

Candida spp. en la microbiota intestinal de las personas con autismo: revisión sistemática

Pedro Andreo-Martínez, Nuria García-Martínez, Joaquín Quesada-Medina, Elvira P. Sánchez-Samper, Agustín E. Martínez-González

Introducción. Existe gran interés en los estudios sobre las implicaciones que la microbiota intestinal ejerce en el comportamiento de personas con trastornos del espectro autista (TEA) a través del eje microbiota-intestino-cerebro. La mayoría de los estudios sobre microbiota están enfocados en la posible implicación de las bacterias sobre personas con TEA, pero pocos versan sobre el efecto de los microorganismos del reino *Fungi*.

Sujetos y métodos. Se realiza una revisión sistemática mediante el protocolo PRISMA de la presencia de *Candida spp.* en las personas con TEA.

Resultados. Se encontró un total de tres artículos tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión de la revisión sistemática. Dos estudios coincidieron en mostrar diferencias significativas en el aumento de la frecuencia del género *Candida spp.* en personas con TEA, mientras que en otro no se hallaron diferencias.

Conclusiones. Pese a que existe una clara falta de investigación tanto del género *Candida spp.* como de todo el reino *Fungi* en las personas con TEA, los estudios apuntan a una importante presencia de dicho género en este colectivo. Concretamente, en los resultados encontrados se destaca la mayor prevalencia del género *C. albicans* en los niños con TEA. Sin embargo, aún se sabe poco sobre la implicación de *Candida spp.* y otros tipos de hongos sobre los síntomas gastrointestinales y la sintomatología del autismo en niños con TEA.

Palabras clave. Autismo. *Candida spp.* Eje microbiota-intestino-cerebro. Microbiota intestinal. Revisión sistemática.

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por la presencia de déficits persistentes en comunicación social e interacción social (reciprocidades socioemocional y comunicativas no verbales en la interacción social a lo largo de múltiples contextos) y de patrones repetitivos y restringidos de conductas [1-3]. Este comportamiento se refleja en forma de estereotipias, intereses circunscritos, compulsiones y problemas de conducta graves [4], cuya gravedad interfiere en el contexto educativo y la adaptación de los niños con TEA [5].

La literatura científica intenta averiguar los motivos por los cuales una persona con autismo puede presentar niveles altos de ansiedad y agresividad. Diversos estudios señalan que los niños con TEA presentan más problemas de alimentación. Concretamente, presentan una mayor sensibilidad a ciertos alimentos [6] y tienen una ingesta significativamente más baja de calcio y proteínas [7]. Además, varias investigaciones han hallado una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales, como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal, en niños con TEA

comparados con otros niños sanos [8]. Los síntomas gastrointestinales en los niños con TEA también se pueden asociar con aumentos del nivel de cortisol. Concretamente, las correlaciones significativas en los niveles de cortisol dependen tanto del cociente de inteligencia como de las dificultades en la comunicación que pueda tener el niño con TEA cuando quiere comunicar un malestar físico [9]. En este sentido, se ha encontrado que las conductas repetitivas pueden ser un indicador de los niveles altos de cortisol [10,11]. Así, las conductas repetitivas pueden tener la misión de disminuir los niveles de malestar o ansiedad de la persona con autismo [12]. Pese a los recientes estudios, actualmente aún se desconoce la etiología de los problemas nutricionales y gastrointestinales de los niños con TEA [8,9], y todo parece indicar que es una conjunción de factores asociados [13,14].

