

COLONIZACIÓN FÚNGICA Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y NEUROTÍPICOS

Dianora Navarro (1), Karolina López (1), Milagros Guerrero (2),
Libia Alonso (2), Ana Marcano (2), Gleydis Villarreal (2).

Recibido: 15/3/2022
Aceptado: 13/5/2022

RESUMEN

Introducción: Los síntomas digestivos pudiesen presentarse por colonización fúngica, alteraciones en la barrera intestinal y microbiota bacteriana, enfermedades alérgicas, autoinmunes y disbiosis. **Objetivo:** investigar la presencia de colonización fúngica y síntomas gastrointestinales en niños con trastorno del espectro autista y neurotípicos. **Metodología:** Estudio prospectivo, aleatorio, comparativo y transversal Grupo A: niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) y grupo B: niños neurotípicos. Variables: edad, sexo, síntomas gastrointestinales, perfil de disbiosis básico e identificación de hongos. **Resultados:** grupo A, 28 niños, 7,11+3,07 años (rango 2-13), 25 (89,28%) masculino. Síntomas: distensión abdominal, estreñimiento y flatulencia fétida; grupo B, 16 niños, 5,55+3,20 años (rango 2-11), 10 (62,25%) femenino. Síntomas: dolor abdominal y alteración del patrón evacuatorio. Se encontró mayor colonización fúngica en el grupo A, 22/28 (78,57%) con respecto al grupo B, 5/16 (31,25%), $p=0.0034$. Se obtuvo microbiota fúngica 11/28 como comensal y 11/28 patógena en el grupo A y grupo B, 3/16 comensal y 2/16 como patógeno, diferencia significativa, $p=0.0103$. La *Candida* fue el hongo más aislado. Grupo A, 20/22 (90,90%) y grupo B, 5/16 (31,25%). Disbiosis fúngica, 11/22 del grupo A, 5 (45,45%) grado III, 4 (36,36%) grado II y 2 (18,18%) grado I, y grupo B, 2/5 grado I, no se encontraron diferencias $p=0.538$. Hubo disbiosis simultánea fúngica y bacteriana, sin diferencias entre los grupos, $p=0.5366$. **Conclusiones:** los niños con TEA y síntomas digestivos presentan con mayor frecuencia colonización fúngica y disbiosis que los niños neurotípicos. Un nuevo abordaje se encuentra al alcance con el estudio de la microbiota fúngica, además de la bacteriana. *Arch Venez Puer Ped* 2022; 85 (2): 40 - 45

Palabras clave: colonización fúngica, trastornos del espectro autista, disbiosis fúngica, disbiosis bacteriana, síntomas gastrointestinales.

FUNGICAL COLONIZATION AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND NEUROTYPIC

SUMMARY

Introduction: Digestive symptoms may occur due to fungal colonization, alterations in the intestinal barrier, bacterial microbiota, allergic and autoimmune diseases, and dysbiosis. **Objective:** to investigate the presence of fungal colonization and gastrointestinal symptoms in children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and neurotypic children. **Methodology:** Prospective, randomized, comparative and cross-sectional study, Group A: children with ASD) and group B: neurotypic children. Variables: age, sex, gastrointestinal symptoms, basic dysbiosis profile and fungal identification. **Results:** group A, 28 children, 7.11 + 3.07 years (range 2-13), 25 (89.28%) male. Symptoms: abdominal distension, constipation and fetid flatulence; group B, 16 children, 5.55 + 3.20 years (range 2-11), 10 (62.25%) female. Symptoms: abdominal pain and abnormal evacuation pattern. Greater fungal colonization was found in group A, 22/28 (78.57%) VS group B, 5/16 (31.25%), $p = 0.0034$. Fungal microbiota 11/28 was obtained as commensal and 11/28 as pathogenic in group A (group B, 3/16 commensal and 2/16 pathogen), $p = 0.0103$. *Candida* was the most isolated fungus. Group A: 20/22 (90.90%), Group B: 5/16 (31.25%). Fungal dysbiosis, 11/22 group A, 5 (45.45%) grade III, 4 (36.36%) grade II and 2 (18.18%) grade I; group B, 2/5 grade I, No differences were found $p = 0.538$. There was simultaneous fungal and bacterial dysbiosis, without differences between the groups, $p = 0.5366$. **Conclusions:** children with ASD and digestive symptoms have more frequent fungal colonization and dysbiosis than neurotypic children. A new approach is within reach with the study of the fungal microbiota, in addition to the bacterial one. *Arch Venez Puer Ped* 2022; 85 (2): 40 - 45

