

Licenciatura en Nutrición
Trabajo Final Integrador

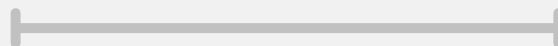
Autora: Martina Galeano

EL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL AUTISMO

Exploración de posibles tratamientos terapéuticos

2023

Tutora: Esp. Paula Mizrahi



Citar como: Galeano M. El papel de la microbiota en el autismo: exploración de posibles tratamientos terapéuticos. [Trabajo Final de Grado]. Buenos Aires: Universidad ISALUD; 2023. <http://rid.isalud.edu.ar/handle/1/3149>

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia y amigos por acompañarme en cada paso durante estos 4 años, por su confianza hacia mí, por estar en cada momento desafiante, por sus palabras de aliento constante. A mis compañeros de la carrera que sin ellos el día a día hubiese costado un poco más, por su compañerismo, por estar y entender todos los momentos lindos y difíciles de la cursada, hicieron que estos años sean más llevaderos.

Agradezco a la institución y a cada docente que tuve durante estos años, por su paciencia, por compartir sus experiencias, me llevo enseñanzas muy valiosas para mi futuro profesional.

Área Temática: Nutrición

Autor: Martina Galeano

Contacto email: martinagaleano0@gmail.com

Universidad: Universidad Isalud

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista es una condición neurológica caracterizada por un déficit en la comunicación e interacción social. Tras observarse gran prevalencia de sintomatología gastrointestinal en niños con autismo, se comenzó a investigar la implicación de la microbiota en su patología y los posibles tratamientos terapéuticos que se podrían brindar asociados a mejorar la disbiosis intestinal.

Objetivo: Investigar la evidencia actual del rol de la microbiota intestinal en el tratamiento terapéutico efectivo de trastorno del espectro autista.

Metodología: Para la realización de esta revisión bibliográfica, de corte transversal, retrospectiva, se emplea el buscador de artículos científicos “PubMed”. Se realizó una selección inicial por títulos y a continuación se aplicaron filtros según el tipo de publicación, se seleccionaron ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados controlados.

Resultados: Se analizaron 8 artículos, en los cuales se considero que los síntomas del trastorno del espectro autista podrían verse beneficiados con la modificación de la microbiota, por lo que se empezó a evaluar el tratamiento con probióticos, prebióticos y trasplante fecal en niños con autismo. Los prebióticos tienen un efecto positivo sobre los síntomas gastrointestinales de estos niños, mientras que hay pocos efectos sobre los síntomas de TEA. Los probióticos no obtuvieron resultados importantes en cuanto a eficacia, los niños no han mejorado su sintomatología de manera significativa con este tratamiento. En cuanto al trasplante de microbiota fecal, se observaron importantes variaciones en los síntomas, tanto gastrointestinales, como del comportamiento de los niños con TEA, siendo el único tratamiento que ha demostrado cambiar la composición de la microbiota.

Conclusión: La microbiota intestinal presenta un papel fundamental en la relación intestino - cerebro. Su alteración podría estar implicada en la fisiopatología del TEA, siendo un objetivo terapéutico para el tratamiento de los síntomas del autismo. Es necesario más investigación clínica para confirmar esta teoría.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista, microbiota intestinal, disbiosis intestinal, probióticos, prebióticos, trasplante de microbiota fecal.

Thematic Area: Nutrition

Author: Martina Galeano

Contact email: martinagaleano0@gmail.com

University Isalud

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder is a neurological condition characterized by a deficit in communication and social interaction. After observing a high prevalence of gastrointestinal symptoms in children with autism, pathology and the possible therapeutic treatments that could be provided associated with improving intestinal dysbiosis.

Objective: To investigate the current evidence of the role of the gut microbiota in the effective therapeutic treatment of autism spectrum disorder.

Methodology: To carry out this retrospective, cross-sectional bibliographic review, the scientific article search engine "PubMed" was used. An initial selection was made by titles and then filters were applied according to the type of publication, clinical trials and randomized controlled clinical trials were selected.

Results: 8 articles were analyzed, in which it was considered that the symptoms of autism spectrum disorder could benefit from the modification of the microbiota, so treatment with probiotics, prebiotics and fecal transplantation in children with autism began to be evaluated. Prebiotics have a positive effect on the gastrointestinal symptoms of these children, while there is little effect on ASD symptoms. Probiotics did not obtain important results in terms of efficacy; children have not improved their symptoms significantly with this treatment. Regarding fecal microbiota transplantation, significant variations were observed in the gastrointestinal and behavioral symptoms of children with ASD, being the only treatment that has been shown to change the composition of the microbiota.

Conclusion: The gut microbiota plays a fundamental role in the gut-brain relationship. Its alteration could be involved in the pathophysiology of ASD, being a therapeutic target for the treatment of autism symptoms. More clinical research is needed to confirm this theory.

Keywords: Autism spectrum disorder, gut microbiota, guts dysbiosis, probiotic, prebiotic, fecal microbiota transplant

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	1
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL	3
2.1 Trastorno del espectro autista	3
2.2 Microbiota intestinal.....	6
2.3 Relación intestino – cerebro	10
2.4 Disbiosis intestinal	10
2.5 Posibles alternativas de tratamientos terapéuticos	12
III. PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	19
3.1. Pregunta Problema.....	19
3.2. Objetivo general	19
3.3. Objetivos específicos.....	19
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	20
V. RESULTADOS	22
VI. DISCUSIÓN	24
SELECTIVIDAD ALIMENTARIA	24
PREBIÓTICOS.....	25
PROBIÓTICOS	26
TRASPLANTE FECAL	28
VII. CONCLUSIÓN	30
VIII. RECOMENDACIONES	31
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
X. ANEXO	37
Anexo 1. TÍTULO consentimiento informado	37
Anexo 2. TÍTULO Derechos para la publicación del TFI	37

I. INTRODUCCIÓN

La prevalencia del trastorno del espectro autista es del 1%. Mosquera, plantea que una mayor frecuencia de autismo en varones, siendo cinco veces más común en comparación con las niñas (Mosquera, 2015). Además, se presentan de manera equitativa en todas las clases sociales, culturas y razas. Por lo general, los signos clínicos se manifiestan desde temprana edad y se hacen más evidentes a medida que el niño se desarrolla.; hoy en día no se sabe las causas de esta incidencia, aunque posiblemente relacionado a cambios de criterios diagnósticos, de la definición de casos, y de un incremento su reconocimiento por los profesionales. (SAP, 2023)

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del desarrollo neurológico que se caracteriza por dificultades en la comunicación, la interacción social y la conducta repetitiva. Aunque la causa exacta del TEA aún no se comprende completamente, hay múltiples factores involucrados en su desarrollo, incluyendo la genética y el ambiente (OMS, 2023). Recientemente, la microbiota intestinal ha surgido como un factor potencial en su desarrollo. La microbiota intestinal se refiere a las bacterias y otros microorganismos que viven en el tracto intestinal de los seres humanos, tienen un papel importante en la digestión y absorción de nutrientes, la regulación del sistema inmunológico y la protección contra patógenos. Varios estudios han encontrado diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre personas con TEA y personas neurotípicas. Además, se ha sugerido que la disbiosis intestinal puede estar asociada con los síntomas del TEA. (Martinez; Sanchez-samper, 2018)

En los últimos años, se han propuesto diversos tratamientos para tratar la disbiosis intestinal y, en consecuencia, mejorar los síntomas gastrointestinales en niños con TEA. Los prebióticos son sustancias de la dieta que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas, en cambio los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden proporcionar beneficios para la salud intestinal. Aunque se han realizado estudios limitados sobre el uso de probióticos en niños con TEA, los resultados hasta ahora son prometedores, por último se habla de la efectividad en la disminución de los síntomas con un trasplante de materia fecal (Gonzalez; Martinez, 2020)

El objetivo de esta tesis es realizar una revisión bibliográfica narrativa de la literatura científica disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el TEA. Se examinarán los estudios que investigan la composición de la microbiota intestinal en personas con TEA y se evaluará el papel potencial de la disbiosis intestinal en el desarrollo del trastorno, así como el uso de prebióticos, probióticos y el trasplante de materia fecal como un posible tratamiento para mejorar los síntomas gastrointestinales en niños con TEA.

