

Revisión de la literatura

Disbiosis intestinal y neuroinflamación: Un análisis comparativo del eje intestino–cerebro en el autismo y en el síndrome de Prader-Willi.

Gut dysbiosis and neuroinflammation: a comparative Analysis of the gut–brain axis in autism and Prader–Willi syndrome.

Valentina Sánchez-Montes^{1,a}, Juan José Ospina-Millán^{2,a}, Andrés Zúñiga-Bahamón^{3,a}

1. Médica.
2. Médico.
3. Biólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Valentina Sánchez Montes
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-8594-878X>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: valentinasanchezm@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 25 de noviembre de 2024.

ACEPTADO: 29 de marzo de 2026.

RESUMEN

La evidencia reciente ha revelado una relación estrecha entre la microbiota intestinal, la neuroinflamación y los trastornos del neurodesarrollo. En el trastorno del espectro autista (TEA), la disbiosis intestinal se ha asociado con alteraciones inmunológicas, incremento de la permeabilidad intestinal y activación microglial, lo que contribuye a cambios conductuales y cognitivos. Por su parte, el síndrome de Prader-Willi (SPW), si bien tiene un origen genético definido, presenta una elevada prevalencia de rasgos autistas que podrían compartir rutas fisiopatológicas con el TEA. Este artículo realiza una revisión comparativa del perfil microbiano en el TEA y el SPW, analizando cómo la disbiosis intestinal influye en la neuroinflamación y en el eje intestino-cerebro. La literatura muestra patrones coincidentes: aumento de bacterias proinflamatorias (*Sutterella*, *Desulfovibrio*, *Clostridium*) y disminución de géneros protectores (*Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*). En paralelo, en el SPW se observan además incrementos particulares de *Prevotella* y alteraciones asociadas a la hiperfagia. Estos hallazgos sugieren que la modulación de la microbiota podría representar una estrategia terapéutica complementaria tanto en el TEA como en el SPW.

Palabras clave: Disbiosis intestinal, microbiota intestinal, neuroinflamación, eje intestino–cerebro, trastorno del espectro autista, síndrome de Prader-Willi, trastornos del neurodesarrollo, fisiopatología comparativa.

ABSTRACT

Recent evidence has revealed a close relationship between gut microbiota, neuroinflammation, and neurodevelopmental disorders. In autism spectrum disorder (ASD), gut dysbiosis has been associated with immunological alterations, increased intestinal permeability, and microglial activation, contributing to behavioral and cognitive changes. On the other hand, Prader-Willi syndrome (PWS), although having a defined genetic origin, presents a high prevalence of autistic traits that could share pathophysiological pathways with ASD. This article provides a comparative review of the microbial profile in ASD and PWS, analyzing how gut dysbiosis influences neuroinflammation and the gut-brain axis. The literature shows overlapping patterns: an increase in proinflammatory bacteria (*Sutterella*, *Desulfovibrio*, *Clostridium*) and a decrease in protective genera (*Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*). In parallel, specific increases in *Prevotella* and alterations associated with hyperphagia are also observed in PWS. These findings suggest that microbiota modulation could represent a complementary therapeutic strategy in both ASD and PWS.

Key words: Disbiosis intestinal, microbiota intestinal, neuroinflamación, eje intestino–cerebro, trastorno del espectro autista, síndrome de Prader-Willi, trastornos del neurodesarrollo, fisiopatología comparativa.

Sánchez-Montes V, Ospina-Millán JJ, Zúñiga-Bahamón A. Disbiosis intestinal y neuroinflamación: Un análisis comparativo del eje intestino–cerebro en el autismo y en el síndrome de Prader-Willi. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):84-91.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, el eje intestino-cerebro ha emergido como un paradigma central en la neurociencia moderna. Este sistema bidireccional de comunicación involucra al sistema nervioso entérico, el nervio vago, el sistema inmunológico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y regula procesos tan diversos como la respuesta al estrés, la modulación del humor y el desarrollo neuronal. En este contexto, la microbiota intestinal no solo interviene en la homeostasis metabólica, sino que también puede influir en procesos neurobiológicos a través de metabolitos, moléculas inflamatorias y la regulación de la permeabilidad intestinal.^{1,2}

El trastorno del espectro autista (TEA) ha sido uno de los campos donde esta interacción ha sido más estudiada. Además de las alteraciones conductuales características en cuanto al aspecto social, intereses restringidos y conductas repetitivas, múltiples trabajos han mostrado una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales en personas con TEA y una disbiosis intestinal consistente marcada por la disminución de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium*, junto con incrementos de géneros como *Clostridium*, *Sutterella* y *Desulfovibrio*. Esto podría contribuir a la aparición o agravamiento de los síntomas neurológicos a través de procesos de neuroinflamación y disfunción inmunológica.¹