Keywords: fungal colonization, autism spectrum disorder, fungal dysbiosis, bacterial dysbiosis, gastrointestinal symptoms

INTRODUCCIÓN

En el tracto gastrointestinal humano existe gran cantidad de microorganismos que comprenden bacterias, arqueas, virus y hongos (1). Los hongos constituyen aproximadamente el 0,1% del total de microorganismos en el tubo digestivo, aumentando su número desde el íleon hasta el colon (2). Por su

diversidad y distribución fuera y dentro del cuerpo en simbiosis con el humano se le ha denominado micobiota, y el conjunto de sus genes micobioma, para otros autores, microbiota fúngica o microbioma fúngico. Estudios de metagenómica de muestras fecales en adultos, encontraron que los genomas de hongos son de 3 a 10 veces más grandes que los genomas bacterianos, siendo posible estimar que mil millones de hongos componen la micobiota entre los más de 1013 microorganismos en el tracto gastrointestinal (3), el cual parece ser menos estable que el microbioma bacteriano y se cree que pueden tener un papel clave en el mantenimiento de la estructura de la comunidad microbiana, la función metabólica y sistema inmune, estando esta área actualmente relativamente inexploradas (4).

Los hongos detectados en el intestino humano se pueden dividir en residentes, comensales o benéficos y no residentes transitorios o patógenos. Los hongos residentes deben poder

- (1) Adjunto Gastroenterología Infantil y Nutrición Pediátrica. Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.
- (2) Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.

Autor corresponsal:
Dra. Dianora Navarro Aponte
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Distrito Capital. Venezuela.
Teléfono: +58414-3308946
Correo electrónico: dianora.navarro@gmail.com

crecer a 37 °C para colonizar el intestino, siendo esta característica limitada al género de levaduras cándida (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*) y las levaduras en la familia Dipodascaceae (*Galactomyces*, *Geotrichum*, *Saprochaete*). La *Malassezia* y el hongo filamentoso *Cladosporium*, ambos son colonizadores potenciales intestinales (5). También se ha encontrado como hongos prevalentes el *Penicillium*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus* (2).

En la literatura, la mayoría de los estudios han investigado la relación entre la alteración del equilibrio bacteriano en el tracto gastrointestinal y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), celiaca, cáncer y diabetes entre otras (2,6-8), siendo limitados los estudios sobre hongos (2,9). La barrera intestinal, la microbiota bacteriana, la fúngica y la inmunidad de la mucosa son factores responsables del desarrollo de enfermedades autoinmunes, alérgicas y disbiosis por alteración de la permeabilidad intestinal (6). La disbiosis fúngica se ha estado relacionando también con EII (7), así como con las caries (10), diarrea asociada a antibióticos e infección por *C. difficile* (8). Además, con Síndrome de intestino irritable (SII) e incluso en modelos animales se ha asociado a hipersensibilidad visceral que puede ser reducida con la administración de fungicidas (9). En niños con trastornos del neurodesarrollo y del espectro autista se ha sugerido que la clínica de ansiedad e irritabilidad pueden ser debidos a inflamación, enfermedad intestinal y exposición a antibióticos durante la infancia y colonización por hongos (10-12).