En la actualidad, el eje microbiota-intestino-cerebro es un modelo explicativo que intenta relacionar la sintomatología del TEA, los hallazgos en neurociencia y bacteriología. El eje microbiota-intestino-cerebral se define como un sistema de comunicación bidireccional entre las vías neuronales, inmunes, endocrinas y metabólicas. Estudios recientes han se-

Departamento de Psicología Evolutiva y Didáctica; Universidad de Alicante (A.E. Martínez-González). Departamento de Química Agrícola, Geología y Edafología (P. Andreo-Martínez, N. García-Martínez); Departamento de Ingeniería Química (P. Andreo-Martínez, J. Quesada-Medina); Facultad de Química; Universidad de Murcia. Departamento de Tecnología de Alimentos, Nutrición y Bromatología; Facultad de Veterinaria; Campus de Excelencia Internacional 'Campus Mare Nostrum'; Universidad de Murcia (E.P. Sánchez-Samper). Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca; Área 3; Enfermedades Digestivas y Endocrino-Metabólicas; Murcia, España (E.P. Sánchez-Samper).

Correspondencia:

Dr. Agustín Ernesto Martínez González. Campus San Vicente del Raspeig. Edificio Facultad de Educación. Universidad de Alicante. Apdo. Correos 99. E-03080 Alicante.

E-mail:

agustin.emartinez@ua.es

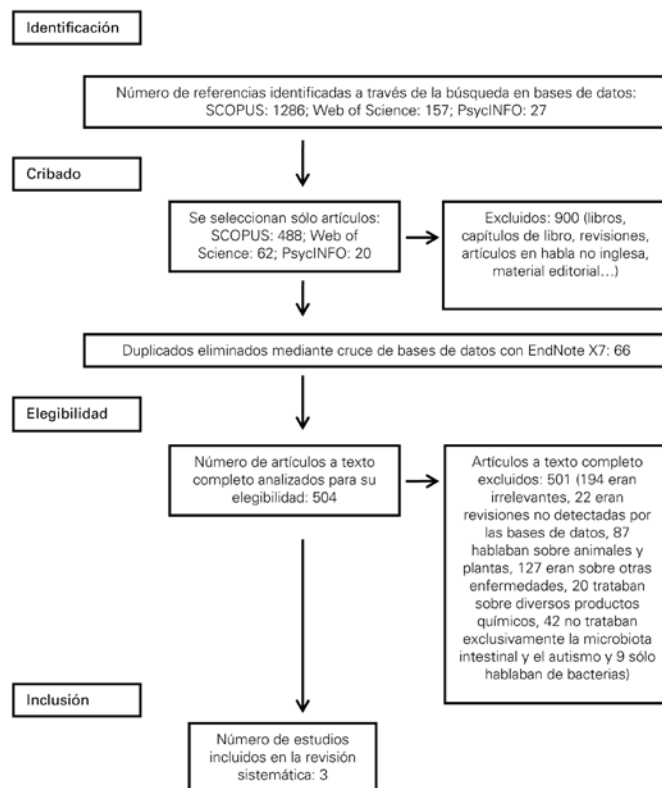
Aceptado tras revisión externa: 05.11.18.

Cómo citar este artículo:

Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Quesada-Medina J, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. *Candida spp.* en la microbiota intestinal de las personas con autismo: revisión sistemática. Rev Neurol 2019; 68: 1-6.

© 2019 Revista de Neurología

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de identificación de los estudios relevantes para esta revisión sistemática.



ñalado que es necesario seguir investigando la interacción entre la microbiota intestinal y las células epiteliales del intestino, porque la microbiota parece actuar como un regulador epigenético de numerosas enfermedades [15]. Así, la disbiosis de la microbiota o desequilibrios en la flora intestinal pueden inducir a la inflamación intestinal que está asociada con la patogenia de la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer [16-19]. Sin embargo, el estudio del eje microbiota-intestino-cerebro requiere una mayor comprensión [16].

La microbiota intestinal está compuesta por un 92,9% de bacterias, un 0,5% de eucariotas, un 0,8% de arqueas y un 5,8% de virus [20]. *Candida spp.* es un género de hongo comensal de las mucosas humanas (oral, digestiva y genital) perteneciente al reino *Fungi*. *Candida spp.* tiene importancia clínica, dado que se relaciona con la aparición de infecciones. En la actualidad existen diversas técnicas analíticas para estudiar el efecto de los microorganismos

intestinales en las células epiteliales del intestino humano [17].