Por otro lado, el síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético causado por la pérdida de expresión de genes en el cromosoma 15q11-q13,² el cual se caracteriza por hipotonía, hiperfagia, obesidad y alteraciones cognitivas y conductuales del comportamiento. Aunque su origen es genético, estudios recientes han mostrado alteraciones microbianas relevantes. En niños con SPW, se ha documentado un aumento de *Prevotella* y *Sutterella*, así como variaciones asociadas a fenotipos de sobrepeso.² En adultos con SPW, se describe un perfil microbiano inesperadamente diverso y, en algunos aspectos, metabólicamente favorable, lo que se asocia a una mejor sensibilidad a la insulina a pesar de la obesidad. Estas diferencias sugieren que la disbiosis en SPW puede tener repercusiones fisiológicas distintas a la observada en TEA, posiblemente relacionada con mecanismos de regulación del apetito y del metabolismo energético.³

Tanto en el TEA como en el SPW, los hallazgos apuntan a una interacción compleja entre el intestino y el cerebro. Las bacterias intestinales pueden modular la permeabilidad intestinal, la producción de metabolitos neuroactivos como el butirato o el triptófano, y la activación de la microglía cerebral, generando estados proinflamatorios que afectan el desarrollo neuronal,⁴ sin embargo, aún existen vacíos significativos en la literatura acerca de si la coincidencia de síntomas entre el TEA y el SPW responde a mecanismos comunes mediados por la microbiota intestinal o a trayectorias fisiopatológicas independientes que terminan ge-

nerando manifestaciones conductuales similares. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es analizar comparativamente la relación entre disbiosis intestinal, neuroinflamación y alteraciones del eje intestino-cerebro en el TEA y el SPW, integrando evidencia microbiológica, metabolómica e inmunológica proveniente de estudios recientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada entre 2015 y 2025 en bases de datos como Medline y Scopus, y utilizando combinaciones de los descriptores: *gut dysbiosis*, *neuroinflammation*, *autism spectrum disorder*, *Prader-Willi syndrome* y *gut-brain axis*; para llevar a cabo una revisión narrativa comparativa del eje intestino-cerebro en el trastorno del espectro autista (TEA) y en el síndrome de Prader-Willi (SPW), con foco en la composición microbiana intestinal (bacterias/levaduras) y la direccionalidad de los cambios (aumentos/disminuciones), la disbiosis, los nexos mecanísticos con la neuroinflamación (permeabilidad intestinal, metabolitos microbianos, vías inmunes y triptófano-quinurenina) y su repercusión en los síntomas de tipo autista. La estrategia metodológica se fundamentó en los artículos que compararon la microbiota intestinal en poblaciones con TEA y en SPW con rasgos autistas, complementados con revisiones recientes que abordan los fundamentos fisiopatológicos.

La selección de artículos siguió criterios orientados a garantizar la relevancia biomédica de los hallazgos: Se incluyeron estudios originales en humanos, revisiones sistemáticas y trabajos experimentales con implicaciones directas en la comunicación intestino-cerebro. Se usaron bases de datos con artículos con texto completo y disponibilidad en inglés o español. Se excluyeron estudios con modelos animales sin correlación clínica verificable, revisiones narrativas sin evidencia experimental y publicaciones que no abordaran de manera explícita la interacción microbiota-neuroinflamación.

Se realizó una lectura analítica y comparativa de los artículos para organizarlos en tres ejes temáticos que permitieran integrar los hallazgos de manera coherente: 1. Perfiles microbianos característicos del TEA y del SPW, considerando no solo incrementos o disminuciones de taxones sino también su direccionalidad funcional; 2. Vínculos fisiopatológicos entre disbiosis, permeabilidad intestinal, activación inmunitaria y neuroinflamación, apoyados en evidencia metabolómica; y 3. Repercusiones fisiológicas y conductuales vinculadas a síntomas de tipo autista o a la regulación energética alterada en SPW.

La síntesis comparativa se realizó mediante un análisis cualitativo, integrando los patrones coincidentes entre ambas condiciones (como la presencia de bacterias proinflamatorias o la alteración de metabolitos neuroactivos) y destacando las particularidades

propias del SPW observadas en los artículos incluidos, especialmente su perfil metabólico distintivo. Este enfoque permitió una interpretación fisiopatológica integrada del eje intestino-cerebro en ambos trastornos.