No es usual considerar infección por hongos en niños sino existen factores de riesgo como: colonización cutáneo-mucosa, antibioticoterapia de amplio espectro de duración más de 5 días, presencia de catéter venoso central, hiperglucemia, pancreatitis, uso de medicamentos como esteroides e inhibidores de bomba. Considerando la posibilidad de que los síntomas digestivos en niños pudiesen presentarse también por colonización fúngica además de la bacteriana, se plantea como objetivo investigar la presencia de colonización fúngica y síntomas gastrointestinales en niños con trastorno del espectro autista y neurotípicos.

METODOLOGÍA

Estudio prospectivo, comparativo y transversal, de julio 2018 a enero 2019. De manera aleatoria se incluyeron niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA): grupo A y niños neurotípicos, grupo B, todos atendidos en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, con síntomas gastrointestinales como distensión y/o dolor abdominal, alteraciones del patrón evacuatorio, flatulencia u otro síntoma digestivo, a quienes se les solicita un perfil de disbiosis básico que incluye: investigación de microbiota fúngica, además de la bacteriana aeróbica con crecimiento en placas de cultivo y clasificación de grado de disbiosis según los hallazgos. Se solicitó consentimiento informado para el ingreso al estudio.

Adicionalmente, se registran características del examen de heces (examen físico, pH, microscópico, Sudan III, sangre oculta), y el resultado de cultivo para *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Edwardsiella tarda*, *Pleisiomona shiguelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia enterocolitica*.

En la recolección de las muestras fecales, las madres recibieron indicaciones para la toma, conservación y transporte de los medios microbiológicos. En la determinación de hongos levaduriformes y filamentosos se emplearon medios de cultivo Sabouraud Dextrosa Agar (Oxoid), Sabouraud Dextrosa Agar+Gentamicina, Chromo Agar (Oxoid) y Mycosel Agar (BBL); para la obtención de bacterias enteropatógenas, microbiota aeróbica benéfica y transitoria/patógena incluyendo gram negativos y gram positivos, se utilizaron medios de cultivos selectivos y diferenciales.

El patrón de referencia para microbiota fúngica y bacteriana aeróbica, se realizó según el crecimiento en placa de cultivo. Se considera al hongo como comensal o colonizador cuando el crecimiento se indica como 1 (+), que equivale a $< 10^3$ UFC/grH y transitoria o patógena cuando crece en dos cuadrantes o más, es decir entre 10^3 y $> 10^7$. En relación a la microbiota bacteriana aeróbica, un crecimiento de 4(+) o $> 10^7$ es considerado como nivel óptimo de protección como microbiota benéfica. El crecimiento en placa se registra desde 1 a 4 cruces (+) con su equivalencia en unidades formadoras de colonias por grano de heces (UFC/grH). Cada cruz corresponde a un cuadrante de siembra, según referencia literaria (13-15).

El registro de disbiosis fúngica o bacteriana se clasifica en grado, se modifica el esquema desde Moreno y colaboradores (16):

- Ausencia de Disbiosis: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana ausente o con crecimiento en el primer cuadrante 1(+) o $< 10^3$ UFC/gH.
- Disbiosis grado I: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el segundo cuadrante 2(+) o 10^3 - 10^4 UFC/gH.
- Disbiosis grado II: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el tercer cuadrante 3(+) o 10^5 - 10^6 UFC/gH.
- Disbiosis grado III: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el cuarto cuadrante 4(+) o $> 10^7$ UFC/gH.

Análisis estadístico: Se elaboró una base de datos, con las variables definidas, en el programa IBM SPSS 19.0 para Windows y Excel 13 donde se registran los datos de la ficha de recolección. En el análisis descriptivo se emplearon medidas de resumen y variabilidad como frecuencia de presentación, porcentajes, promedios y desviaciones estándar. En la comparación de la presencia de colonización fúngica y grado de disbiosis entre los grupos, se emplea la prueba exacta de Fisher. Los datos se presentarán en tablas de doble entrada y figuras.

