregulados en los sujetos con TEA en comparación con los pacientes neurotípicos. El análisis del microbioma en la misma población reveló que los géneros *Rothia*, *Filifactor*, *Actinobacillus*, *Weeksellaceae*, *Ralstonia*, *Pasteurellaceae* y *Aggregatibacter* aumentaron su abundancia relativa en pacientes con TEA, mientras que los géneros *Tannerella*, *Moryella* y *Saccharibacteria* disminuyeron. Las diferenciaciones tanto de microARNs como de bacterias se asociaron estadísticamente con diferentes puntuaciones neuropsicológicas relacionadas con anomalías en la interacción social y la comunicación. Entre las asociaciones microARN/bacteria, la más relevante fue la correlación negativa entre la expresión de miR-141-3p en saliva y la abundancia de *Tannerella*. Las desregulaciones del microARN y microbioma encontradas en la saliva de los niños con TEA están potencialmente asociadas con los deterioros cognitivos de los sujetos. Además, podría ocurrir una posible comunicación cruzada entre los microARN circulantes y las bacterias residentes en la saliva de los niños con TEA.

Discusión

Debido a que la cavidad oral es el punto inicial de entrada al tracto digestivo y respiratorio, es posible afirmar que la evidencia que existe actualmente sobre el vínculo entre el sistema intestinal, el ecosistema microbiano y los trastornos del neurodesarrollo está impulsando la realización de diversos estudios relacionados con el microbioma salival. Los estudios en modelos animales y en humanos demostraron que los patógenos orales migran progresivamente al intestino, induciendo disbiosis intestinal y provocando alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal y como resultado la consiguiente activación del sistema inmunológico sistémico y local²³. La cavidad oral puede actuar como reservorio de posibles patógenos intestinales que pueden exacerbar la enfermedad intestinal crónica²⁴. Por ejemplo, el crecimiento excesivo de *Proteobacterias* se asocia en la actualidad con el síndrome metabólico y la enfermedad inflamatoria intestinal²⁵.

La disbiosis oral en el TEA podría reflejarse en cambios en el perfil metabólico con la sobreexpresión de metabolitos estrechamente relacionados con la patogénesis del TEA²⁶. El aumento de acetato y propionato, junto con la disminución de butirato y la síntesis microbiana pueden llegar a confirmar el papel central de los mecanismos bioquímicos en el TEA, y en particular, el papel del metabolismo del triptófano²⁷.

La acumulación de metabolitos específicos (p-cresol) es debido al crecimiento excesivo de *C. difficile* y se asocia con comportamientos graves restringidos y repetitivos²⁸. La considerable abundancia

de *C. difficile* en el intestino de los sujetos con TEA puede reflejar un papel importante para este patógeno. Si los cambios metabólicos son el resultado de la disbiosis oral en niños con TEA aún está por determinarse. El análisis de los artículos incluidos en esta revisión puede contribuir a dar a conocer la importancia del microbioma salival como cofactor clave para una respuesta más temprana y precisa en el diagnóstico de TEA y para un adecuado manejo de la enfermedad, especialmente para evaluar la respuesta a los tratamientos terapéuticos. Por ejemplo, descifrar el microbioma de la saliva puede contribuir a la identificación de subgrupos clínicos o subclínicos de pacientes con TEA con enfermedad gastrointestinal o enfermedades autoinmunes o procesos inflamatorios²⁹.

En los últimos años, varios estudios han informado del efecto beneficioso del consumo de los prebióticos para el tratamiento de la disbiosis oral. Los prebióticos, son compuestos no digeribles que facilitan el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas en el intestino, son particularmente tipos de fibras y oligosacáridos que no se digieren en el tracto gastrointestinal superior. Por ejemplo, el consumo regular de glutamina, galactooligosacáridos de cadena corta y fructooligosacáridos de cadena larga, durante aproximadamente seis semanas remodela la estructura de la microbiota oral³⁰.

Por otro lado, hay pruebas sólidas que surgen de un gran número de estudios recientes *in vitro* e *in vivo*, que sugieren que varios probióticos modulan las especies bacterianas orales asociadas con trastornos mentales³⁰. Los probióticos

son microorganismos vivos, generalmente bacterias y levaduras, que en cantidades adecuadas pueden proporcionar beneficios para la salud del paciente. En particular, varias cepas de probióticos, especialmente *Lactobacilli* y las cepas de *Bifidobacterium*, tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de patógenos o de crear un entorno crítico para su proliferación. Por ejemplo, en un modelo *in vitro*, fue posible observar que los *Lactobacillus rhamnosus* reducen la capacidad de formación de biopelículas del *Fusobacterium nucleatum*³⁰. Los resultados anteriormente expuestos han originado la disponibilidad de un número cada vez mayor de probióticos en diferentes tipos de presentaciones comerciales, tales como, cápsulas, tabletas, enjuagues bucales, aerosoles orales, barras y suplementos alimenticios.