RESULTADOS

Composición microbiana

Los estudios revisados muestran patrones claros de disbiosis tanto en el TEA como en el SPW, aunque con particularidades en cada condición. En un estudio realizado en niños con SPW,² se identificó una mayor abundancia de *Prevotella* en comparación con controles pareados por edad, sexo e IMC, un hallazgo consistente en esta población y relacionado con la capacidad fermentadora y la regulación del apetito. Además, dentro del subgrupo SPW con sobrepeso u obesidad, se observó un aumento de *Sutterella* y *Clostridium* (géneros potencialmente proinflamatorios) y una disminución marcada de *Akkermansia*, una bacteria clave para el mantenimiento de la mucosa intestinal y cuya reducción se ha vinculado con la inflamación metabólica.

En el caso del TEA, las revisiones recientes documentan alteraciones consistentes caracterizadas por incrementos de géneros como *Sutterella*, *Desulfovibrio*, *Collinsella* y *Eggerthella*, y reducciones en *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia*, bacterias con propiedades antiinflamatorias y productoras de mucina o butirato. Además, se describen cambios en la disminución de la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes*, un aumento de *Lactobacillus* y una elevación leve pero repetida de *Desulfovibrio*.^{5,6} Otro trabajo relevante integró la evidencia disponible en SPW y subrayó que, aunque los estudios siguen siendo escasos, la firma de disbiosis —particularmente los cambios en *Akkermansia*, *Prevotella* y otros géneros proinflamatorios— es coherente con el fenotipo metabólico y conductual característico del SPW y podría representar una posible diana terapéutica.⁷ En otro estudio, Olsson *et al*⁸ analizaron el perfil de microbiota fecal de 17 sujetos adultos con SPW y obesidad y 17 sujetos emparejados con obesidad simple mediante la secuenciación de la región V4 del gen bacteriano 16S rRNA, observando una mayor diversidad filogenética y una composición general diferente en el grupo SPW en comparación con el grupo control. Específicamente, observaron una mayor abundancia de *Akkermansia*, *Desulfovibrio* y taxones del filo *Tenericutes* y *Archaea* metanogénicos. En conjunto, los patrones pueden resumirse en un desequilibrio donde aumentan bacterias gramnegativas asociadas con inflamación (*Sutterella*, *Desulfovibrio*, ciertos *Clostridium*, *Collinsella*) y disminuyen bacterias protectoras o productoras de butirato (*Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*).⁸

En el SPW destaca un perfil de disbiosis que se solapa con los hallazgos en TEA, pero incorpora rasgos ligados a hiperfagia y

obesidad, como el incremento de *Prevotella* y la reducción de *Akkermansia* en los subgrupos con mayor IMC.^{2,3} Este patrón no aparece de manera uniforme en todas las series de TEA, lo que sugiere que, aunque ambos trastornos comparten elementos de disbiosis, la direccionalidad funcional de los cambios microbianos no es idéntica. La dieta también determina la predominancia de especies bacterianas específicas, lo que da lugar a dos enterotipos principales, uno dominado por *Bacteroides*, prevalente en regiones industrializadas con dietas bajas en fibra y altas en grasas, y otro dominado por *Prevotella* (Tabla 1).

Disbiosis y neuroinflamación

En el TEA, la relación entre disbiosis y neuroinflamación está más claramente documentada. Múltiples estudios^{4,5,9} describen que la disbiosis intestinal —ya sea por pérdida de diversidad o por alteraciones taxonómicas específicas— se asocia con mayor permeabilidad intestinal, facilitando el paso de lipopolisacáridos (LPS) a la circulación. Este proceso activa la respuesta inmune periférica y se vincula con activación microglial, elevación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) y alteraciones en la integridad de la barrera hematoencefálica. Se destaca además el papel de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés),⁶ especialmente el ácido propiónico, cuyos aumentos han sido descritos en TEA y están implicados en la modulación de vías neuroinmunes y en la plasticidad neuronal.^{10,11}

En el SPW, aunque la literatura dedicada específicamente a neuroinmunología es más limitada, existe evidencia de correlaciones entre ciertos géneros bacterianos proinflamatorios y características clínicas como la hiperfagia, lo cual sugiere una conexión entre microbiota, metabolismo energético y neurocomportamiento. Sin embargo, la especificidad del mecanismo inflamatorio en el SPW con rasgos autistas sigue sin estar completamente dilucidada.¹²

Respecto a TEA, se resalta que la microbiota puede influir en el cerebro mediante alteración de SCFA, variaciones en los metabolitos del triptófano/quinurenina, señalización vagal y activación del eje HPA, rutas que pueden modificar la conectividad cerebral y modular conductas relacionadas con el TEA.⁶ De forma global, la literatura converge en un mecanismo plausible que inicia con disbiosis, progresa hacia la alteración de la barrera intestinal, genera paso de endotoxinas o metabolitos anómalos, induce activación inmune sistémica y, finalmente, altera la microglía o la barrera hematoencefálica, modulando funciones cerebrales (Tabla 2).^{4,5}

Relación con fenotipos autistas e hiperfagia

En el TEA, distintos trabajos han encontrado correlaciones entre la severidad del cuadro y el grado de alteración microbiana, especialmente cuando hay aumentos de géneros como *Desulfovibrio* o *Sutterella*, que se han relacionado con síntomas gastrointestinales

Tabla 1. Cambios microbiológicos en TEA y SPW.