RESULTADOS

Un total de 44 niños ingresaron al estudio, el grupo A conformado por 28 niños con TEA y el grupo B, 16 niños neurotípicos, sin la condición. En la tabla 1, se muestran las características demográficas, sintomatología digestiva y comorbilidad o patología gastrointestinal asociada de los pacientes. En el grupo A se encontró un predominio de varones con respecto al grupo B en el cual hubo más niñas evaluadas. El dolor abdominal y la alteración del patrón evacuatorio tipo estreñimiento fue más frecuente en el grupo B y para el grupo A lo más referido fue la distensión abdominal, estreñimiento y flatulencia fétida. Se encontraron 4/28 niños con alergia alimentaria como comorbilidad asociada a la condición de autismo y en el grupo B, hubo pacientes con patología de base como Síndrome de Intestino Irritable, Enfermedad celíaca y alergia alimentaria entre otras.

Con la sumatoria de la colonización fúngica investigada en ambos grupos, se determinó que 27/44 (60,36%) niños presentaron hongos en placas de cultivos de muestras fecales con crecimiento aumentado en forma leve, moderada y severa. En 17/44 niños (38,63%) evaluados no hubo registro de crecimiento fúngico. (Tabla 1).

En el grupo A, la colonización por hongos estuvo presente en 22/28 (78,57%) y resultó significativamente mayor con respecto al grupo B, 5/16 (31,25%), $p=0,0034$ (Tabla 2).

En el grupo A, hubo crecimiento de hongos en todos los cuadrantes de cultivo desde leve a severo. Con estos resultados, cada grupo fue clasificado en pacientes no colonizados y colonizados, así como el tipo de colonización, y al comparar los grupos, se obtuvo igual cantidad de niños colonizados con microbiota fúngica 11/28 como comensal y 11/28 en forma de patógeno en el grupo A, con una diferencia significativa con respecto al grupo B, donde 3/16 de tipo comensal y 2/16 como hongos en rango patógeno con aumento leve, $p=0,0103$ (Tabla 3).

Con respecto a la distribución taxonómica de la microbiota fúngica identificada, se observó un predominio del género *Cándida* en ambos grupos (Tabla 4). En el grupo A, 3 tipos de hongos aislados, *Cándida*, *Geotricum spp* y *Trichosporon spp*, con una mayor diversidad de especies de *Cándida* en 20/22 niños (90,90%), siendo la *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* las más frecuentes, con presencia de estas espe-

Tabla 1. Características demográficas, sintomatología clínica y comorbilidad de grupos estudiados

Características demográficas	Grupo A N=28	Grupo B N=16
Edad (promedio, desviación estándar y rango)	7,11+3,07 años (rango 2-13)	5,55+3,20 años (rango 2-11)
Sexo		
Masculino	25 (89,28%)	6(37,75%)
Femenino	3(10,71%)	10(62,25%)
Sintomatología clínica (i)		
Distensión abdominal	15	3
Dolor abdominal	5	8
Patrón evacuatorio tipo estreñimiento	7	3
Patrón evacuatorio tipo diarrea	4	6
Flatulencia fétida	6	1
Comorbilidad asociada		
Alergia alimentaria	4	2
Enfermedad celíaca	-	2
Síndrome de Intestino Irritable	-	3
Parasitosis (ii)	-	2
Inmunodeficiencia transitoria Ig A	-	1
Megacolon Congénito corregido	-	1

(i) Pacientes refirieron simultáneamente varios síntomas

(ii) Giardiasis y Oxuriasis recurrente

Tabla 2. Ausencia o presencia de crecimiento de microbiota fúngica intestinal en niños según el grupo

Grupo	Sin crecimiento	Crecimiento fúngico (i)	Total
A	6	22	28
B	11	5	16
Total	17	27	44