Existe gran interés en los estudios sobre las implicaciones que la microbiota intestinal ejerce en el comportamiento de personas con TEA a través del eje microbiota-intestino-cerebro. La mayoría de los estudios sobre microbiota están enfocados en la posible implicación del conjunto bacteriano sobre personas con TEA. Sin embargo, pocos estudios versan sobre el efecto de los microorganismos del reino *Fungi* sobre las personas con TEA [21]. En consecuencia, este estudio pretende realizar una revisión sistemática de los estudios existentes que analizan la microbiota intestinal en personas con TEA, centrando la revisión en los microorganismos pertenecientes al reino *Fungi*. De este modo, se espera encontrar algún patrón en las poblaciones de estos microorganismos de los niños con TEA respecto a otros niños que no tienen dicho trastorno.

Sujetos y métodos

La metodología de búsqueda fue mediante el protocolo PRISMA; se seleccionaron los estudios que aportaban datos experimentales sobre microorganismos del reino *Fungi* en niños con TEA.

Los términos seleccionados para la realización de las búsquedas bibliográficas fueron: *gut microbiota** AND ('ASD' OR 'Autism Spectrum Disorder'). La búsqueda bibliográfica se realizó en varias bases de datos y motores de búsqueda (Scopus, Web of Science y PsycINFO) para artículos publicados entre el año 2012 y el 1 de febrero de 2018. Las búsquedas realizadas en las tres bases de datos incluían todos los términos en cualquier campo. Los resultados arrojados por las bases de datos se cruzaron con el programa informático EndNote X7 para detectar posibles duplicados. Los criterios de inclusión fueron: estudios con población humana, niños y adultos, artículos publicados en revistas con índice de impacto, artículos publicados en los últimos cinco años y estudios que relacionaran la microbiota intestinal con niños autistas. Los criterios de exclusión fueron: revisiones descriptivas y revisiones sistemáticas, artículos publicados en lengua no inglesa, disertaciones en congresos, capítulos de libros o libros, material editorial y cartas al editor, pequeñas encuestas y descripción de casos únicos.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de cuatro niveles para el protocolo PRISMA utilizado en esta revisión sistemática. En primer lugar, se identificaron las referencias encontradas a través de la búsqueda en las bases de datos. En segundo lugar,

se depuraron las tres bases de datos con la selección de las publicaciones tipo artículo y se eliminaron los trabajos que se habían rescatado por duplicado. En tercer lugar, tras revisar los resúmenes de cada uno de los artículos restantes, se eligieron los que tenían relación con la temática de estudio. Los trabajos completos se obtuvieron de diferentes páginas que ofrecen la posibilidad de descargarlos. Los trabajos que no se pudieron obtener por esta vía se solicitaron por correo electrónico a los autores. En el diseño de la revisión se siguió el proceso de eliminación de documentos no relevantes según las directrices PRISMA [22] y otros autores que proponen una tabulación descriptiva de los resultados de los estudios [23-25] (Fig. 1). Finalmente, se obtuvo el número de estudios incluidos para esta revisión.

Resultados

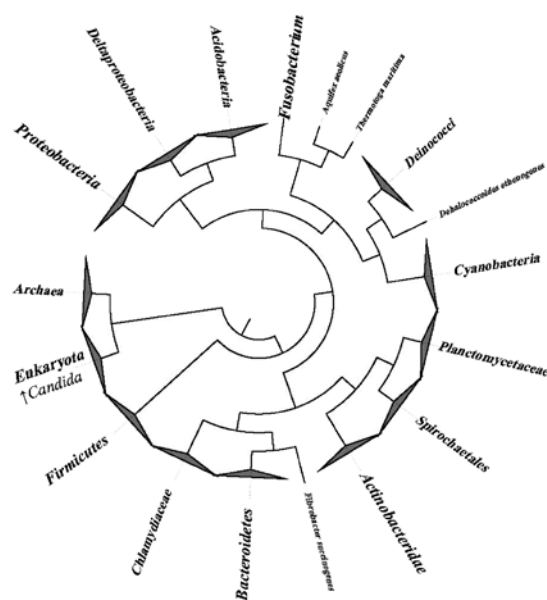
En la tabla se indican los estudios seleccionados y los resultados de los análisis de las muestras en niños con TEA.