II. MARCO CONCEPTUAL

2.1 Trastorno del espectro autista

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno neurológico del desarrollo que se manifiesta a lo largo de toda la vida y se caracteriza por una amplia variedad de alteraciones conductuales. Es importante destacar que el autismo no es una enfermedad en sí misma, sino más bien un síndrome clínico que se presenta desde los primeros meses de vida, incluyendo anomalías en la conducta, la comunicación verbal y no verbal, así como en la interacción social y emocional. Los niños con autismo suelen experimentar un retraso significativo en la adquisición del lenguaje, utilizando palabras de manera inapropiada y sin un propósito comunicativo adecuado. Además, el autismo no es un trastorno causado por un único proceso patológico, sino más bien un conjunto de síntomas que pueden tener diversas causas. (Arberas; Ruggieri, 2019)

La etiología del TEA es altamente heterogénea, y entre los factores más importantes se encuentran los factores genéticos y ambientales. Sin embargo, también se han identificado alteraciones neuroquímicas y disfunciones del sistema inmunológico como posibles contribuyentes. El autismo es considerado un trastorno poligénico, lo que significa que la interacción entre múltiples genes puede dar lugar al fenotipo característico del TEA, en diferentes grados de intensidad (Hernandez, 2015)

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales clasifica el TEA como una categoría diagnóstica única, y lo define por la presencia de las siguientes características, que deben cumplirse todas ellas: déficit persistente en la comunicación y la interacción social en distintos contextos, patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidas y repetitivas, y síntomas que están presentes desde la primera infancia y limitan la funcionalidad cotidiana del individuo. (DSM-V, 2013)

Se ha observado una asociación entre los niños y adolescentes con TEA y diversos eventos bioquímicos, así como disfunciones intestinales. De hecho, se ha identificado una correlación entre los síntomas gastrointestinales y la gravedad del autismo. Además, el autismo ha sido asociado a otros trastornos del neurodesarrollo mental o del comportamiento, como la catatonía. (DSM-V, 2013)

Manifestaciones gastrointestinales

Se ha observado que los niños con TEA presentan un sistema digestivo inmaduro, lo que los hace más propensos a padecer infecciones intestinales causadas por microorganismos anaerobios y aerobios, así como infecciones de otras fuentes. Estas infecciones a menudo requieren el uso de antibióticos, lo que puede resultar en un desequilibrio de la microbiota intestinal. Además, se ha observado que el sistema inmunológico de la mayoría de estos niños tiene una respuesta reducida frente a los microorganismos transitorios presentes en el intestino, lo que puede provocar un crecimiento excesivo de los microorganismos problemáticos. Por lo tanto, se sugiere considerar la implementación de una dieta de eliminación para prevenir el sobrecrecimiento de estos microorganismos. (Moreno, 2015)

En el caso de los pediatras que atienden a pacientes con TEA, suelen enfrentarse a dificultades para obtener información relevante a través del interrogatorio directo o indirecto, y se encuentran con niños que muestran poca cooperación durante la exploración física. Por esta razón, resulta de gran utilidad conocer cuáles son las patologías gastrointestinales más frecuentes en estos individuos y buscar de manera intencionada posibles alteraciones (Casaubon, 2015)

Tratamiento

El autismo es un trastorno complejo, en donde tiene que trabajar un equipo multidisciplinario donde hay aportes tanto de profesionales médicos como psicológicos. Cuando se aborde el diagnóstico no solo se necesita una evaluación individual, sino que es muy importante que sus familiares o personas que formen parte de su entorno aporten información (Barthelemy, 2019) Durante la etapa de diagnóstico es de suma importancia tener en cuenta la sintomatología del paciente, la historia clínica, su evaluación emocional o de comportamiento, su nivel de desarrollo o habilidades lingüísticas y por último los factores socio ambientales que influyen (Vazquez-Villagran , 2017)

En cuanto a la historia clínica, para que sea correcta y completa se debe incluir los antecedentes familiares, los datos pre/peri natales, la historia evolutiva, los antecedentes médicos, datos familiares y psicosociales y las consultas y tratamientos que tuvo anteriormente; para poder identificar con precisión los síntomas del autismo, se debe hacer una observación directa y como complemento incluir la información que aporta el entorno. (Fuentes; Hervás, 2021)

Cuando se habla de autismo, se debe tener en cuenta que en la mayoría de los casos hay dificultades cognitivas y del lenguaje que influyen en el funcionamiento y pronóstico. Existen muchos casos

donde los niños presentan pautas de desarrollo similares a las del autismo, por esto es de suma importancia la información sobre el desarrollo para así lograr un diagnóstico diferencial y para que haya una correcta intervención. (Fuentes; Hervás, 2021) El tratamiento del Trastorno del Espectro Autista (TEA) se centra en ayudar a los individuos a desarrollar habilidades sociales y de comunicación, y en mejorar su calidad de vida. El tratamiento puede incluir una combinación de terapias y enfoques, según las necesidades individuales de cada persona (Barthelemy, 2019).

Algunos de los tratamientos que se utilizan comúnmente para el TEA son los siguientes: Terapia del habla: ayuda a los individuos a mejorar sus habilidades de comunicación, como la articulación, el vocabulario y la comprensión del lenguaje; Terapia ocupacional: se enfoca en desarrollar habilidades motoras finas y gruesas, la coordinación y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria; Terapia conductual: se enfoca en cambiar los comportamientos problemáticos y fomentar habilidades sociales y de comunicación adecuadas. Puede incluir enfoques como el Análisis Conductual Aplicado (ABA) y el Entrenamiento en Habilidades Sociales (SST); Terapia de integración sensorial: se enfoca en ayudar a los individuos a procesar e integrar la información sensorial de manera adecuada, lo que puede ayudar a reducir los comportamientos repetitivos y mejorar la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales; Terapia psicológica: se enfoca en ayudar a los individuos a manejar sus emociones y pensamientos, y puede incluir enfoques como la Terapia Cognitivo Conductual (TCC). (Vazquez – Villagran, 2017)

Además de estos tratamientos, algunos individuos con TEA pueden requerir medicación para tratar problemas asociados, como la ansiedad, la depresión o los trastornos del sueño. También es importante que los cuidadores y familiares de los individuos con TEA reciban apoyo y entrenamiento para manejar los desafíos asociados con el trastorno (Vazquez- Villagran, 2017)

En base al tratamiento nutricional se considera que una de las causas que desarrolla y agudiza la enfermedad es el déficit enzimático que les permite desdoblar de manera correcta las proteínas de la leche y del trigo, esto afectará a los neurotransmisores del sistema nervioso central, por esta razón se implementan dietas libres de gluten y caseína. (Audisio; Laguzzi, 2013)

Es importante tener en cuenta que cada persona con TEA es única y puede requerir un enfoque individualizado en su tratamiento. Por lo tanto, es recomendable trabajar con un equipo multidisciplinario que incluya médicos, terapeutas y educadores para desarrollar un plan de tratamiento adecuado a las necesidades específicas de cada individuo (Fuentes; Hervás, 2021)

Selectividad alimentaria en niños con trastorno del espectro autista

Los desafíos conductuales que suelen presentarse en personas con Trastorno del Espectro Autista (TEA) desempeñan un rol significativo en sus patrones alimentarios. Entre las dificultades que surgen en relación a la alimentación, se incluyen comportamientos problemáticos como explosiones emocionales, arrojar comida o abandonar la mesa durante las comidas. Un rasgo común es lo que se conoce como "selectividad alimentaria". (Zimmer et al., 2012)

El término "selectividad alimentaria" en individuos con TEA se utiliza para describir el rechazo de ciertos alimentos, una limitada variedad en la dieta y la tendencia a consumir de forma restringida algunos alimentos de manera habitual. Esto implica la elección de alimentos en función de sus componentes nutricionales, como proteínas o carbohidratos, así como características sensoriales como textura, aroma y sabor. Numerosos estudios sugieren que los niños con TEA tienen una mayor probabilidad de tener una ingesta inadecuada de nutrientes debido a este comportamiento selectivo. Esto se traduce en un consumo elevado de alimentos ricos en calorías, como jugos, snacks y bebidas azucaradas, además de un bajo consumo de frutas y verduras (Zimmer et al., 2012).

Las razones detrás de esta selectividad alimentaria aún no se comprenden completamente. En algunos casos, puede deberse a problemas físicos, como disfunciones en el sistema sensorial, dificultades en la coordinación oral o complicaciones gastrointestinales. Cuando no hay factores orgánicos en juego, la selectividad alimentaria podría relacionarse con intereses limitados y patrones de comportamiento rígidos característicos en personas con TEA (Siles et al., 2016).

La detección temprana de este tipo de comportamientos es esencial para permitir intervenciones nutricionales oportunas. Esto ayudaría a ampliar la variedad de alimentos consumidos y a proporcionar una educación nutricional adecuada a las familias, con el objetivo de prevenir desequilibrios en la ingesta de nutrientes (Siles et al., 2016).