(i) Prueba exacta de Fisher $p=0.003$

Tabla 3. Distribución del tipo de colonización de la microbiota fúngica intestinal en niños según el grupo

Grupo	No colonizado	Colonización comensal	Colonización patógena	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
A	6 (21,42%)	11 (39,29%)	11 (39,29%)	28 (100%)
B	11 (68,75%)	3 (18,75%)	2 (12,50%)	16 (100%)
Total	17 (38,64%)	14 (31,81%)	13 (29,55%)	44 (100%)

Prueba exacta de Fisher $p=0.0103$

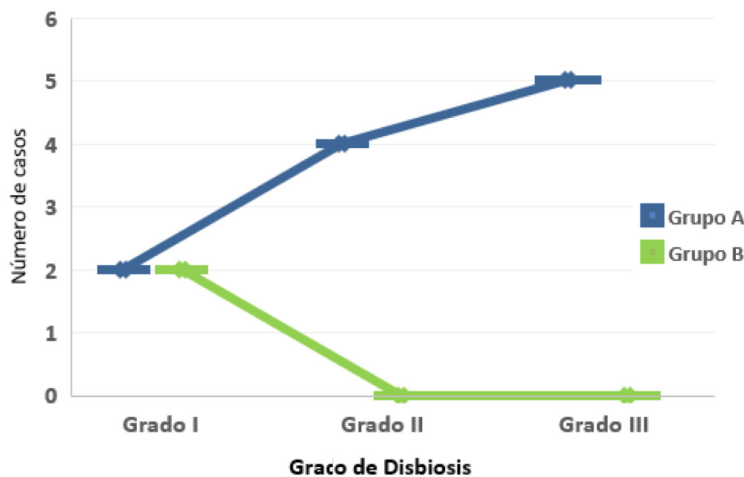
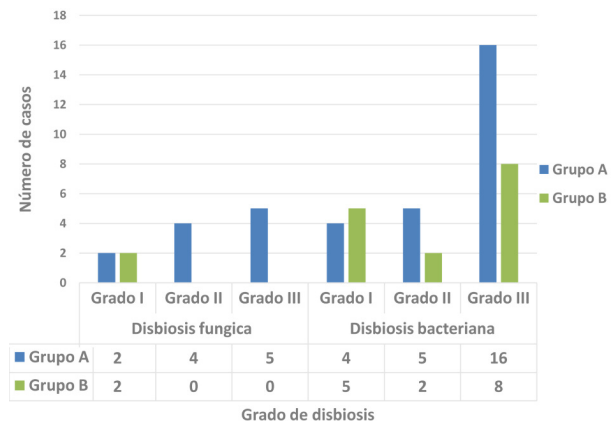
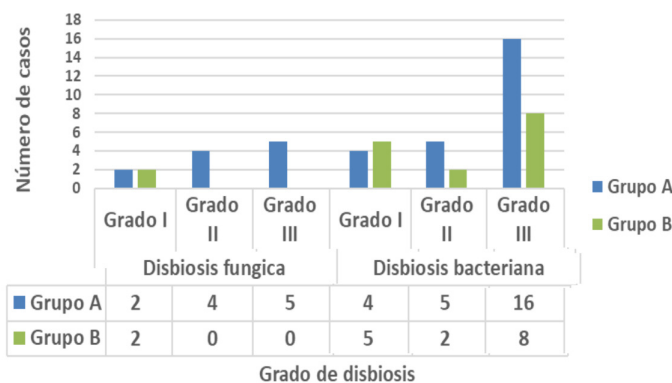
cies en 11, 7 y 6 niños respectivamente. Además, se detectó en placa de cultivo, el crecimiento conjunto de hongos en cuatro de paciente con autismo, todos en combinación con *C. albicans*, en dos casos como microbiota patógena. En el grupo B, pocos niños colonizados, observándose la presencia de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *S. cerevisiae*.