Se ha encontrado un total de tres artículos [26-28] tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática. Los resultados señalan una mayor prevalencia del género *Candida* spp. en niños con TEA [26-28].

Strati et al [26] detectan los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Malassezia*, además de *Candida* spp., como los más abundantes y ampliamente distribuidos en términos de abundancia relativa. Además, la del género *Candida* representa más del doble en el grupo de niños autistas respecto a los niños con trastornos neurotípicos (trastornos del desarrollo no especificado, discapacidad intelectual, síndrome de Asperger y trastorno por déficit de atención/hiperactividad). Sin embargo, en este estudio no se halla una relación positiva entre los síntomas físicos, como el estreñimiento, y la mayor prevalencia de hongos en los niños con TEA, aunque se evidencia una asociación entre gravedad del TEA y abundancia de *Candida* spp.

Del mismo modo, en el estudio de Iovene et al [27] se evidencia la presencia (con alto número de unidades formadoras de colonias por miligramo) de *Candida* spp. en más de la mitad de las muestras fecales estudiadas de los niños con TEA. Además, la identificación de formas agresivas (pseudohifas) de *Candida* spp. en el examen microscópico evidencia la facilidad de dicho género para adherirse a la mucosa intestinal. Los síntomas gastrointestinales presentes en el 70,2% de los niños con TEA no presentan correlación con los valores detectados de

Figura 2. Árbol filogenético donde destaca el género *Candida*.



Candida spp., por lo que los autores afirman que dichos síntomas no están causados por la presencia de *Candida*. Los trastornos gastrointestinales funcionales tampoco presentan correlación con las puntuaciones de la *Childhood Autism Rating Scale*. La presencia/cantidad de *Candida* spp. no se correlaciona con ningún otro parámetro investigado. *C. albicans* es la especie identificada más frecuentemente en los niños con TEA, pero también se encuentran, en menor frecuencia, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.

En el estudio de Kantarcioglu et al [28] no se describen hallazgos con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, este trabajo describe que, aunque la mayoría de los niños sanos no alberga hongos en el intestino, dado que sólo se han aislado en un pequeño número de muestras de heces de los niños sanos estudiados (19,6%), la mayor prevalencia se encuentra en niños con sospecha o diagnóstico de TEA (81,4%). *Candida* spp. (97,9%), *Trichosporon mucoides* (1,5%) y *Saccharomyces cerevisiae* (0,6%) se presentan con mayor frecuencia en el grupo con TEA, y estos dos últimos son inexistentes en los niños sanos. Otras especies identificadas en ambos grupos de este estudio son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. *C. albicans* es la especie aislada más frecuentemente tanto en el grupo con TEA (43,2%) como en el grupo de niños

Tabla. Principales características y resultados de los tres estudios incluidos en la revisión sistemática.