Aspecto	SPW - Genes ²	SPW- Gut ³	SPW ⁷	TEA ⁶	Interpretación comparativa
Población	Niños SPW (IMC variado)	Adultos SPW obesos	Niños y adultos SPW	Población pediátrica TEA	SPW = modelo metabólico; TEA = modelo neurodesarrollo
Bacterias ↑	<i>Prevotella</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Clostridium</i>	<i>Akkermansia</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Archaea</i>	RF39, Ruminococcaceae, Alistipes, Sutterella	<i>Sutterella</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Lactobacillus</i>	Ambos ↑ Gram(-); SPW adulto añade productos de butirato
Bacterias ↓	↓ <i>Akkermansia</i> en obesidad	↓ <i>Dorea</i>	↓ Blautia ↓ Alistipes	↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Bifidobacterium</i>	TEA = pérdida profunda de butirato; SPW adulto = rescate parcial
Hongos / Arqueas	↑ <i>Candida</i> ↓ <i>Saccharomyces</i>	↑ <i>Archaea</i> metanogénicas	Evidencia escasa en hongos	Menciona hongos sin datos	SPW aporta modelo tri-capa (bacterias-hongos-arqueas)
Disbiosis general	Dependiente del IMC	Mayor diversidad vs obesos	Disbiosis heterogénea	Disbiosis persistente y reducida	SPW = disbiosis con matiz protector; TEA = perfil proinflamatorio

y conductuales. Esta relación refuerza la idea de que la microbiota puede influir directamente en la presentación fenotípica del TEA a través de la modulación del eje intestino-cerebro.^{4,9,13-15}

En el SPW, la hiperfagia, uno de los rasgos más distintivos del síndrome, ha mostrado correlación con mayores abundancias de géneros bacterianos proinflamatorios, como *Sutterella* y *Clostridium*, particularmente en sujetos con SPW con sobrepeso u obesidad,² lo cual sugiere que la microbiota podría desempeñar un papel modulador en la conducta alimentaria y en la homeostasis energética, generando fenómenos que, en algunos casos, podrían superponerse con rasgos autistas observados en una proporción de individuos con SPW.

Al comparar el TEA y el SPW, se observa que ambos presentan un patrón de disbiosis caracterizado por incrementos de bacterias potencialmente proinflamatorias y disminuciones de bacterias protectoras, lo que sugiere que, incluso en contextos etiológicos distintos (TEA idiopático frente a SPW genético), existe un mecanismo compartido centrado en la alteración de la microbiota que podría repercutir en el eje intestino-cerebro y, finalmente, en el comportamiento.^{2,9}

DISCUSIÓN

Los resultados comparados de TEA y SPW muestran un patrón homólogo que refuerza la relevancia del eje microbiota-intestino-cerebro en ambas condiciones. En los dos trastornos se identifica una disbiosis intestinal caracterizada por el incremento de géneros bacterianos proinflamatorios, como *Sutterella*, *Clostridium* y

Desulfovibrio, junto con una disminución de microorganismos asociados a integridad mucosa y funciones antiinflamatorias, como *Akkermansia*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*. Esta similitud en el perfil microbiano sugiere que, más allá de una etiología genética (SPW) o multifactorial (TEA), la microbiota intestinal puede desempeñar un papel común como modulador de procesos neuroinflamatorios y, por ende, de la conducta.^{2,3,5,9,16}

Este patrón de disbiosis impacta múltiples mecanismos fisiológicos, como son la alteración en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), el incremento de la permeabilidad intestinal, la translocación de endotoxinas hacia la circulación sistémica, la activación inmune periférica, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la activación microglial. En TEA, este modelo ha sido ampliamente documentado y se asocia con irritabilidad, alteraciones sensoriales, problemas gastrointestinales y variaciones conductuales.^{4,5} En SPW, aunque el cuerpo de evidencia es más limitado, la presencia de perfiles microbianos relacionados con hiperfagia y metabolismo sugiere que la microbiota puede influir en la regulación del apetito, el tono metabólico y, posiblemente, en la aparición de rasgos similares al TEA en algunos individuos.