2.2 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal se refiere a la comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal humano. Estos microorganismos, principalmente bacterias, tienen una función importante en la digestión y absorción de nutrientes, la protección contra patógenos, el desarrollo del sistema inmunológico y la regulación del metabolismo del huésped (Casaubon, 2015). La microbiota intestinal (MI) comienza a desarrollarse después del nacimiento y desempeña un

papel crucial en la salud, ya que puede influir en el desarrollo del sistema inmunológico y la predisposición a ciertas enfermedades. En las etapas iniciales, predominan los microorganismos aerobios o anaerobios facultativos, como *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., entre otros. Estos microorganismos proporcionan las condiciones adecuadas para el establecimiento posterior de una microbiota en su mayoría compuesta por bacterias anaerobias estrictas, como *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., entre otros. Entre las bacterias anaerobias benéficas se encuentran principalmente los géneros *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., mientras que las bacterias aeróbicas benéficas incluyen *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. Estos microorganismos desempeñan funciones metabólicas, protectoras y tróficas que contribuyen a la modulación del sistema inmunológico, así como al desarrollo y proliferación celular en el hospedador (Castañeda; Guillot, 2020)

Composición de la microbiota intestinal

La investigación de la composición de la microbiota intestinal se lleva a cabo mediante el análisis de muestras de heces, lo que permite evaluar la microbiota presente en el colon y el recto. En varios estudios, se han reportado recuentos totales de microorganismos que oscilan entre 10^{10} y 10^{12} UFC (Unidades Formadoras de Colonias) por gramo de heces. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la verdadera diversidad de la microbiota en el colon aún no se conoce completamente debido a la dificultad de cultivar muchos microorganismos. Se estima que existen entre 400 y 500 géneros y especies bacterianas en el colon, con un predominio de microorganismos anaerobios sobre los aerobios. (Soyucen, 2014)

Se ha observado que los *Bacteroides* son las especies más comunes, con un recuento de alrededor de 10^{11} UFC/g. También se encuentran microorganismos grampositivos no esporulados, como *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., cocos anaerobios (*Peptostreptococcus* spp., *Ruminococcus* spp., *Coprococcus* spp., *Veillonella* spp., *Acidaminococcus* spp. y *Streptococcus* spp.) y el género *Clostridium* spp., con recuentos de 10^7 a 10^8 UFC/g. En el intestino grueso, son frecuentes los microorganismos anaerobios facultativos, como *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp. *Escherichia coli* es un microorganismo comúnmente aislado, con un recuento de alrededor de 10^8 UFC/g de heces. Otros microorganismos gramnegativos, como *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, entre otros, se encuentran en concentraciones menores a 10^5 UFC/g de heces (Soyucen, 2014)

Factores que afectan la diversidad de la microbiota

Hoy en día, se conocen distintos factores que tienen mayor relevancia en cómo se modifica la composición de la microbiota; la dieta, la ingesta de fármacos y el ambiente.

Los buenos hábitos dietéticos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de un perfil microbiano estable. Se ha observado que la composición de la microbiota difiere entre personas de países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo. La dieta occidental, caracterizada por ser rica en grasas, proteínas de origen animal, azúcares simples y calorías, promueve un aumento de Firmicutes, específicamente Clostridium, en la microbiota. Por otro lado, las dietas predominantes en países en vías de desarrollo, que son ricas en almidón, fibra y polisacáridos vegetales, con baja ingesta de grasa y proteínas animales, se asocian con un incremento de Actinobacterias y Bacteroidetes. (Aceves 2017)

El entorno y el estilo de vida también influyen en la microbiota. Se ha observado que las personas que comparten un mismo hogar, aunque no sean parientes, tienen una microbiota intestinal similar. Por lo tanto, vivir en un entorno higiénico y tener estilos de vida y alimentación similares contribuye a la similitud de la microbiota en estos individuos. (Aceves, 2017)

La ingesta de fármacos, especialmente los antibióticos, puede afectar la microbiota intestinal. Los antibióticos destruyen la flora bacteriana habitual, lo que aumenta el riesgo de proliferación de patógenos oportunistas. Si se administran antibióticos en etapas tempranas de la vida, existe el riesgo de destruir especies bacterianas que no pueden ser recuperadas. Además, el uso excesivo de antibióticos contribuye al desarrollo de resistencia por parte de los microorganismos patógenos. Otros factores que pueden afectar la diversidad de la microbiota incluyen la carga genética, el estrés, las infecciones y la edad. (Aceves, 2017)

Funciones de la microbiota intestinal

La interacción simbiótica entre los seres humanos y la microbiota intestinal se considera actualmente como un supra organismo o super organismo, debido a las funciones biológicas que desempeña y su impacto en diversas enfermedades crónicas. Algunas de estas funciones incluyen:

- a. Desarrollo del sistema inmunológico adaptativo: desde el nacimiento, la microbiota intestinal colabora en el desarrollo del sistema inmunológico, a través de interacciones entre microorganismos, el epitelio y los tejidos linfoides intestinales. Estas interacciones remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad.
- b. Función defensiva de barrera: la microbiota intestinal mantiene un equilibrio entre las poblaciones bacterianas dominantes y subdominantes. Cuando este equilibrio es adecuado, actúa como una barrera que previene la proliferación de patógenos y el desarrollo de enfermedades gastrointestinales, protegiendo así al organismo.
- c. Metabolismo de nutrientes: la microbiota intestinal participa en la transformación de la fibra dietética y los mucopolisacáridos en nutrientes simples, como ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos. Esto contribuye a la asimilación de nutrientes de la dieta y glicanos endógenos.
- d. Síntesis de proteínas: la microbiota intestinal produce vitaminas como la K, B12, B6, tiamina, ácido fólico y ácido nicotínico. Además, participa en el metabolismo y recirculación de ácidos biliares.
- e. Aumento de la biodisponibilidad de minerales: la microbiota intestinal puede mejorar la disponibilidad de minerales como el calcio, hierro, cobre y zinc.
- f. Modulación del crecimiento y diferenciación de células epiteliales: la microbiota intestinal desempeña un papel protector contra el cáncer al participar en la transformación de posibles carcinógenos y en la activación de compuestos bioactivos como los fitoestrógenos.
- g. Regulación del metabolismo energético del organismo: la microbiota intestinal participa en el almacenamiento de grasa en los adipocitos. En individuos con obesidad, la composición de la microbiota puede estar alterada, lo que podría influir en una mayor eficiencia en la extracción de energía de los alimentos y contribuir a la resistencia a la insulina. (Aceves, 2017)

La microbiota utiliza carbohidratos y proteínas no digeridas como sustratos principales. La fermentación de estos sustratos produce diversos metabolitos, como ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos de cadena ramificada, amoníaco, aminas, compuestos fenólicos y gases, como hidrógeno, metano y sulfuro de hidrógeno. De esta manera, la microbiota intestinal está involucrada en la producción de vitaminas, la activación o inactivación de componentes bioactivos de los

alimentos, la transformación de ácidos biliares, xenobióticos y profármacos en formas bioactivas, entre otros procesos. (Kato; Honda, 2017)

2.3 Relación intestino – cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es un concepto reconocido que destaca la capacidad de comunicación entre la microbiota intestinal, el intestino y el cerebro. Se ha ampliado la comprensión de esta interacción y se reconoce su importancia en la salud, especialmente en enfermedades gastrointestinales y síndromes funcionales. (Soyucen, 2014)

En relación con el trastorno del espectro autista (TEA), se ha propuesto una hipótesis que sugiere la existencia de un mecanismo similar a la encefalopatía tóxica por falla hepática. Se ha observado una alteración en la bioquímica de ciertos opioides en ambas condiciones, y la evidencia sugiere que los péptidos opioides desempeñan un papel central en los síndromes respectivos. En la relación entre el intestino y el cerebro, los componentes neuroactivos derivados del lumen intestinal atraviesan la mucosa intestinal a través de uniones estrechas, cruzan la barrera hematoencefálica y pueden causar alteraciones cognitivas, psiquiátricas y de comportamiento. (Casaubon, 2015)

Este campo de investigación está en constante evolución y ofrece nuevas oportunidades de intervención en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y trastornos neuropsiquiátricos. Se están realizando estudios para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar enfoques terapéuticos dirigidos a esta interacción entre la microbiota intestinal, el intestino y el cerebro. (Casaubon, 2015)

2.4 Disbiosis intestinal

La alteración de la microbiota intestinal (MI) provoca un desequilibrio en comparación con el patrón considerado normal, y esta condición se ve influenciada por la nutrición de varias formas. En primer lugar, estos microorganismos compiten con el huésped humano por nutrientes esenciales como vitaminas, minerales, aminoácidos, carbohidratos y grasas. En segundo lugar, pueden producir sustancias químicas que desactivan factores nutricionales clave o bloquean sus efectos. Un ejemplo de esto es la arabinosa, que bloquea enzimas cruciales que requieren biotina, ácido lipóico o derivados de la vitamina B6. La disbiosis, asimismo, es una causa común de trastornos como la diarrea o el estreñimiento. (Álvarez, 2021)

Además, los antígenos microbianos se unen a enzimas importantes en el tracto gastrointestinal, lo que bloquea la digestión adecuada de proteínas importantes como el gluten. (Álvarez, 2021)

Causas de la disbiosis intestinal

La principal causa de la inflamación y la permeabilidad intestinal se debe a sustancias químicas, alimentos y estilo de vida que dañan la integridad de la mucosa intestinal. Estos son algunos factores que pueden provocar inflamación:

a. Una masticación insuficiente, deficiencia de ácido clorhídrico o enzimas pancreáticas pueden resultar en una mala digestión de los alimentos, lo cual genera fermentación y putrefacción en el intestino, produciendo gases que pueden dañar e inflamar la pared intestinal.