	Personas		Método	Hallazgos	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control			
Strati et al [26]	TEA ($n = 40$), dividido en TEA grave ($n = 36$) y TEA moderadamente grave ($n = 4$) Edad media: $11,1 \pm 6,8$ años 31 de sexo masculino 9 de sexo femenino 5 estreñidos 29 no estreñidos	NT ($n = 40$) Edad media: $9,2 \pm 7,9$ años 28 de sexo masculino 12 de sexo femenino 11 estreñidos 29 no estreñidos	Pirosecuenciación de <i>16S rRNA</i> en muestras fecales a través de la secuenciación basada en amplicones de la región ITS1 fúngica	<i>Candida</i> ↑ en TEA frente a NT La gravedad del fenotipo autista no afecta a la estructura de la comunidad de la microbiota intestinal entre los niños con TEA (ANOVA permutacional; $p > 0,05$) La abundancia relativa del género <i>Candida</i> fue más del doble en el grupo con TEA que en los niños NT, pero debido a una amplia dispersión de los valores (test de Levene; $p < 0,001$), esta diferencia fue sólo parcialmente significativa (<i>t</i> de Welch, $p_{\text{corregido}} = 0,09$, $p_{\text{no corregido}} = 0,006$) Conclusión: tanto bacterias como hongos no son dependientes del estado estreñido de los niños autistas, sino del trastorno autista en sí	No se indica si el grupo con TEA tiene discapacidad intelectual No se incluye un grupo CS El número de personas estreñidas fue bajo y, por lo tanto, estos análisis podrían tener poco poder estadístico
Iovene et al [27]	TEA grave ($n = 47$) Edad media: $6,0 \pm 2,8$ años 40 de sexo masculino 7 de sexo femenino	CS ($n = 32$) Edad media: $7,3 \pm 3,1$ años 24 de sexo masculino 9 de sexo femenino	Examen y cultivo de muestras fecales Examen microscópico con tinción de Gram para verificar la presencia de hongos Cultivo de hongos con SDA + cloranfenicol + gentamicina (temperatura: 29 ± 2 °C, 2-5 días) e identificación de las colonias de hongos con el sistema de identificación microbiano VITEK2	Presencia de hongos en la mayoría de muestras fecales del grupo con TEA; identificación de formas agresivas (pseudohifas) de <i>Candida spp.</i> Presencia de <i>Candida spp.</i> ↑ en TEA (57,5%; $n = 27$) frente a CS (0%; $n = 0$) ($p = 8,67 \times 10^{-6}$) Grupo con TEA: $n = 4$: $> 10^3$ UFC/mg $n = 23$: 20-110 UFC/mg Media $\pm$ DE (cuantitativo): TEA: $4,34 \times 10^4 \pm 2,92 \times 10^5$ CS: 0 ± 0 TGIF en 33 (70,2%) niños con TEA	No se indica si el grupo con TEA tiene discapacidad intelectual
Kantarcioglu et al [28]	Sospecha o diagnóstico de TEA ($n = 415$) Rango de edad: 9 meses-18 años Análisis retrospectivo durante 17 años sobre el aislamiento de <i>C. albicans</i> por año ($n = 1.555$).	CS ($n = 403$) Rango de edad: 2-18 años 234 de sexo masculino 169 de sexo femenino	Examen y cultivo de muestras fecales Examen microscópico con tinción de Giemsa Cultivo de hongos con SDA + gentamicina y agar sangre de cordero cocido (temperatura: 37 y 30 °C, respectivamente, tres días) e identificación de las colonias con medio CHROMagar <i>Candida</i> y SDA (dos veces durante 48 horas a 35 °C) Identificación de cepas mediante tests morfológicos y bioquímicos: formación de tubos germinales en el suero humano; formación de blastoconidias, pseudohifas, hifas verdaderas y clamidosporas en agar harina de maíz-Tween 80; producción de ureasa; y pruebas de asimilación de carbohidratos con la galería API 20 C AUX	Cepas de hongos aislados ↑ en TEA (81,4%) frente a CS (19,6%) Presencia de <i>Candida spp.</i> (97,9%), <i>Trichosporon mucoides</i> (1,5%) y <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (0,6%) ↑ en TEA frente a CS ($p < 0,5$) <i>C. albicans</i> fue la especie aislada más frecuentemente (43,2%); <i>C. krusei</i> (20%) y <i>C. glabrata</i> (15%) no se detectaron en el grupo CS A lo largo de 17 años, <i>C. albicans</i> fue la especie aislada más comúnmente cada año (57,4%)	No se indica si el grupo con TEA tiene discapacidad intelectual No se indica si existen TGIF No se indica el tipo de tratamiento estadístico

CS: control sano; DE: desviación estándar; NT: neurotípico (otros trastornos del neurodesarrollo); SDA: agar dextrosa Sabouraud; TEA: trastorno del espectro autista; TGIF: trastornos gastrointestinales funcionales; UFC: unidades formadoras de colonias.

sanos (58,2%). Las especies *C. krusei* (20%) y *C. glabrata* (15%) no se detectan en los niños sanos. Además, en el análisis retrospectivo durante 17 años se aísla *C. albicans* en el 57,4% de niños con TEA cada año a partir de muestras de heces de 1.555 pacientes en un amplio rango de edad (9 meses-18 años).