Relación y contrastes entre TEA y SPW

Desde una perspectiva comparativa, ambas condiciones muestran un patrón fisiopatológico paralelo en la disbiosis intestinal y en la potencial activación del eje microbiota-intestino-cerebro, lo cual refuerza la hipótesis de que la alteración microbiana constituye un denominador común capaz de modular neuroinflamación y síntomas neuroconductuales. Esta coincidencia es particularmente

Tabla 2. Mecanismos funcionales del eje microbiota-cerebro en SPW y TEA.

Dimensión	SPW - Genes ²	SPW - Gut ³	SPW ⁷	TEA ⁶	Interpretación integradora
SCFA / Metabolitos	Cambios en SCFA y mucinas → hiperfagia	↑ productores de butirato; mejor HOMA-IR	Vías SCFA y metabolismo energético	SCFA alterados, LPS ↑, vías triptófano-quinurenina	SPW = perfil protector; TEA = perfil neuroinflamatorio
Neuroinflamación	Inferida, no directa	Perfil relativamente antiinflamatorio	Neuroinflamación como diana terapéutica	IL-1β, IL-6, TNF-α ↑; microglía activada	TEA con evidencia fuerte; SPW más metabólico
Fenotipo conductual	Hiperfagia + rasgos TEA leves	Impacto en conducta alimentaria	Rasgos TEA, ansiedad, disforia	Síntomas autistas + GI	Conductas distintas pero con rutas microbianas compartidas
Eje microbiota-cerebro	Regulación del apetito	Integrador gen-ambiente	Modulación hambre-saciedad-ánimo	Vago, SCFA, inmunidad	SPW = metabólico-conductual; TEA = neuroinflamatorio-sensorial
Intervenciones	Probióticos y dieta.	FMT transmite fenotipo protector.	Probióticos, dieta antiinflamatoria.	Probióticos, dieta, FMT.	Modulación microbiana = estrategia común

relevante porque permite entender por qué algunos pacientes con SPW presentan fenotipos conductuales cercanos al TEA pese a tener una etiología primaria distinta,^{2,5} no obstante, también pueden identificarse puntos de contraste relevantes. En SPW, la clínica suele estar dominada por la hiperfagia, la obesidad y la disregulación metabólica, mientras que en TEA las alteraciones centrales se relacionan con comunicación social, interacción y comportamientos repetitivos. Además, la composición microbiana específica difiere en algunos puntos, como el aumento más consistente de *Prevotella* en SPW. Por otra parte, los estudios en TEA tienden a tener un mejor control de variables confusoras (dieta, IMC, medicación psiquiátrica), mientras que en SPW estas condiciones son más difíciles de estandarizar debido a la hiperfagia, la restricción dietaria y la obesidad asociada.^{2,3,5}

Además, debe considerarse que los estudios en adultos con SPW presentan un sesgo estructural derivado de la obesidad severa característica del síndrome. La obesidad modifica por sí misma la composición microbiana, lo que dificulta distinguir si las diferencias observadas entre SPW y TEA responden al genotipo o al estado metabólico. En contraste, muchas cohortes pediátricas con TEA incluyen individuos normopeso o con variaciones dietarias distintas, lo que introduce una asimetría comparativa relevante. De este modo, algunos rasgos microbianos atribuidos a SPW podrían estar condicionados por la obesidad crónica, mientras que en TEA la disbiosis suele estar más vinculada a rutas neuroinmunes y menos a fenotipos metabólicos. Interpretar esta divergencia requiere cautela, especialmente al analizar perfiles como *Akkermansia* o los productores de butirato, que en SPW podrían reflejar un fenómeno

adaptativo frente a la obesidad y no un mecanismo directamente relacionado con los rasgos autistas.^{2,3,17,18}

En cuanto a los mecanismos específicos, en TEA existe mayor evidencia que abarca rutas metabolito-inmuno-neuronales, incluyendo SCFA, derivados del triptófano/quinurenina y activación del eje HPA. En SPW todavía no se ha delineado con claridad si la microbiota participa directamente en procesos neuroinflamatorios o si su efecto es mediado principalmente por el metabolismo, el apetito o la obesidad.^{2,3,19}