El diagnóstico de TEA actualmente se basa en pruebas psicológicas que pueden ser en muchos casos subjetivas e inconsistentes. Los estudios analizados sugieren una transformación en los enfoques diagnósticos actuales basados en perfiles o biomarcadores microbianos intestinales y salivales. Los pacientes con TEA tienen síntomas gastrointestinales desproporcionados en comparación con los individuos neurotípicos. Por lo tanto, el desarrollo de biomarcadores del microbioma salival es particularmente importante para monitorear la salud gastrointestinal o guiar las intervenciones en el tratamiento de las alteraciones gastrointestinales. Por ejemplo, los resultados preliminares de estos estudios pueden servir como un punto de partida para analizar si cambiar el microbioma (por ejemplo, con probióticos) mejoraría las condiciones de comorbilidad en pacientes con TEA y modificaría aún más los síntomas del TEA.

Las investigaciones de las relaciones causales entre los microbiomas, el estado del TEA y las comorbilidades quedan a la espera de investigaciones futuras. Investigaciones adicionales podrían explorar perfiles metabólicos para caracterizar factores inflamatorios y metabolitos relacionados con el microbioma en la cavidad oral e intestinal, como interleucinas y ácidos grasos de cadena corta. Otras áreas de estudio incluyen la exploración del papel del microbioma en condiciones inflamatorias como la alergia y las enfermedades autoinmunes, la investigación de su vinculación genética y/o epigenética, el estudio del mecanismo del eje intestino-cerebro y circuitos neuronales relevantes, y, en última instancia, la profundización en el conocimiento sobre la patogénesis del TEA. Estos índices y biomarcadores, podrían llegar a transformar los protocolos para el cribado, diagnóstico y monitoreo del tratamiento del TEA en el futuro.

Dentro de las limitaciones que nos hemos encontrado durante la realización de esta revisión narrativa, podemos señalar la inclusión de la revisión de los artículos de de acceso abierto, gratuito o completos, y aquellas que habían sido publicadas entre 2009 y 2024.

Conclusión

Podemos concluir que el análisis y comprensión de los datos extraídos de las investigaciones con tecnología de secuenciación de alto rendimiento del gen 16S rRNA, o secuenciación mediante NGS, utilizados actualmente para caracterizar el microbioma salival de pacientes

con trastorno del espectro autista, en comparación con sujetos normotípicos es determinante para el conocimiento de la etiopatogenia y desarrollo de la enfermedad. Es necesario por tanto, conocer las características diferenciales entre en el microbioma intestinal y salival, en individuos con y sin diagnóstico de TEA.

Conflictos de intereses y financiación:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

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. American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
2. 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. PMID: 18258309.
3. Mussap M, Beretta P, Esposito E, Fanos V. Once upon a Time Oral Microbiota: A Cinderella or a Protagonist in Autism Spectrum Disorder? *Metabolites*. 2023; 13(12):1183. doi: 10.3390/metabo13121183. PMID: 38132865; PMCID: PMC10745349
4. Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism - a developmental perspective. *J Anat*. 2017; 230(1):4-15. doi: 10.1111/joa.12542. Epub. PMID: 27620360; PMCID: PMC5192959.
5. 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.
6. 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.
7. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, Wood DLA, Krause L, Tyson GW, Restuadi R, Wallace L, McLaren T, Hansell NK, Cleary D, Grove R, Hafekost C, Harun A, Holdsworth H, Jellett R, Khan F, Lawson LP, Leslie J, Frenk ML, Masi A, Mathew NE, Muniandy M, Nothard M, Miller JL, Nunn L, Holtmann G, Strike LT, de Zubicaray GI, Thompson PM, McMahon KL, Wright MJ, Visscher PM, Dawson PA, Dissanayake C, Eapen V, Heussler HS, McRae AF, Whitehouse AJO, Wray NR, Gratten J. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell*. 2021; 184 (24):5916-5931.e17. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.015. Epub 2021. Erratum in: *Cell*. 2024; 187(2):495-510. doi: 10.1016/j.cell.2023.12.001. PMID: 34767757.
8. Iniesta M, Chamorro C, Ambrosio N, Marín MJ, Sanz M, Herrera D. Subgingival microbiome in periodontal health, gingivitis and different stages of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2023; 50(7):905-920. doi: 10.1111/jcpe.13793. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36792073
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. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, Chen X, Cocolin L, Eversole K, Corral GH, Kazou M, Kinkel L, Lange L, Lima N, Loy A, Macklin JA, Maguin E, Mauchline T, McClure R, Mitter B, Ryan M, Sarand I, Smidt H, Schelkle B, Roume H, Kiran GS, Selvin J, Souza RSC, van Overbeek L, Singh BK, Wagner M, Walsh A, Sessitsch A, Schloter M. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome*. 2020; 8(1):119. doi: 10.1186/s40168-020-00905-x. PMID: 32605663; PMCID: PMC7329523.