La figura 2 muestra un árbol filogenético donde se destaca el aumento de *Candida spp.* encontrado en esta revisión sistemática.

Discusión

En el presente estudio se ha encontrado que *Candida spp.* está presente en las personas con TEA [26-28]. Concretamente, destaca la mayor prevalencia del género *C. albicans*. Sin embargo, algunos autores sugieren que esta diferencia puede que sea parcialmente significativa, debido a que hay una amplia dispersión de los valores de *Candida spp.* [26].

En relación con los aspectos nutricionales, el presente estudio sistemático no aporta análisis de relaciones entre las variables dietéticas y la prevalencia de hongos. Según Kantarcioglu et al [28], el papel de *C. albicans* en el intestino puede causar una menor absorción de carbohidratos y minerales, y niveles más altos de toxinas que se cree que contribuyen a los comportamientos autistas [29]. Sin embargo, aún se sabe poco sobre la implicación de *Candida spp.*, y en concreto de *C. albicans* y otros tipos de hongos (*T. mucoides* y *S. cerevisiae*), en los niños con TEA [28]. En cuanto al estudio de los trastornos gastrointestinales funcionales en el autismo, la totalidad de los estudios encontrados no halla relaciones positivas entre los síntomas gastrointestinales y la presencia de *Candida spp.* [26-28]. Del mismo modo, existen dudas sobre la relación positiva entre *Candida spp.* y la sintomatología del TEA, debido que unos autores señalan dicha asociación [26], y otros, no [27,28].

Entre las limitaciones observadas en cuanto a procedimiento y metodología, cabe señalar que tanto el estudio de Iovene et al [27] como el de Kantarcioglu et al [28] emplean técnicas de cultivo que pueden considerarse poco profundas y sensibles, y ello puede condicionar el hecho de no encontrar relaciones entre variables. En este sentido, Strati et al [26] emplean un método de pirosecuenciación dirigida del gen *16S rRNA*, caracterizado por ser más profundo y sensible. Por otra parte, ninguno de los estudios aporta el nivel de discapacidad intelectual y la gravedad del TEA. Asimismo, algunos de los estudios no incluyen el grupo control sano y el tratamiento estadístico adecuado. En resumen, son ne-