Implicaciones clínicas y terapéuticas

Los hallazgos sugieren que la modulación de la microbiota intestinal podría convertirse en una vía terapéutica complementaria para abordar síntomas autistas o alteraciones conductuales en ambos trastornos. Intervenciones como probióticos, prebióticos, dietas específicas o trasplante de microbiota fecal (TMF) ya se están estudiando en TEA, y podrían explorarse en SPW como acompañamiento al manejo metabólico tradicional. Desde el punto de vista fisiopatológico, fortalecer bacterias productoras de butirato, restaurar *Akkermansia* y reducir la carga de bacterias proinflamatorias podría mejorar la permeabilidad intestinal, disminuir niveles circulantes de lipopolisacáridos (LPS), reducir la activación inmune y atenuar la neuroinflamación.²⁰⁻²⁶ Además, la microbiota podría convertirse en un biomarcador útil para identificar subfenotipos conductuales o metabólicos dentro del TEA y del SPW, lo que abre la puerta a estrategias de medicina personalizada basadas en perfiles microbianos.²⁷

Limitaciones del análisis

El estudio comparado entre TEA y SPW enfrenta varias limitaciones. La heterogeneidad metodológica es una de las más importantes: existen diferencias marcadas entre estudios que emplean 16S rRNA frente a metagenómica, así como variaciones en el control de dieta, IMC, uso de antibióticos o medicamentos psiquiátricos. En SPW, los estudios sobre neuroinflamación son escasos y no permiten trazar una secuencia causal clara de microbiota-neuroinflamación-síntomas.² En TEA, aunque la literatura es más abundante, la mayoría de asociaciones no permiten determinar causalidad y se debate si la disbiosis es causa, consecuencia o cofactor del trastorno.^{1,5} La dieta restrictiva frecuente en TEA representa otro factor de confusión que debe ser abordado.^{5,6} Estas limitaciones resaltan la importancia de estudios que controlen variables clave y que caractericen de manera más precisa las interacciones entre microbiota, metabolismo y neuroinflamación.

Perspectivas futuras

Futuras investigaciones deberían incluir ensayos de intervención en SPW que evalúen probióticos, prebióticos o TMF con medición simultánea de biomarcadores de neuroinflamación y síntomas de tipo TEA. También se requieren estudios longitudinales que comparen directamente TEA y SPW a lo largo del desarrollo para mapear trayectorias microbianas, inmunológicas y conductuales. La integración multiómica (metagenómica, metabolómica, proteómica e inmunología) será esencial para caracterizar mecanismos causales y para el diseño de tratamientos personalizados según el perfil microbiano, genético y metabólico de cada paciente.²⁸

CONCLUSIONES

La comparación entre los estudios sobre el trastorno del espectro autista (TEA) y el síndrome de Prader-Willi (SPW) revela una correspondencia fisiopatológica significativa en el eje microbiota-intestino-cerebro, a pesar de sus orígenes etiológicos distintos. Ambos trastornos presentan un patrón de disbiosis intestinal caracterizado por el incremento de géneros bacterianos proinflamatorios (*Sutterella*, *Clostridium*, *Desulfovibrio* y *Collinsella*) y la disminución de bacterias beneficiosas o antiinflamatorias (*Akkermansia*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*). Esta alteración de la ecología intestinal puede comprometer la integridad de la barrera mucosa y aumentar la permeabilidad intestinal, facilitando el paso de lipopolisacáridos y otros metabolitos neuroactivos hacia la circulación sistémica.²⁹

Como consecuencia, se genera un estado de neuroinflamación crónica de bajo grado, mediado por la activación de células inmunes periféricas y microglía central, con liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). En el TEA, este proceso se relaciona con alteraciones en la conectividad sináptica, disfunción

del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y cambios en neurotransmisores modulados por rutas metabólicas del triptófano-quinurenina y los ácidos grasos de cadena corta (SCFA).^{1,4,6,9} En el SPW, la disbiosis parece vincularse principalmente con conductas alimentarias desreguladas e hiperfagia, aunque los mecanismos inflamatorios y neurobiológicos subyacentes podrían compartir vías comunes con el TEA, incluyendo el impacto sobre la señalización dopaminérgica y serotoninérgica.³⁰

Estos hallazgos apoyan la noción de que la microbiota intestinal actúa como modulador neurobiológico en trastornos del neurodesarrollo, integrando estímulos metabólicos, inmunológicos y hormonales en circuitos cerebrales que gobiernan la conducta social, emocional y alimentaria. Así, la disbiosis no debe considerarse un fenómeno epifenoménico, sino un actor activo en la fisiopatología de los síntomas autistas y en la expresión neuroconductual del SPW. Desde una perspectiva clínica y terapéutica, estos resultados abren un campo prometedor para la modulación de la microbiota intestinal como estrategia adyuvante: el uso racional de prebióticos, probióticos, simbióticos o trasplante de microbiota fecal (TMF) podría restaurar la homeostasis intestinal, reducir la inflamación sistémica y mejorar la comunicación neurointestinal. No obstante, las evidencias actuales siguen siendo principalmente asociativas y no permiten establecer causalidad. Se requieren estudios longitudinales y ensayos clínicos controlados que confirmen la secuencia causal disbiosis-neuroinflamación-síntomas.