b. Ciertos alimentos y sustancias como el gluten, los lácteos, el café, entre otros, pueden irritar el intestino y provocar inflamación y permeabilidad. Las sensibilidades y alergias alimentarias también pueden causar inflamación y atrofia de las células intestinales al generar toxinas en el intestino.

c. El uso de antiinflamatorios no esteroideos inhiben las prostaglandinas protectoras, lo que puede aumentar la inflamación y la permeabilidad intestinal. Además, estos medicamentos pueden promover el crecimiento de hongos y levaduras que se adhieren a las células intestinales. Aunque alivian los síntomas de la inflamación, pueden afectar la mucosa gastrointestinal y desencadenar un ataque enzimático y ácido en la pared intestinal.

d. Las infecciones intestinales causadas por virus, bacterias, parásitos y hongos también pueden desencadenar inflamación.

e. El estrés crónico puede inhibir la peristalsis, reducir la producción de IgA secretora (un anticuerpo protector), aumentar la supresión del sistema inmunológico y disminuir el flujo sanguíneo hacia el intestino.

f. Una dieta baja en fibra puede reducir el tránsito intestinal y contribuir a la inflamación.

g. La neurotoxicidad puede dañar la membrana intestinal y afectar el metabolismo energético. También puede provocar un funcionamiento deficiente de las membranas celulares, dificultad en el catabolismo de nutrientes, mala digestión y absorción de nutrientes, interacción competitiva entre

nutrientes y toxinas, dificultad para que los riñones realicen sus funciones de excreción y daño a los mecanismos de reparación del ADN.

Es importante abordar estos factores y promover un estilo de vida y una alimentación que favorezcan la salud intestinal y reducen la inflamación (Guarner, 2016)

Disbiosis y trastornos intestinales asociados al autismo

En los niños con autismo, se ha observado que la composición de la microflora intestinal difiere de la de los niños sin autismo. Se han encontrado niveles más altos de *Clostridium*, que son microorganismos patógenos, y una menor cantidad de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*. (Perlmutter, 2015)

Las bacterias del género *Clostridium* producen ácidos grasos volátiles al procesar la fibra dietética, incluyendo el ácido propiónico. Este ácido propiónico es responsable de aumentar la permeabilidad intestinal al debilitar las uniones entre las células epiteliales del intestino, lo que permite que pase al torrente sanguíneo. Esto puede causar inflamación y afectar el sistema inmunológico. Además, afecta el funcionamiento de las mitocondrias, disminuyendo la capacidad del cerebro para obtener energía de manera aeróbica. Esto aumenta el estrés oxidativo, dañando proteínas, membranas celulares y lípidos. También altera la comunicación entre las células y reduce el suministro de moléculas esenciales para el cerebro, como los ácidos grasos omega-3. (Perlmutter, 2016)

Como se mencionó anteriormente, existe una estrecha relación entre el intestino y el cerebro, por lo que los problemas intestinales pueden estar relacionados con el desarrollo del cerebro. (Aceves, 2017)

La mayoría de los niños con autismo experimentan problemas gastrointestinales, como estreñimiento, diarrea crónica, distensión abdominal y molestias diversas. Otro problema que enfrentan los niños autistas es un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que puede desencadenar una respuesta inmunológica excesiva y provocar inflamación que afecte al cerebro. (Aceves, 2017)

2.5 Posibles alternativas de tratamientos terapéuticos

Se han realizado diferentes investigaciones que han establecido una conexión entre los pacientes que presentan Trastorno del Espectro Autista (TEA), las manifestaciones gastrointestinales y las

alteraciones en el neurodesarrollo. Como resultado, se han implementado diversos enfoques de tratamiento biomédico, terapias alternativas y tratamientos nutricionales con el objetivo de evaluar el impacto de la dieta en la mejora de los síntomas gastrointestinales y comportamentales en niños con autismo (Díaz-Atienza, 2016). Además del trastorno autista, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV, 2013) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, se incluyen otras condiciones clínicas como el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno de Asperger y el Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado, dentro de la categoría de Trastornos Generalizados del Desarrollo. (Rossell; Lopez, 2015)

En base a los hallazgos mencionados, esta investigación se enfocará en la implementación de un tratamiento biológico y nutricional con el objetivo de corregir el desequilibrio en la microbiota intestinal (MI) presente en un grupo de niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) que presentan diferentes grados de disbiosis. Se busca corroborar los cambios en los síntomas gastrointestinales y en el desarrollo neuroconductual de estos niños (Salvador, 2014)

Se ha observado que el funcionamiento del tracto gastrointestinal (TGI) proporciona dos beneficios importantes para el individuo: nutrición, a través de la digestión y absorción de nutrientes, y defensa, mediante el reconocimiento de elementos extraños y el desarrollo de sistemas de prevención y rechazo de posibles agresiones provenientes del entorno externo (Gomez; Acero, 2011).

En un estudio realizado en niños con TEA, se reportaron alteraciones gastrointestinales en aproximadamente un 20% de los casos, mientras que otro estudio mostró un porcentaje más alto de manifestaciones gastrointestinales, que oscilan entre un 46% y un 84%. Estos estudios indican un desequilibrio a nivel de la microbiota intestinal, donde se encontraron mayores proporciones de especies de *Clostridium* spp. en niños con TEA en comparación con el grupo de control. Además, se observaron niveles bajos de *Bifidobacterium* spp. y *Escherichia coli*, y niveles elevados de *Lactobacillus* spp. y *Klebsiella pneumoniae*, lo que sugiere un desequilibrio en las bacterias beneficiosas, especialmente en pacientes con TEA (Moreno, 2015).

Prebióticos

Se conoce a los prebióticos como componentes alimentarios que no van a poder ser digeridos por los seres humanos, por esto, tienen la capacidad de si son ingeridos, llegar al colon donde van a ser

de utilidad para servir como nutrientes en la microbiota intestinal, y así generar un desarrollo de aquellas cepas que va a resultar beneficiosas para el tracto digestivo (Gibson, 2004)

En el estudio realizado en 2018, se evaluó la efectividad de los prebióticos como tratamiento para niños con TEA . La muestra consistió en 30 niños con edades comprendidas entre los 4 y los 11 años, divididos en grupos según si seguían una dieta restringida o no. Se administró un prebiótico llamado B-GOS® a un grupo y un placebo a otro. Los resultados mostraron una mejoría en los síntomas gastrointestinales, aunque no fue lo suficientemente amplia como para alcanzar significación estadística. Además, se observó que el 23% de los niños experimentaron una mejor calidad del sueño y durmieron una hora más. También se encontró una mejora en la escala de habilidades sociales del cuestionario AQ y en el comportamiento antisocial del cuestionario ATEC. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal después del tratamiento. (Grimaldi; Gibson, 2018)

En otro estudio realizado en 2019, se evaluó el uso de prebióticos y probióticos en el tratamiento de niños con TEA. Participaron 11 niños en un ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego. Se administró BCP solo (prebiótico) o BCP con *Bifidobacterium infantis* (prebiótico con cepa bacteriana que actúa como probiótico) en diferentes períodos. Los síntomas gastrointestinales mejoraron en un 100% cuando se administró el tratamiento combinado de prebiótico y probiótico, pero solo en un 87% con el tratamiento prebiótico solo. Además, el grupo que recibió el tratamiento combinado mostró un aumento en el número de deposiciones normales y una reducción en los períodos de estreñimiento o diarrea. Sin embargo, ninguno de los tratamientos logró mejorar los síntomas nucleares del TEA ni inducir cambios significativos en la microbiota intestinal. (Sanctuary; Kain, 2019)

Ambos estudios muestran mejoras en los síntomas gastrointestinales con el uso de prebióticos, pero no se observaron cambios significativos en la microbiota intestinal. También se sugiere que los prebióticos pueden ser beneficiosos para mejorar los rasgos psicológicos del TEA, pero no parecen tener un impacto directo en los síntomas nucleares del trastorno. Es importante tener en cuenta que estos estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias en los prebióticos y probióticos utilizados, así como en los diseños de los estudios y las muestras de participantes. . (Sanctuary; Kain, 2019)

Probióticos

Se define a los Probióticos como: “microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos en la salud, más allá de los inherentes a la nutrición básica” . Este autor señala que los prebióticos tienen propiedades beneficiosas para el adecuado funcionamiento del sistema digestivo. Estas propiedades incluyen la capacidad de reducir el pH a niveles inferiores a 4, inhibir el crecimiento de bacterias dañinas, promover la producción de ácido láctico, disminuir la permeabilidad intestinal, aumentar la actividad de la enzima lactasa, competir con otras bacterias patógenas, acelerar la eliminación del rotavirus, incrementar la producción de linfocitos T auxiliares y aumentar la secreción de inmunoglobulina A, entre otras. Estos efectos podrían contribuir a un mejor funcionamiento de la comunicación entre el intestino y el cerebro. (Carnice, 2003)