Con respecto al rango de crecimiento, se clasificó la colonización patógena en grado de disbiosis fúngica, donde 11/22 niños colonizados del grupo A, 5 (45,45%) presentaron disbiosis grado III, 4 (36,36%) grado II y 2 (18,18%) grado I, y en el grupo B, 2/5 disbiosis grado I, no se encontró diferencias en el grado de disbiosis entre los grupos, $p=0,1538$ (Figura 1).

Tabla 4. Microbiota fúngica identificada en cultivo según grupo y rango de crecimiento

Microbiota fúngica	1(+) o $< 10^3$ UFC/gH	2(+) o 10^3 - 10^4 UFC/gH	3(+) o 10^5 - 10^6 UFC/gH	4(+) o $> 10^7$ UFC/gH
GRUPO A				
<i>C. albicans</i> (i)	5	2	3	1
<i>C. parapsilosis</i> (i)	5	-	-	2
<i>C. glabrata</i> (i)	2	1	-	3
<i>C. tropicalis</i>	1	-	-	-
<i>Geotricum spp</i> (i)	1	-	-	-
<i>Trichosporon spp</i>	1	-	-	-
GRUPO B				
<i>C. albicans</i>	1	1	-	-
<i>C. tropicalis</i>	1	1	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1			

(i) Se identificó crecimiento simultaneo de hongos. Un paciente con *C. albicans* 2 G y *Geotricum spp* 1G; dos pacientes con *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, ambas 1G; Un paciente con *C. albicans* 3G y *C. parapsilosis* 1G.

**Figura 1. Clasificación de disbiosis fúngica según el grupo****Figura 2. Disbiosis fúngica y bacteriana según el grupo**

Se pudo determinar por cultivos la presencia simultánea de disbiosis fúngica y bacteriana, gráfico 2. En el grupo A, la disbiosis bacteriana se observó en 25/28 (89,28%) niños y en el grupo B en 15/16 (93,75%), sin diferencias entre los grupos, $p=0,5366$.

La *E. coli* estuvo presente en el grupo A como microorganismo aerobio benéfico en rango normal, de $> 10^7$ UFC/gH en 17/28 niños (60,71%) con una disminución importante del *E. faecalis* en 14/28 (50%). En los niños del grupo B, la *E. coli* y *E. faecalis* se encontraron en 8/16 y 10/16 en rango normal y disminución leve el 7/16. El género *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria más frecuente como causa de disbiosis en ambos grupos. Hubo diferencias con respecto a otras bacterias, el *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus gallinarum* fueron más frecuentes en el grupo A y en el grupo B, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus gallinarum*, *Citrobacter spp*, entre otros.

En relación al examen de heces, al estudio microscópico, dos pacientes del grupo A con reporte de blastoconideas y uno del grupo B con levaduras. Dos pacientes del grupo B con Sudan III positivo, gotas de grasas neutras. Todos los pacientes presentaron cultivos negativos para *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Edwardsiella tarda*, *Plesiomona shiguelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia enterocolitica*.

Se identificaron como factores de riesgo para disbiosis bacteriana y colonización por hongos que el grupo A, 16/28 (57,14%) habían recibido inhibidores

de la secreción ácida y 15/28 (53,57%) antibióticos de amplio espectro como amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, sultamicilina y metronidazol, a diferencia del grupo B, donde el uso de antibióticos fue referido en 7/16 (43,75%) e inhibidores de la secreción ácida en 5/16 (31,25%).

DISCUSIÓN

El enfoque diagnóstico de niños con sintomatología digestiva se orienta hacia la solicitud de pruebas diagnósticas y endoscópicas para el descarte de patologías orgánicas, en este estudio se emplearon técnicas de cultivo que permitieron la investigación de la microbiota fúngica. En las últimas décadas se investiga la microbiota intestinal y su influencia en la salud o la enfermedad y los estudios recientes sugieren que los hongos intestinales pueden desempeñar funciones importantes en la inflamación e inmunidad del huésped y contribuir con la progresión de los padecimientos médicos (17).