En conclusión, la integración de los datos disponibles demuestra que el TEA y el SPW comparten un eje microbiota-neuroinflamación-comportamiento, que podría representar un mecanismo fisiopatológico común y un potencial blanco terapéutico. Comprender esta interrelación permitirá avanzar hacia un enfoque de medicina de precisión neurointestinal, capaz de unir la genética, la inmunología y la ecología microbiana en la comprensión integral de los trastornos del neurodesarrollo.

RECOMENDACIONES

A partir de los hallazgos revisados, es evidente que la relación entre microbiota intestinal, neuroinflamación y comportamiento en el TEA y el SPW representa un campo de investigación que todavía requiere mayor profundidad y precisión metodológica. Por ello, se recomienda que futuros estudios se orienten hacia diseños longitudinales que permitan comprender la secuencia temporal entre la aparición de disbiosis, las alteraciones inmunes y los cambios conductuales, con el fin de evaluar si la microbiota actúa como causa, modulador intermedio o consecuencia de los fenotipos clínicos observados.

También sería valioso que las nuevas investigaciones integren enfoques multiómicos que combinen metagenómica, metabolómica, transcriptómica e inmunología, ya que este tipo de

aproximaciones permitiría definir rutas biológicas específicas que conecten los cambios microbianos con la función cerebral. En especial, el estudio detallado de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta y los derivados del triptófano podría aclarar las conexiones entre la microbiota y los sistemas neuroinmunes, aportando información sobre posibles biomarcadores.

Asimismo, dado que en ambos trastornos se observan perfiles microbianos asociados con conductas alimentarias o fenotipos neuroconductuales, es importante avanzar hacia estudios clínicos controlados que evalúen intervenciones dirigidas a modular la microbiota. Intervenciones como probióticos específicos, prebióticos, dietas estructuradas o incluso trasplante de microbiota fecal podrían explorarse de forma sistemática, teniendo en cuenta las diferencias fisiopatológicas entre TEA y SPW. Sería fundamental evaluar no solo los efectos sobre la composición bacteriana, sino también la respuesta clínica, metabólica y conductual, lo que permitiría establecer si la microbiota puede convertirse en un objetivo terapéutico efectivo y seguro. Por último, se recomienda que las futuras investigaciones comparativas incluyan subanálisis estratificados por edad, estado nutricional y presencia o ausencia de rasgos autistas en el SPW, ya que estos factores pueden modular significativamente el perfil microbiano.

Tal enfoque contribuiría a diferenciar qué cambios de la microbiota son propios del trastorno, cuáles son secundarios al contexto metabólico o ambiental, y cuáles podrían representar rutas convergentes entre las dos condiciones. Una aproximación de este tipo permitiría avanzar hacia estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas, fortaleciendo el papel del eje intestino-cerebro como un componente clave para comprender y manejar el TEA y el SPW.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Fung TC. The microbiota-gut-brain axis in autism and beyond. *Cell Host Microbe*. 2023; 31(3):287-300. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.004.
2. Peng Y, Tan Q, Afhami S, Deehan EC, Liang S, Gantz M, *et al*. The gut microbiota profile in children with Prader-Willi syndrome. *Genes (Basel)*. 2020; 11(8):904. DOI: 10.3390/genes11080904.
3. Olsson LM, Poitou C, Tremaroli V, Coupaye M, Aron-Wisniewsky J, Bäckhed F, *et al*. Gut microbiota of obese subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. *Gut*. 2020; 69(7):1229-1238. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319322.
4. Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein Cell*. 2023; 14(10):762-775. DOI: 10.1093/procel/pwad026.
5. Roussin L, Prince N, Perez-Pardo P, Kraneveld AD, Rabot S, Naudon L. Role of the gut microbiota in the pathophysiology of autism spectrum disorder: clinical and preclinical evidence. *Microorganisms*. 2020;8(9):1369. DOI: 10.3390/microorganisms8091369.
6. Mlynarska E, Barszcz E, Budny E, Gajewska A, Kopeć K, Wasiak J, *et al*. The gut-brain-microbiota connection and its role in autism spectrum disorders. *Nutrients*. 2025;17(7):1135. DOI: 10.3390/nu17071135.
7. Ramon-Krauel M, Amat-Bou M, Serrano M, Martínez-Monseny AF, Lerin C. Targeting the gut microbiome in Prader-Willi syndrome. *J Clin Med*. 2021; 10(22):5328. DOI: 10.3390/jcm10225328.
8. Zhou Y, Ma M. Research progress on gut microbiota in Prader-Willi syndrome. *J Rare Dis*. 2024;375-380.
9. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP, Quesada-Medina J, MacFabe D. Metabolitos de la microbiota intestinal implicados en el trastorno del espectro autista. *Rev Disabil Clin Neurocienc*. 2018;5(2):39-48. DOI: 10.14198/DCN.2018.5.2.05.
10. Real-López M, Peraire Señor M, Ramos-Vidal C, Nath D, Hervás A, Cortés X. Participación de la disbiosis intestinal en la etiopatogenia y el tratamiento del trastorno del espectro autista: una revisión bibliográfica. *Rev Neurol*. 2021; 73(8):282-295. DOI: 10.33588/rn.7308.2021189.
11. Polykarpou M. Trastorno del espectro autista y microbiota intestinal: eje intestino-cerebro-microbiota [trabajo de fin de grado]. Valladolid: Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid; 2021.
12. Dahl WJ, Auger J, Alyousif Z, Miller JL, Tompkins TA. Adults with Prader-Willi syndrome exhibit a unique microbiota profile. *BMC Res Notes*. 2021; 14:51. DOI: 10.1186/s13104-021-05470-6.
13. Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, de la Torre B, Garcés F, Hernández C, *et al*. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen*. 2015; 69(2):36-44.
14. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Rev Cubana Pediatr*. 2020;92(2).
15. Rusiñol C, Lamberti L, Riera N, Mendive P, Peñalba F, Maturana A, *et al*. Estudio de la microbiota intestinal y su asociación con el trastorno del espectro autista. 2023.
16. Garcia-Ribera S, Amat-Bou M, Climent E, Llobet M, Chenoll E, Corripio R, *et al*. Specific dietary components and gut microbiota composition are associated with obesity in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Nutrients*. 2020; 12(4):1063. DOI: 10.3390/nu12041063.
17. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes*. 2018; 13(1):3-