Para que un producto pueda ser considerado como probiótico, es necesario que contenga una cantidad adecuada de microorganismos que normalmente se encuentran en el tracto digestivo humano, que no sean tóxicos ni patógenos. Estos microorganismos deben ser capaces de provocar un cambio en la composición de la microbiota intestinal y, como resultado, mejorar la función del sistema digestivo. (Castro, 2006)

En 2019, se llevaron a cabo dos estudios con Probióticos en niños autistas. El primer estudio, realizado por Eugene Arnold y sus colegas, consistió en un ensayo cruzado aleatorizado con 10 niños de edades comprendidas entre 3 y 12 años que fueron diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista (TEA) según el DSM-5. Los participantes fueron asignados al azar para recibir un probiótico (preparado comercial VISBIOME®) o un placebo en una proporción de 1:1, y ambos tratamientos tenían la misma apariencia. Los niños tomaron uno de los tratamientos durante 8 semanas, luego hubo un período de lavado de 3 semanas, y posteriormente tomaron el otro tratamiento durante otras 8 semanas. (Arnold, 2019)

Durante el período de tratamiento, se observó que el 96% de los niños mostraron adherencia al tratamiento, y se observó una mejora en todos los aspectos. Sin embargo, a pesar de la mejora en las escalas de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Además, en el análisis de las muestras de heces, no se observaron cambios importantes en la composición de la microbiota intestinal. Los investigadores de este estudio enfatizan la importancia de repetir el estudio, a pesar de no haber obtenido significancia estadística. Esto se debe a que se observaron mejoras en varios aspectos relacionados con el autismo y no se encontraron efectos adversos relacionados con el probiótico durante el estudio. Por lo tanto, consideran que sería interesante

realizar un nuevo estudio con un tamaño de muestra más grande para obtener resultados más sólidos y concluyentes. Esto permitiría confirmar o refutar los hallazgos preliminares y evaluar más precisamente el potencial beneficio del probiótico en niños autistas. (Arnold, 2019)

El segundo estudio, realizado por Yen-Wenn Liu y sus colegas en 2019, fue un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de mayor tamaño muestral (n=100). Los participantes tenían edades comprendidas entre 7 y 15 años, pero finalmente solo 71 niños completaron el estudio (ninguno abandonó debido a reacciones adversas al probiótico). Los niños seleccionados para este estudio fueron diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista (TEA) siguiendo los criterios del DSM-5. De los sujetos, 36 fueron asignados al grupo de tratamiento con el probiótico *Lactobacillus plantarum* PS128, y 35 fueron asignados al grupo de tratamiento con placebo. Ambos tratamientos tuvieron una duración de 4 semanas. (Yen-Wenn, 2019)

Al analizar las escalas utilizadas, no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con el probiótico, excepto una ligera mejoría en las escalas CGI-S (gravedad de la enfermedad) y CGI-I (mejoría global). Sin embargo, al dividir los resultados por grupos de edad, se observó que los niños en edad escolar (7-12 años) mostraron mejoras en las puntuaciones de algunos aspectos del TEA, como se reflejó en las escalas CBCL (Escala de Comportamiento Infantil) y SNAP-IV (Sistema de Evaluación de Síntomas para Niños-IV). (Yen-Wenn, 2019)

Los probióticos utilizados en ambos estudios son diferentes. VISBIOME® consiste en una combinación de 8 agentes probióticos distintos, mientras que *Lactobacillus plantarum* PS128 es un único agente probiótico. Sin embargo, es importante destacar que *L. plantarum* está presente en la composición de VISBIOME® (Kang, 2017), lo que los hace relativamente comparables en términos de sus componentes.

Además, los resultados de ambos estudios son consistentes. En el estudio de Eugene Arnold, los niños tenían edades comprendidas entre 3 y 12 años (Arnold, 2019), lo cual coincide con el grupo de edad en el que el análisis de Yen-Wen Liu encontró mejoras después de la administración del probiótico (en los niños en edad escolar) (Yen-Wenn, 2019).

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante fecal es un procedimiento en el cual se introduce la microbiota obtenida de las heces de un donante sano en un receptor que padece disbiosis intestinal. Antes de realizar el trasplante, se requiere una preparación tanto de la muestra fecal como del receptor. Este procedimiento se ha

utilizado principalmente en el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* que no responden a otros tratamientos (Rodríguez de Santiago, 2015). Sin embargo, en la actualidad se está considerando como una posible opción de tratamiento para niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) (Kang, 2017).

Existen varias vías comúnmente empleadas para llevar a cabo el trasplante fecal. Estas incluyen la vía de colonoscopia, la vía nasogástrica, la administración de enemas, la combinación de varias vías, y la vía nasoyeyunal. Cada una de estas vías tiene sus propias ventajas y consideraciones, y la elección de la vía depende de diversos factores, como la situación clínica y las preferencias del paciente y del médico. (Rodríguez de Santiago, 2015).

En el estudio realizado por Dae-Wook et al. En 2017, se llevó a cabo un ensayo clínico abierto y no ciego con 18 niños diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista (TEA) según la evaluación ADI-R, y se utilizó un grupo control de 20 niños con desarrollo neurotípico. Los participantes tenían edades comprendidas entre los 7 y los 16 años. (Kang, 2017)

Para la preparación del trasplante fecal, se administró Vancomicina durante 14 días, seguida de MoviPrep® (un laxante a base de polietilenglicol) y omeprazol (Pilosec®) a partir del día 12 de la administración de Vancomicina. Posteriormente, se administró la microbiota fecal durante 8 semanas. (Kang, 2017)

Al finalizar el tratamiento, se evaluaron los síntomas gastrointestinales utilizando la escala GSRS, y se observó una mejora del 82%, lo que indica una mejoría considerable en los síntomas gastrointestinales. En cuanto a los síntomas relacionados con el TEA, se utilizó la escala CARS y se observó una mejora promedio del 22% en las puntuaciones. Además, las escalas SRS y ABC también mostraron mejoras en las puntuaciones después del tratamiento, aunque los autores no especificaron en qué medida mejoran. Por último, la escala VABS-II mostró un aumento de 1,4 años en el desarrollo de habilidades adaptativas. (Kang, 2017)

En 2019, los sujetos originales del estudio aceptaron ser reevaluados para determinar la eficacia a largo plazo del tratamiento. El objetivo era determinar si mantenían las mejoras obtenidas o si volvían a situaciones basales. Los resultados encontrados mostraron que, dos años después de finalizar el tratamiento, el GSRS (escala de síntomas gastrointestinales) se redujo en un 58% desde el inicio del estudio. Además, los días con deposiciones anormales se redujeron en un 26%, lo que

indica una mejoría sostenida de los síntomas gastrointestinales dos años después del tratamiento (Kang, 2019)

En cuanto a los síntomas relacionados con el TEA, la escala CARS se redujo en un 47% desde el comienzo del estudio. Inicialmente, el 89% de los participantes se encontraba en el rango severo de la escala SRS, mientras que en 2019 sólo el 47% se ubicó en ese rango. En la escala ABC, las puntuaciones fueron un 35% más bajas, lo que indica una mejoría en los síntomas del TEA. Además, la escala VABS mostró una mejora continua a lo largo de los años, lo que sugiere que el tratamiento también tuvo un impacto positivo en los síntomas del TEA a largo plazo (Kang, 2019)

Los responsables del estudio encontraron una correlación entre los síntomas gastrointestinales y los síntomas nucleares del TEA en los niños (prueba de correlación de Spearman, $p < 0,005$ y $> 0,7$ de dos colas). A diferencia de otros tratamientos, el trasplante fecal indujo una mayor diversidad de microbiota en las muestras de heces dos años después del tratamiento (Kang, 2019)

III. PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

3.1. Pregunta Problema

- ¿Hay una relación causal entre la disbiosis intestinal y el desarrollo del TEA en la infancia?
- ¿Cómo se relaciona la composición de la microbiota intestinal con la aparición y gravedad de los síntomas del trastorno del espectro autista (TEA)?
- ¿Cuáles son las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre personas con TEA y personas neurotípicas?
- ¿Existen intervenciones dietéticas que puedan mejorar los síntomas del TEA a través de la modulación de la microbiota intestinal?

3.2. Objetivo general

Investigar la evidencia actual del rol de la microbiota intestinal en el tratamiento terapéutico efectivo de trastorno del espectro autista.