En los niños con TEA se ha sugerido la presencia de comorbilidad gastrointestinal asociada a los síntomas neurológicos (18). Se encontró que ambos grupos presentaron síntomas digestivos como distensión abdominal, dolor y flatulencia. Se ha señalado que la microbiota luminal juega un rol importante como causa de esto, a través de la fermentación, producción de gas y alteraciones del tránsito intestinal (19,20), como lo observado en los pacientes y se pueden explicar por la presencia de disbiosis fúngica simultánea con bacteriana observado en los grupos.

Se encontró que la colonización fúngica fue más frecuente en los niños con TEA con respecto a los niños neurotípicos con una diferencia significativa. El artículo de Strati y colaboradores (19) muestra que la estructura de la comunidad microbiana bacteriana y fúngica en TEA es diferentes en comparación con niños sin problemas neurológicos, como lo encontrado es este trabajo. Desde el punto de vista de la fisiopatología, algunos autores mencionan el aumento de la permeabilidad intestinal en personas con TEA con respecto a los sanos (11). Otros plantean la hipótesis de la inflamación, enfermedad gastrointestinal funcional y el uso de antibióticos (21). En el mismo sentido, se encontró que los niños con TEA presentaron en la investigación como factores de riesgo para la colonización por hongos el uso de antibióticos en el 57,14% y disbiosis bacteriana. Actualmente se reconoce que el uso de antibióticos puede causar disbiosis bacteriana y aumentar el riesgo de crecimiento excesivo de hongos en el tracto gastrointestinal (22,23).

Otro resultado obtenido fue la diferenciación entre colonización fúngica comensal o patógena como causa de disbiosis, lo cual fue también más observado en los niños con TEA con una diferencia significativa. Aunque en el grupo de niños con TEA, el número de casos colonizados como comensal y patógena fue igual, y en la mayoría de ellos por *C. albicans*. No obstante, en la literatura se insinúa que no está clara la diferencia entre colonización comensal y el desarrollo de enfer-

medad infecciosa y en el caso de la *C. albicans* generalmente se considera una levadura comensal pasiva del tracto gastrointestinal y genitourinario (21). Sin embargo, se indica que es un hongo dismórfico, es decir que crece como levadura o hifa, con capacidad de cambiar su morfología y esto está vinculado a la patogénesis, en cuyo caso la forma de levadura es la que está asociada con el crecimiento en el tejido gastrointestinal, donde a través de un péptido citolítico, la candidalisis rompe las membranas y promueve la enfermedad invasiva (17). Se añade que durante la recolonización después de los antibióticos del mismo modo contribuyen a la disbiosis y se asocian con trastornos gastrointestinales como la enfermedad celíaca y los trastornos inflamatorios del intestino (23).

El crecimiento excesivo de especies de *Cándida* se ha demostrado en estudios que utilizan técnicas basadas en cultivos y más recientemente con técnicas de secuenciación, donde la *Cándida* estaba presente en las heces de niños con TEA en casi el doble de los números de niños típicamente desarrollados (19,23). Similar a los resultados de este estudio. Adicionalmente, un estudio de 21 niños italianos con TEA y controles, quienes eran los hermanos de los autistas, encontraron elevaciones de d-arabinitol, un supuesto subproducto metabólico de las especies de *Cándida*, que se redujo significativamente en los niños con TEA después de la administración de probióticos (23).