11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016; 164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013. PMID: 26824647.
12. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
13. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018; 24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517. PMID: 29634682; PMCID: PMC7043356.
14. Caselli, E., Fabbri, C., D'Accolti, M., Soffritti, I., Bassi, C., Mazzacane, S., & Franchi, M. (2020). Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC microbiology*, 20(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01801-y>
15. Contaldo M, Fusco A, Stiuso P, Lama S, Gravina AG, Iatro A, Federico A, Iatro A, Dipalma G, Inchingolo F, Serpico R, Donnarumma G. Oral Microbiota and Salivary Levels of Oral Pathogens in Gastro-Intestinal Diseases: Current Knowledge and Exploratory Study. *Microorganisms*. 2021; 9(5):1064. doi: 10.3390/microorganisms9051064. PMID: 34069179; PMCID: PMC8156550.
16. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, Zhang H, Che N, Ai L. The oral microbiota - a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J*. 2018; 224(6):447-455. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.217. PMID: 29569607.
17. Peng X, Cheng L, You Y, Tang C, Ren B, Li Y, Xu X, Zhou X. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022; 14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7. PMID: 35236828; PMCID: PMC8891310.2022, 14, 14.
18. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000*. 202; 87(1):276-281. doi: 10.1111/prd.12386. PMID: 34463984; PMCID: PMC8457099.
19. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol*. 2016; 97:171-210. doi: 10.1016/bs.aambs.2016.08.002. Epub 2016. PMID: 27926431.
20. Hicks SD, Uhlig R, Afshari P, Williams J, Chronos M, Tierney-Aves C, Wagner K, Middleton FA. Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018; 11(9):1286-1299. doi: 10.1002/aur.1972. Epub 2018. PMID: 30107083; PMCID: PMC7775619.
21. Kong X, Liu J, Cetinbas M, Sadreyev R, Koh M, Huang H, Adeseye A, He P, Zhu J, Russell H, Hobbie C, Liu K, Onderdonk AB. New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers. *Nutrients*. 2019; 11(9):2128. doi: 10.3390/nu11092128. PMID: 31489949; PMCID: PMC6770733.
22. Ragusa M, Santagati M, Mirabella F, Laretta G, Cirnigliaro M, Brex D, Barbagallo C, Domini CN, Gulisano M, Barone R, Trovato L, Oliveri S, Mongelli G, Spitale A, Barbagallo D, Di Pietro C, Stefani S, Rizzo R, Purrello M. Potential Associations Among Alteration of Salivary miRNAs, Saliva Microbiome Structure, and Cognitive Impairments in Autistic Children. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6203. doi: 10.3390/ijms21176203. PMID: 32867322; PMCID: PMC7504581.
23. Kobayashi R, Ogawa Y, Hashizume-Takizawa T, Kurita-Ochiai T. Oral bacteria affect the gut microbiome and intestinal immunity. *Pathog Dis*. 2020; 78(3):ftaa024. doi: 10.1093/femspd/ftaa024. PMID: 32504490.
24. Wang M, Zhou J, He F, Cai C, Wang H, Wang Y, Lin Y, Rong H, Cheng G, Xu R, Zhou W. Alteration of gut microbiota-associated epitopes in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2019; 75:192-199. doi: 10.1016/j.bbi.2018.10.006. Epub 2018. PMID: 30394313.
25. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5. Epub 2017. PMID: 29285689.
26. Mussap M, Noto A, Fanos V. Metabolomics of autism spectrum disorders: early insights regarding mammalian-microbial cometabolites. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016(8):869-81. doi: 10.1080/14737159.2016.1202765. Epub 2016. PMID: 27310602.
27. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020; 11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127. PMID: 31825083; PMCID: PMC7231603.
28. Persico AM, Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol*. 2013; 36:82-90. doi: 10.1016/j.ntt.2012.09.002. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22975621.
29. Hicks SD, Rajan AT, Wagner KE, Barns S, Carpenter RL, Middleton FA. Validation of a Salivary RNA Test for Childhood Autism Spectrum Disorder. *Front Genet*. 2018;9:534. doi: 10.3389/fgene.2018.00534. PMID: 30473705; PMCID: PMC6237842.

30. Jiménez-Hernández N, Serrano-Villar S, Domingo A, Pons X, Artacho A, Estrada V, Moya A, Gosalbes MJ. Modulation of Saliva Microbiota through Prebiotic Intervention in HIV-Infected Individuals. *Nutrients*. 2019; 11(6):1346. doi: 10.3390/nu11061346. PMID: 31208015; PMCID: PMC6627446.

Recibido: 24/07/2024

Aceptado: 08/09/2024

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