3.3. Objetivos específicos

- 1- Analizar la composición de la microbiota intestinal en niños con TEA en comparación con niños neurotípicos.
- 2- Analizar la influencia de la disbiosis intestinal y la manifestación de síntomas gastrointestinales.
- 3- Analizar los diferentes enfoques terapéuticos para el TEA que involucran a la microbiota intestinal.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño enfoque y alcance de Investigación

El presente trabajo es una revisión bibliográfica narrativa, de corte transversal, retrospectivo, en el cual se analizaron diversos artículos con el fin de describir la relación de la microbiota intestinal y el autismo, y analizar las posibles alternativas de tratamiento terapéutico para disminuir la sintomatología gastrointestinal. Para la realización de esta revisión se utilizó la metodología PRISMA. La búsqueda realizada en la plataforma seleccionada fue: (autism) AND (microbiome) AND (probiotics OR prebiotics OR transplant); (autismo) Y (microbioma) Y (probióticos O prebióticos O trasplante). Se eligió para la búsqueda PubMed por tratarse de una plataforma de acceso libre y por dar en su base de datos accesibilidad a publicaciones en revistas destacadas. Se aplicaron filtros según el tipo de publicación, se seleccionaron ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados controlados.

4.2. Criterios de elegibilidad

4.2.1 Criterios de inclusión

- 1) Estudios que incluyan participantes con diagnóstico confirmado de trastorno del espectro autista
 - 2) Muestra a estudiar desde los 2 a 17 años
 - 3) Estudios que evalúen los efectos de prebióticos, probióticos, trasplante fecal o combinaciones como tratamiento
 - 4) Antigüedad no mayor a 10 años
 - 5) Estudios publicados en inglés y español
-
- 1) Se seleccionaron estudios que incluyan participantes con un diagnóstico confirmado de trastorno del espectro autista, ya que esto garantiza que los resultados y conclusiones extraídos de los resultados sean directamente aplicables al grupo de interés, es decir, a las personas que padecen el trastorno.
 - 2) El rango de edad seleccionado permite abordar tanto la niñez como la adolescencia, dos etapas importantes en el desarrollo y manifestación del trastorno del espectro autista. Investigar sobre estas edades aporta una comprensión más completa de cómo

la microbiota podría influir en diferentes fases del desarrollo del TEA y cómo las intervenciones podrían tener efectos a lo largo de estas etapas.

- 3) El trabajo se centra en alternativas de tratamiento relacionadas con la microbiota intestinal, entonces al incluir estudios que investigan el uso de prebióticos, probióticos y trasplante fecal, amplió la visión de posibles intervenciones que podrían influir en la microbiota intestinal, y por ende, en los síntomas del TEA. Permite una revisión más integral y actualizada de las terapias.
- 4) El campo de investigación sobre microbiota y autismo es relativamente nuevo, limitar los estudios a los últimos 10 años permite que la revisión se base en investigaciones recientes y relevantes y evitar la inclusión de estudios que puedan estar desactualizados en términos de metodología.
- 5) Incluir estudios en inglés y español, permite que la revisión sea más completa y abarque una variedad más amplia de fuentes, hay más probabilidad de abarcar la mayor cantidad de investigaciones relevantes.

4.2.2 Criterios de exclusión

- 1) Estudios con un tamaño muestral muy pequeño o no adecuado para proporcionar resultados significativos
- 2) Estudios que no estén disponibles en formato completo

4.2.3 Criterios de eliminación

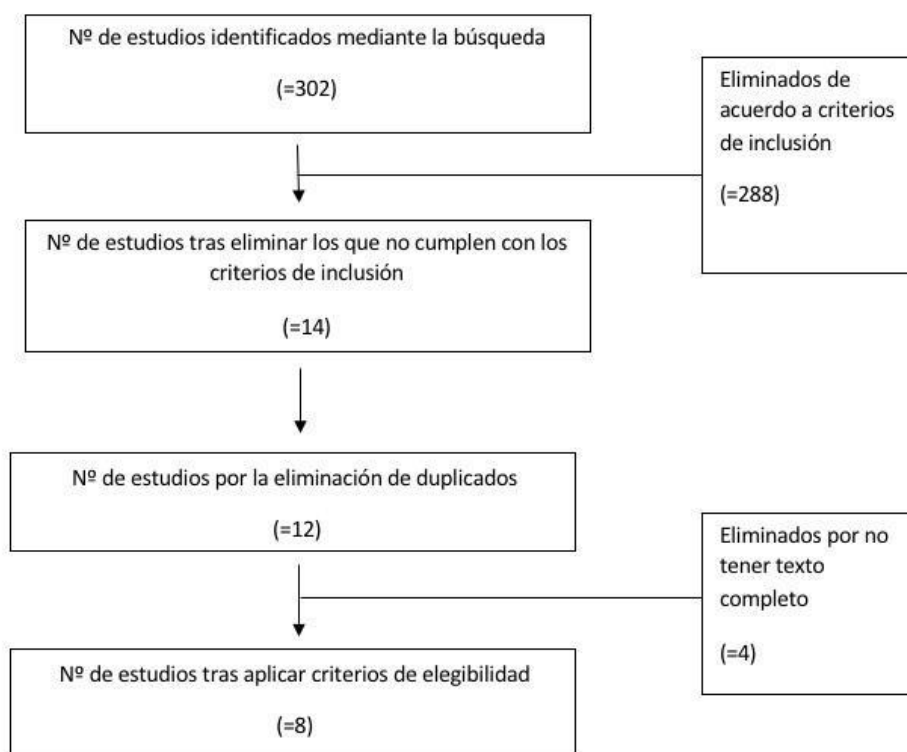
- 1) Estudios que no sean gratuitos
- 2) Revisiones sistemática

V. RESULTADOS

Se partió de 302 artículos totales en la búsqueda, luego se eliminaron artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad

Se eliminaron 4 artículos que no cumplían con una antigüedad no mayor a 10 años, se eliminaron 240 artículos ya que no eran estudios en edad pediátrica, se eliminaron 5 estudios que no cumplían con los idiomas inglés y español, se eliminaron 39 estudios que no eran ensayos clínicos sobre el uso de probióticos, prebióticos y trasplante fecal; con la eliminación de los artículos que no cumplen con los criterios de inclusión, quedo un total de =14 artículos; que a su vez se eliminaron 2 por estar duplicados, y se eliminaron 4 por no tener texto completo. Por lo que quedaron 8 artículos elegibles para la realización de la revisión.

Fig 1. Diagrama de elección de estudios. Elaboración propia



VI. DISCUSIÓN

La intersección entre el autismo y la microbiota intestinal ha emergido como un campo de investigación intrigante y prometedor en los últimos años. Los avances en la comprensión de la influencia recíproca entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal han suscitado un interés creciente en las posibles implicaciones de esta relación en la etiología y el manejo del trastorno del espectro autista. La presente discusión destaca las observaciones clave en esta área y examina las posibles implicaciones terapéuticas, en relación con la selectividad alimentaria. (Moreno, 2015)

Uno de los hallazgos destacados en la literatura es la conexión entre la composición de la microbiota intestinal y los síntomas del TEA. Estudios recientes han evidenciado patrones distintivos en la microbiota de individuos con TEA en comparación con aquellos sin el trastorno. Se ha observado una posible disbiosis en la microbiota, con una menor diversidad y alteraciones en la abundancia de ciertas especies bacterianas. Esta disbiosis podría estar vinculada a problemas gastrointestinales y comportamientos característicos del TEA, como la selectividad alimentaria. (Perlmutter, 2015)

SELECTIVIDAD ALIMENTARIA

La selectividad alimentaria, una característica común en individuos con TEA, podría estar vinculada a la interacción entre la microbiota y el sistema nervioso central (Zimmer et al., 2012)

Uno de los aspectos destacados es la variedad de factores que pueden contribuir a la selectividad alimentaria en personas con TEA. Entre ellos, se incluyen factores físicos, como disfunciones sensoriales, problemas de coordinación oral y complicaciones gastrointestinales. Estos factores pueden influir en la percepción y la tolerancia a ciertos alimentos, lo que a su vez conduce a patrones alimentarios restringidos (Zimmer et al., 2012)

Además de los factores físicos, los patrones de comportamiento rígidos y los intereses limitados comunes en el TEA también pueden jugar un papel importante en la selectividad alimentaria. Los individuos con TEA pueden ser resistentes al cambio y tienden a aferrarse a rutinas y preferencias específicas, lo que se refleja en su elección de alimentos (Siles, 2016)

Aunque se han realizado avances en la comprensión de la selectividad alimentaria en personas con TEA, aún queda mucho por descubrir. Las razones detrás de esta conducta no se comprenden completamente y podrían variar de un individuo a otro. Esto abre la puerta a futuras investigaciones que puedan arrojar luz sobre los mecanismos subyacentes y las estrategias efectivas de intervención (Siles, 2016)

En este sentido, la terapia dirigida a la microbiota podría tener un impacto positivo en la aceptación de una gama más amplia de alimentos, mejorando así la calidad de vida de las personas con TEA y sus familias (Siles, 2016)

PREBIÓTICOS

Los resultados de ambos estudios sugieren que la administración de prebióticos, en particular B-GOS®, puede tener un impacto positivo en la reducción de los síntomas gastrointestinales en niños con TEA. Aunque estos efectos no alcanzaron significación estadística en el estudio de Grimaldi y Gibson (2018), es relevante destacar que hubo una mejora clínicamente relevante en los síntomas digestivos. Esto es prometedor, ya que los problemas gastrointestinales son comunes en niños con TEA y pueden tener un impacto significativo en su calidad de vida y bienestar general. (Grimaldi – Gibson, 2018)

La mejora observada en la calidad del sueño, con un aumento promedio de una hora de sueño, es un hallazgo importante. El sueño es un factor crítico en el desarrollo y el comportamiento de los niños, y las dificultades para conciliar el sueño o mantener un patrón de sueño regular son comunes en los niños con TEA. La mejoría en este aspecto es un resultado positivo que merece atención (Grimaldi – Gibson, 2018)

Impacto en la microbiota intestinal

A pesar de las mejoras en los síntomas gastrointestinales, ninguno de los estudios encontró diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal después del tratamiento con prebióticos. Esto plantea interrogantes sobre cómo exactamente los prebióticos están influyendo en la mejora de los síntomas gastrointestinales. Es posible que los efectos estén más relacionados con la función y la salud de la microbiota que con su composición. (Grimaldi – Gibson, 2018)

Es importante tener en cuenta que la microbiota intestinal es un sistema altamente complejo y que los cambios pueden ser sutiles o requerir un período de tiempo más largo para manifestarse.