Se hace necesario apuntar que en la literatura también se habla del impacto negativo de la expansión de la *Cándida* en la microbiota intestinal que pudieran por una desregulación de citoquinas impedir la restauración completa de la estructura y composición de la microbiota bacteriana (19). Este dato concuerda con lo observado en el estudio, donde los niños con TEA presentaron disbiosis fúngica con mayor grado de severidad y disminución de bacterias aeróbicas benéficas, lo cual contribuye al crecimiento de hongos. Al respecto, también el agotamiento de organismos benéficos y expansión de los dañinos, así como la disminución de la diversidad de microorganismos, se puede de manera independiente o concurrente producir efectos significativos en la respuesta (17). La investigación de la microbiota fúngica es importante por la influencia sobre la salud digestiva de los niños. Se concluye, que los niños con TEA y síntomas digestivos presentan con mayor frecuencia colonización fúngica y disbiosis que los niños neurotípicos, por lo que es necesario un nuevo abordaje en niños con síntomas gastrointestinales persistentes que no respondan al tratamiento convencional y se encuentra al alcance el estudio de la microbiota fúngica, además de la bacteriana.

REFERENCIAS

- 1.- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90: 859–904.
- 2.- Li J, Chen D, YuB, He J, Zheng P, Mao X, et al. Fungi in Gastrointestinal Tracts of Human and Mice: from Community to Functions. *Microb Ecol*. 2018;75 (4): 821-829. Doi: 10.1007 / s00248-017-1105-9

- 3.- Auchtung T, Fofanova T, Stewart C, Nash A, Wong M, Gesell J, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere*. 2018; 3(2): e00092-18. Doi: 10.1128 / mSphere.00092-18
- 4.- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, y col. A catalog of microbial genes of the human intestine established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
- 5.- Heather E. Hallen-Adamsy Mallory J. Suhr. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* 2017; 8(3): 352-358. doi: 10.1080/ 21505594.2016.1247140.
- 6.- Soyucen E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E, Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics International* (2014) 56, 336–343. doi: 10.1111/ped.12243.
- 7.- Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 66(6): 1039-1048. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
- 8.- Seed P. The human mycobiome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5 (5): a019810. doi: 10.1101 / cshperspect.a019810
- 9.- Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers D, Welting O, Heinsbroek S, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis is associated with visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome and rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026–1039.
- 10.- Ann T, Sanjana M, Krunal C, Chokshi A, Jana S, Thakur S, et al. Association of Oral *Candida albicans* with Severe Early Childhood Caries. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(8): ZC109–ZC112. doi: 10.7860/JCDR/2016/19387.8357
- 11.- De Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 37:197-206.
- 12.- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 405-413.
- 13.- Garcin PRC, Goldbard Rochman D. Manifestaciones gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista. *An Med (Mex)* 2015;60: 266-272
- 14.- Kiykim E, Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatr Internat* 2014; 56: 336-343.
- 15.- Adams A, Johansen L, Powell L, Quig D, Rubin R. Gastrointestinal Flora and Gastrointestinal Status in Children with Autism-Comparisons to Typical Children and Correlation with Autism Severity. *BMC Gastroenterology* 2011; 11 (22): 1333-1341
- 16.- Moreno X, Santamaría G, Sánchez R, De la Torre B, Garcés M, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *GEN* 2015; 69(2): 36-44
- 17.- Paterson MJ, Oh S, Underhill DM. Host-microbe interactions: commensal fungi in the gut. *Curr Op Microbiol* 2017; 40: 131-137. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.012.
- 18.- Seo AY, Nayoung K, Dong Hyun O. Abdominal Bloating: Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 433-453
- 19.- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 2017; 5: 24. Doi: 10.1186/s40168-017-0242-1
- 20.- Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (46): 10093-10102. doi: 10.3748 / wjg.v22.i46.10093.
- 21.- Hughes HK, Ashwood P. Anti-*Candida albicans* IgG antibodies in children with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry* 2018; 9: 627. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.
- 22.- Aguilera M, Cerdá-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015; 6(1): 10–23. doi: 10.4161/19490976.2014.990790.
- 23.- Noto A, Fanos V, Barberini L, Grapov D, Fattuoni C, Zaffanello M, et al. The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27 (Suppl. 2): 46-52. doi: 10.3109/14767058.2014.954784.