- 13.
18. Maldonado Arias SD, León Arévalo MA. Microbiota intestinal y obesidad: relación fisiopatológica del eje intestino cerebro. Revisión bibliográfica. 2024.
19. Rigamonti AE, Polledri E, Favero C, Caroli D, Bondesan A, Grugni G, *et al.* Metabolomic profiling of Prader-Willi syndrome compared with essential obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15:1386265.
20. Bou MA. Papel de la microbiota intestinal en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi [doctoral dissertation]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2021.
21. Alyousif Z, Miller JL, Auger J, Sandoval M, Piano A, Tompkins TA, *et al.* Microbiota profile and efficacy of probiotic supplementation on laxation in adults affected by Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, crossover trial. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8:e1535. DOI: 10.1002/mgg3.1535.
22. Kong XJ, Liu K, Zhuang P, *et al.* The effects of *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 supplementation on body mass index, social communication, fine motor function, and gut microbiome composition in individuals with Prader-Willi syndrome: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13:1508-1520. DOI: 10.1007/s12602-021-09800-9.
23. Toh QY, Kang YN, Chee SY, Chiu HH. Effects of probiotics on patients with Prader-Willi syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2025;12:1583574.
24. Fang Z, Zhou Y, Chen K, Wang J, Liu X, Jia P. Gut microbiota and autism spectrum disorder: advances in dietary intervention strategies based on the microbiota-gut-brain axis mechanism. *Front Neurosci*. 2025; 19:1587818. DOI: 10.3389/fnins.2025.1587818.
25. Pérez Martínez ML. Revisión bibliográfica de intervenciones sobre el eje microbiota intestinal-cerebro en el trastorno del espectro autista. 2023.
26. Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, Ferreira ML, Iermoli R. Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr*. 2020; e271-e277.
27. Ying J, Xu X, Zhou R, Chung ACK, Ng SK, Fan X, *et al.* The gut microbiota in young adults with high-functioning autism spectrum disorder and its performance as diagnostic biomarkers. *Nutrients*. 2025; 17(11):1748. DOI: 10.3390/nu17111748.
28. Tan Q, Peng Y, Dechan EC, Vieira FT, Ho BWP, Afhami S, *et al.* Fiber intervention study in Prader-Willi syndrome: insights into metabolic and microbiota shifts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110(11):3120-3132. DOI: 10.1210/clinem/dgaf142.
29. Santana NAA, Pimentel ALMR, Cavalcante LL, Rizzatti MEC, Gonçalves PAM, *et al.* Alterações genéticas comuns na deficiência intelectual e doenças metabólicas: revisão sistemática. *Rev Foco*. 2023; 16(9):e3152. DOI: 10.54751/revistafoco.v16n9-130.
30. Bonivento Ortiz JJ. Rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno del espectro autista. 2019.