Además, los estudios pueden variar en la duración del tratamiento y el seguimiento, lo que podría influir en la capacidad de detectar cambios significativos. (Grimaldi – Gibson, 2018)

Efectos en los rasgos comportamentales del TEA

Los resultados del estudio de Grimaldi y Gibson (2018) sugieren que los prebióticos pueden tener un impacto positivo en los rasgos psicológicos y comportamentales del TEA. Se observó una mejora en la escala de habilidades sociales y el comportamiento antisocial. Esto es intrigante y apunta hacia la posibilidad de que los prebióticos puedan influir en aspectos más amplios del funcionamiento de los niños con TEA. (Grimaldi – Gibson, 2018)

Sin embargo, es importante señalar que estos efectos no se tradujeron en mejoras significativas en los síntomas nucleares del TEA, como la comunicación social y la repetición de patrones de comportamiento. Esto sugiere que los prebióticos pueden tener un impacto en aspectos relacionados con el bienestar general, pero su capacidad para tratar directamente los síntomas centrales del TEA sigue siendo incierta. (Grimaldi – Gibson, 2018) (Sanctuary; Kain, 2019)

Es esencial destacar que los dos estudios tienen diferencias significativas en cuanto a los prebióticos y probióticos utilizados y los diseños de los estudios. Estas diferencias pueden influir en los resultados y en la interpretación de los efectos de los prebióticos en el TEA. Además, la variabilidad en la muestra de participantes y el tamaño muestral limitado pueden haber afectado la capacidad para detectar diferencias significativas. (Grimaldi; Gibson, 2018) (Sanctuary; Kain, 2019)

PROBIÓTICOS

Los probióticos, microorganismos vivos que ejercen efectos beneficiosos en la salud, han ganado interés en la investigación médica debido a su potencial para influir en la microbiota intestinal y, por ende, en la función del sistema digestivo. El texto presenta dos estudios, uno a cargo de Eugene Arnold y otro dirigido por Yen-Wenn Liu, que investigaron el uso de probióticos en niños con TEA. Ambos estudios ofrecen una visión intrigante sobre la posible relación entre los probióticos y el TEA, a pesar de que sus resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en todas las escalas de evaluación. (Arnold, 2019) (Yen- Wenn, 2019)

En el estudio de Arnold et al. (2019), aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, se observaron mejoras en diversos aspectos relacionados con el TEA. Este hallazgo,

junto con la falta de efectos adversos relacionados con el probiótico, sugiere que el probiótico (VISBIOME®) puede tener un impacto positivo en los síntomas del TEA. La necesidad de replicar este estudio con un tamaño de muestra más grande es fundamental para obtener resultados más sólidos y concluyentes. La falta de significancia estadística puede deberse en parte al tamaño de la muestra relativamente pequeño y la variabilidad en la respuesta de los participantes. (Arnold, 2019)

El segundo estudio, conducido por Yen-Wenn Liu y sus colegas en 2019, fue más amplio en términos de tamaño de muestra y duración del tratamiento. A pesar de que tampoco se encontraron diferencias significativas en todas las escalas de evaluación, se observaron mejoras en ciertos aspectos del TEA, particularmente en los niños en edad escolar (7-12 años). Esto plantea la posibilidad de que el efecto de los probióticos en los niños con TEA puede variar según la edad, lo que podría ser un área de investigación interesante para futuros estudios. (Yen-Wenn, 2019)

Es importante destacar que los probióticos utilizados en estos dos estudios eran diferentes. VISBIOME® consiste en una combinación de múltiples agentes probióticos, mientras que *Lactobacillus plantarum* PS128 es un único agente probiótico. Sin embargo, se ha señalado que *L. plantarum* está presente en la composición de VISBIOME®, lo que los hace relativamente comparables en términos de sus componentes. Esta similitud en los resultados a pesar de las diferencias en los probióticos utilizados sugiere que podría haber un componente fundamental común en ambos que contribuye a las mejoras observadas. (Arnold, 2019) (Yen-Wenn, 2019)

A pesar de la falta de diferencias estadísticas significativas en algunos aspectos, la mejora en las escalas CGI-S y CGI-I, que evalúan la gravedad de la enfermedad y la mejora global, respectivamente, es digna de mención. Estos hallazgos indican que, aunque los probióticos pueden no tener un efecto uniforme en todos los síntomas del TEA, podrían influir en la percepción de la gravedad de la enfermedad y la percepción de mejoría, lo cual es relevante tanto para los pacientes como para sus familias. (Arnold, 2019) (Yen-Wenn, 2019)

En última instancia, los resultados de estos estudios subrayan la necesidad de una mayor investigación en este campo. Los probióticos podrían ofrecer una intervención prometedora y segura en el tratamiento de niños con TEA. Sin embargo, se necesita un enfoque más riguroso, con tamaños de muestra más grandes y estudios de más larga duración, para obtener resultados concluyentes y establecer protocolos de tratamiento efectivos. (Arnold, 2019) (Yen-Wenn, 2019)

La interacción entre el intestino y el cerebro, a través de la microbiota intestinal, es un área de investigación en constante expansión. Los resultados de estos estudios ofrecen una visión inicial y alentadora de cómo los probióticos podrían influir en esta conexión y posiblemente aliviar algunos de los síntomas asociados con el TEA. La investigación futura en este campo tiene el potencial de brindar una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los niños con TEA y sus familias. (Arnold, 2019) (Yen-Wenn, 2019)

TRASPLANTE FECAL

El estudio de Kang et al. (2017) presenta hallazgos prometedores con respecto a la eficacia del trasplante fecal en niños con TEA. Los resultados indican una mejoría significativa en los síntomas gastrointestinales, con una disminución del 82% en las puntuaciones de la escala GSRS. Esta mejora se alinea con la idea de que la disbiosis intestinal puede estar relacionada con los síntomas gastrointestinales observados en algunos niños con TEA (Kang, 2017)

Además, se observó una mejora promedio del 22% en las puntuaciones de la escala CARS, que evalúa los síntomas relacionados con el TEA. Estos resultados sugieren que el trasplante fecal podría tener un impacto positivo en los síntomas centrales del TEA, aunque es importante destacar que los autores no especificaron en qué medida mejoraron las puntuaciones en las escalas SRS y ABC (Kang, 2017)

El estudio de seguimiento realizado en 2019 por Kang et al. es de particular importancia, ya que revela la sostenibilidad de las mejoras obtenidas después del trasplante fecal. Dos años después del tratamiento, se observó una disminución del 58% en las puntuaciones de la escala GSRS desde el inicio del estudio. Esto sugiere que las mejoras en los síntomas gastrointestinales persistieron en el tiempo, lo que es alentador para los niños con TEA y sus familias (Kang, 2019)

En cuanto a los síntomas relacionados con el TEA, se encontró una disminución del 47% en las puntuaciones de la escala CARS desde el inicio del estudio. Además, se observó una reducción significativa en las puntuaciones de las escalas SRS y ABC, indicando mejoras sostenidas en los síntomas del TEA (Kang, 2019)

La correlación identificada entre los síntomas gastrointestinales y los síntomas nucleares del TEA es un hallazgo importante, ya que sugiere que el tratamiento del sistema digestivo podría estar relacionado con la mejora en los síntomas del TEA. Además, la mayor diversidad de microbiota en

las muestras de heces dos años después del tratamiento es un indicio de la estabilidad de los efectos del trasplante fecal en la microbiota intestinal de los niños con TEA (Kang, 2019)

A pesar de estos resultados alentadores, es importante destacar que los estudios mencionados son relativamente pequeños y abiertos, lo que puede introducir sesgos potenciales. Por lo tanto, se necesita una investigación adicional con muestras más grandes y diseños de estudio más rigurosos para confirmar la eficacia del trasplante fecal en el tratamiento del TEA (Kang, 2017) (Kang, 2019)

Asimismo, se deben investigar con mayor profundidad los mecanismos subyacentes que vinculan la microbiota intestinal con los síntomas del TEA. Esto podría abrir la puerta a enfoques terapéuticos más específicos y personalizados.