cesarios más estudios en este ámbito. Las futuras investigaciones deberían homogeneizar tanto los análisis de laboratorio como los estadísticos para poder desarrollar estudios metaanalíticos sobre las bacterias y los hongos implicados en el TEA.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Ruggieri VL, Arberas CL. Autismo: importancia de la dismorfología en la identificación de entidades médicas asociadas. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 1): S27-31.
3. Artigas J, Paula Pérez I. Autismos que se 'curan'. Rev Neurol 2016; 62 (Supl 1): S41-7.
4. Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. Varieties of repetitive behavior in autism: comparisons to mental retardation. J Autism Dev Disord 2000; 30: 237-43.
5. Martínez-González AE, López-Gil J. A method for assessing anxiety in a case of severe autism: post-intervention changes. Revista Discapacidad Clínica Neurociencias 2017; 4: 39-51.
6. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. J Am Diet Assoc 2010; 110: 238-46.
7. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. J Autism Dev Disord 2013; 43: 2159-73.
8. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. Pediatrics 2014; 133: 872-83.
9. Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, Lee EB, Mazurek MO, McLaughlin A, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. Brain Behav Immun 2016; 58: 57-62.
10. Lydon S, Healy O, Roche M, Henry R, Mulhern T, Hughes BM. Salivary cortisol levels and challenging behavior in children with autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord 2015; 10 (Suppl C): S78-92.
11. Yang CJ, Tan HP, Yang FY, Wang HP, Liu CL, He HZ, et al. The cortisol, serotonin and oxytocin are associated with repetitive behavior in autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord 2015; 18 (Suppl C): S12-20.
12. Gabriels RL, Agnew JA, Pan Z, Holt KD, Reynolds A, Laudenslager ML. Elevated repetitive behaviors are associated with lower diurnal salivary cortisol levels in autism spectrum disorder. Biol Psychol 2013; 93: 262-8.
13. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. Revista Discapacidad Clínica Neurociencias 2017; 4: 52-8.
14. Buie T. Potential etiologic factors of microbiome disruption in autism. Clin Ther 2015; 37: 976-83.
15. Kumar H, Lund R, Laiho A, Lundelin K, Ley RE, Isolauri E, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. MBio 2014; 5: e02113-4.
16. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2017; 58: 1-15.
17. Pradhan B, Datzkiw D, Aich P. Gut microbiota and health: a review with focus on metabolic and immunological disorders and microbial remediation. Biomed Rev 2017; 27: 1-18.
18. Von Martels JZH, Sadaghian Sadabad M, Bourgonje AR, Blokzijl T, Dijkstra G, Faber KN, et al. The role of gut microbiota in health and disease: in vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobe-anaerobe interphase of the human gut. Anaerobe 2017; 44: 3-12.
19. Sánchez-Samper E, Gómez-Gallego C, Andreo-Martínez P, Salminen S, Ros G. Mice gut microbiota programming by using

- the infant food profile. The effect on growth, gut microbiota and the immune system. *Food Funct* 2017; 8: 3758-68.
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174.
 21. Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 480-9.
 22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1.
 23. Martínez-González AE, Piqueras JA. Actualización neuro-psicológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol* 2008; 46: 618-25.
 24. Martínez-González AE, Piqueras JA. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2010; 50: 167-78.
 25. Martínez-González AE, Piqueras JA, Pineda-Sánchez D. Similitudes y diferencias en la sintomatología obsesivo-compulsiva y autista: aportaciones desde la neurociencia. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2016; 17: 70-82.
 26. 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.
 27. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A, et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia* 2017; 182: 349-63.
 28. Kantarcioglu AS, Kiraz N, Aydin A. Microbiota-gut-brain axis: yeast species isolated from stool samples of children with suspected or diagnosed autism spectrum disorders and in vitro susceptibility against nystatin and fluconazole. *Mycopathologia* 2016; 181: 1-7.
 29. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms and therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 373-403.

Candida spp. in the gut microbiota of people with autism: a systematic review

Introduction. There is great interest in studies on the implications that gut microbiota exerts on the behavior of people with autism spectrum disorders (ASD), through the microbiota-gut-brain axis. Most studies on microbiota are focused on the possible involvement of bacteria on people with ASD, but few of them are focussed on the effect of microorganisms in the *Fungi* kingdom.

Subjects and methods. The present study performs a systematic review of the presence of *Candida spp.* in people with ASD using the PRISMA method.

Results. A total of three articles were found after applying the exclusion and inclusion criteria of the systematic review. Two studies coincided in reporting significant differences in the increase in the frequency of the *Candida spp.* genus in people with ASD. while the third study did not report significant differences of *Candida spp.* genus between people with ASD.

Conclusions. Although there is a clear lack of investigation of both the *Candida spp.* genus and the whole *Fungi* kingdom in people with ASD, the studies point to an important presence of this genre in this group. Specifically, in the results found in this review, the highest prevalence of the *C. albicans* in children with ASD stands out. However, little is still known about the involvement of *Candida spp.*, and other types of fungi, on gastrointestinal symptoms and ASD symptoms, in children with ASD.

Key words. Autism. *Candida spp.* Gut microbiota. Microbiota-gut-brain axis. Systematic review.