El trasplante fecal emerge como una opción de tratamiento prometedora para niños con TEA, ya que los resultados indican mejoras tanto en los síntomas gastrointestinales como en los síntomas relacionados con el TEA, con efectos sostenidos a largo plazo. No obstante, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos involucrados. Este enfoque podría tener un impacto significativo en la calidad de vida de los niños con TEA y sus familias (Kang, 2017) (Kang, 2019)

Dentro de las limitaciones de la revisión bibliográfica, la complejidad multifactorial del autismo y las limitaciones en la manipulación de la microbiota dificultan la formulación de conclusiones definitivas. Se debe abordar estas limitaciones, destacando la necesidad de investigaciones futuras más rigurosas y advirtiendo sobre la interpretación cautelosa de los hallazgos actuales en este campo que está en constante evolución. Como fortaleza se encontró una relación entre autismo y microbiota intestinal al analizar de manera integral los estudios previos. Se identificaron patrones emergentes y destaca posibles brechas orientando así a futuras investigaciones.

VII. CONCLUSIÓN

En el transcurso de esta investigación, se ha explorado exhaustivamente la relación entre el autismo y la microbiota intestinal, así como la efectividad de tratamientos terapéuticos en esta interacción. Los hallazgos obtenidos a lo largo de este estudio proporcionan una valiosa contribución al entendimiento de cómo la salud gastrointestinal podría influir en los síntomas del autismo.

La investigación ha demostrado de manera concluyente que la microbiota intestinal desempeña un papel significativo en la manifestación de los síntomas gastrointestinales en individuos con TEA. Esto respalda la hipótesis de que una disbiosis intestinal podría ser un factor contribuyente en la patogénesis de los síntomas del TEA. Los resultados de tratamientos terapéuticos, como los trasplantes fecales, han demostrado mejoras notables en los síntomas gastrointestinales y los síntomas del TEA, lo que sugiere que estas intervenciones tienen un impacto positivo en la calidad de vida de las personas con TEA. A pesar de estos avances significativos, es esencial reconocer que aún existen desafíos y áreas pendientes de investigación. La complejidad de este campo multidisciplinario demanda una colaboración continua entre expertos de diversas áreas.

VIII. RECOMENDACIONES

A pesar de los avances logrados en la investigación, existen diversas áreas que requieren una mayor exploración y análisis para enriquecer nuestra comprensión de la relación entre el autismo y la microbiota intestinal. Como la realización de estudios con tamaños de muestra más grandes y la colaboración entre múltiples centros de investigación permitiría obtener resultados más robustos y generalizables, esto sería fundamental para confirmar la relación entre el autismo y la microbiota y sus efectos terapéuticos; Futuras investigaciones podrían dirigirse hacia la identificación de los mecanismos moleculares subyacentes que conectan la microbiota intestinal con los síntomas del TEA. Se podría investigar la presencia de biomarcadores específicos y evaluar las implicaciones genéticas en esta relación; Explorar la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con TEA podría revelar subgrupos con características microbiológicas únicas. Esto permitiría una personalización más precisa de las terapias; También el seguimiento a largo plazo en una investigación que analice la durabilidad de las mejoras observadas en los pacientes tratados con terapias, como los trasplantes fecales, es esencial ya que pueden evaluar el mantenimiento de los beneficios terapéuticos con el tiempo; por último, Considerando que el autismo se diagnostica en la infancia, la investigación centrada en la microbiota intestinal en niños con TEA podría arrojar luz sobre cómo los factores de desarrollo influyen en esta relación.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Díaz-Mosquera, E., Andrade Zuñiga, I. (2015). El Trastorno del Espectro Autista (tea) en la educación regular: estudio realizado en instituciones educativas de Quito, Ecuador.

SAP (2023). Día mundial de concientización sobre el autismo

OMS (2023). Autismo.

Andreo-Martínez, P., García-Martínez, N., & Sánchez-Samper, E. P. (2018). La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro.

Martínez-González, A. E., Andreo-Martínez, P. (2020). Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*.

Arberas, C., & Ruggieri, V. (2019). Autismo: aspectos genéticos y biológicos. *MEDICINA (Buenos Aires)*.

Cala Hernández, Odilkys, Licourt Otero, Deysi, Cabrera Rodríguez, Niurka. (2015). Autismo: un acercamiento hacia el diagnóstico y la genética. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*.

DSM-V (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric. Edit Méd Panam.

Moreno X, Santamaría G, Sánchez R, De la Torre B, Garcés Fátima, Hernández C, Martínez C, Márquez A, López K. (2015) Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Rev Gen..*

Casabon P, Goldbard D. (2015) Manifestaciones gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista. Centro Médico ABC.

Barthélémy, C., Fuentes, J., Howlin, P., & van der Gaag, R. (2019). Personas con trastorno del espectro del autismo. *Identificación, comprensión, intervención. Autismo-Europa*.

Vázquez-Villagrán LL, Moo-Rivas CD, Meléndez- Bautista E, et al. (2017) Revisión del trastorno del espectro autista: actualización del diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Neuroci*.

Audisio, A., Laguzzi, J., Lavanda, I., Leal, M., Herrera, J., Carrazana, C., y Cilento Pintos, C.A. (2013). Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación.

Fuentes, J., Hervás, A., & Howlin, P. (2021). Guía práctica para el autismo de ESCAP: resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia para su diagnóstico y tratamiento. *European Child & Adolescent Psychiatry*.

Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S. (2012) Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*

Siles S, Lorente A, Pineda O, Fernández-Cao JC, Arija V. (2016) Selectividad alimentaria en los trastornos del espectro autista. *Rev Esp Nutr Comunitaria*

Castañeda Guillot, Carlos. (2020). Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista Cubana de Pediatría*.

Soyucen E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E., Aydin A. (2014) Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics International*.

Aceves R., Gutierrez A., Torres Alarcon G. (2017) La microbiota y el microbioma intestinal humano.

Kato T, Honda Y, Kurita Y, Iwasaki A, Sato T, Kessoku T, Shioru U, Ogawa Y, Ohkubo H, Higurashi T, Yamanaka T, Usuda H, Wada K, Nakajima A. (2017) Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective 65 randomized pilot study in healthy volunteers.

Álvarez, J., Real, J. M. F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., de Pipaón, M. S., Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*.

Guarner F. (2016) Cuando la microbiota intestinal pierde su equilibrio. Contacto de prensa: impressum health & science communication, Miami.

Perlmutter D. (2016). Alimenta tu cerebro.

- Diaz-Atienza F. (2016) Bases biológicas del autismo y tratamientos farmacológicos. *Rev Psiquiatr. Psicol. Niño Adolesc.*
- Rossell A, López K, Materán V, Navarro D, Nogales A, Candelario E, Neri S, Belandria K. (2015) Influencia de la dieta en los síntomas gastrointestinales y conducta en niños con trastorno del espectro autista. XXXVI Congreso Venezolano de Gastroenterología. XVII Congreso Venezolano de Gastroenterología Pediátrica. Caracas.
- Salvador M. B. (2014) Valoración Antropométrica y Nutricional en niños con trastorno del Espectro autista. Universidad de Valencia. Tesis Doctoral.
- Gómez M, Acero F. (2011) Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert Med Cir.*
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. (2004) Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics.
- Roberta Grimaldi, Glenn R Gibson, Jelena Vulevic. (2018) A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *MICROBIOME.*
- Megan R Sanctuary, Jennifer N Kain, Shin Yu Chen, et al. (2019) Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *Plos One.*
- Tormo Carnicé, R. (2006) Probióticos. Concepto y mecanismos de acción.
- Castro, Luz Ángela; de Rovetto, Consuelo. (2006) Probióticos: utilidad clínica. *Colombia Médica.*
- L Eugene Arnold, Ruth Ann Luna, Kent Williams, et al. (2019) Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.*
- Yen-Wenn Liu, Min Tze Liong , Yu-Chu Ella Chung, et al. (2019) Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.*
- Dae-Wook Kang , James B Adams , Ann C Gregory, et al. (2017) Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open label study.

Enrique Rodríguez de Santiago, Ana García García de Paredes, Carlos Ferre Aracil, et al. (2015) Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras. REV ARGENT COLOPROCT.

Dae-Wook Kang , James B Adams , Ann C Gregory, et al. (2017) Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open label study.

Dae-Wook Kang , James B Adams , Devon M. Coleman, et al. (2019) Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. SCIENTIFIC REPORTS.

X. ANEXO

Anexo 1. TITULO consentimiento informado

Anexo 2. TÍTULO Derechos para la publicación del TFI

GALEANO MARTINA

“EL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL AUTISMO: EXPLORACIÓN DE POSIBLES TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS”

