

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Postgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Revisión bibliográfica de intervenciones sobre el eje microbiota intestinal-cerebro en el trastorno
del espectro autista

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en
Psiquiatría para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría

Mónica Lucía Pérez Martínez
B04794

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2023

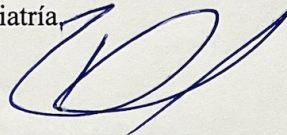
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Posgrado de Psiquiatría

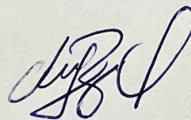
APROBACIÓN

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

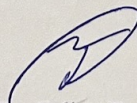
La dirección del Comité de Posgrado en Psiquiatría, y este tribunal, hacen constar que el Trabajo final de Graduación: **“Revisión bibliográfica de tratamientos del espectro autista que tienen como diana el eje microbiota intestinal-cerebro”**, elaborado por la Dra. Mónica Pérez Martínez fue sometido a revisión por el tribunal examinador y es aprobado, cumpliendo de esta forma con lo estipulado por la Universidad de Costa Rica y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social para optar por el título de Especialista en Psiquiatría.



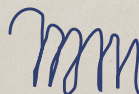
Dr. Roberto Chavarría Bolaños
Coordinador Nacional
Comité Director Posgrado de Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace



Dr. Vernor Barboza Ortiz
Tutor de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil



Dr. Felipe Donato Acuña
Lector de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría



Dra. Mónica Pérez Martínez
Sustentante

Dedicatoria

A mi familia

.

Agradecimientos

Al Dr. Vernor Barboza por compartir sus conocimientos sobre la psiquiatría infantil y enseñarme, a través del ejemplo, maneras de generar mejores relaciones médico-paciente.

Al Dr. Felipe Donato por brindarme una guía para el trato humano de cualquier paciente.

Índice de contenido

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos	3
Resumen.....	5
Summary	7
Lista de abreviaturas	8
Título de revisión bibliográfica.....	9
Información del equipo investigador	9
Propósito de la investigación	10
Utilización de muestras biológicas	11
Procesamiento y análisis de datos.....	12
Organización y registro de responsabilidades.....	13
Cronograma de actividades.....	14
Financiamiento.....	15
Presentaciones previas de la investigación biomédica para revisiones por parte	16
de otro Comité Ético Científico	16
Aspectos éticos.....	17
Presupuesto	18
Introducción	19
Capítulo 1. Antecedentes, justificación, planteamiento del problema,	21
objetivos, limitaciones de la investigación, viabilidad de la investigación,	21
metodología de investigación	21
Antecedentes.....	22
Justificación.....	23
Planteamiento del problema:	25
Objetivos.....	26
Limitaciones de la investigación	27
Viabilidad de la investigación	28
Metodología	29
El rol del eje intestino-cerebro en la etiología del autismo.....	30
El componente intestinal del eje.....	31
El eje microbiota intestinal-cerebro.....	32
Comparación del microbioma intestinal del paciente sano y autista.....	33
Postulados que apoyan la disbiosis como causante del TEA	34
Terapias sobre el eje microbiota intestinal-cerebro en el autismo	38
Probióticos y prebióticos	39
Transplante de microbiota fecal	43
Antibióticos	46
Intervenciones en la dieta	47
Conclusiones	52
Bibliografía	53

Resumen

El trastorno del espectro autista es una condición cada vez más prevalente. Aún no se entiende completamente su etiología. Sin embargo, se ha postulado que la disbiosis de la microbiota intestinal del paciente autista podría ser parte de la causa, al estar en relación directa con el sistema nervioso central a través del eje microbiota intestinal-cerebro. Así, se ha hipotizado que los agentes que afecten este eje, tendrán efectos en la sintomatología. Se han estudiado diversos de estos agentes, a saber, los probióticos y prebióticos, el trasplante de materia fecal, los antibióticos e intervenciones en la dieta. Aún no hay suficiente evidencia en modelos humanos como para justificar su uso en esta población.

Summary

Autism spectrum disorder is a more prevalent condition. Its etiology is not completely understood. Nevertheless, it has been hypothesized that gut microbial dysbiosis in autistic patients could explain at least to some extent the cause, as it is in direct relationship with the central nervous system, by means of the gut microbiota-brain axis. It is thought that the agents that affect this axis, will have effects on the symptoms. Many of these agents have been studied, such as probiotics and prebiotics, material fecal transplant, antibiotics and diet interventions. So far, there is not sufficient data obtained from animal models to justify its use in children with autism.

Lista de abreviaturas

Autism Behavior Checklist (ABC)

Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Barrera hematoencefálica (BHE)

Centro de control y prevención de enfermedades (CDC)

Factor de necrosis tumoral (FNT)

Factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)

Interleuquina (IL)

Lipopolisacáridos (LPS)

Transplante de microbiota fecal (TMF)

Trastorno del espectro autista (TEA)

Título de revisión bibliográfica

Revisión bibliográfica de intervenciones sobre el eje microbiota intestinal-cerebro en el trastorno del espectro autista

Información del equipo investigador

Tabla 1. Información del investigador principal

Nombre completo:	Mónica Lucía Pérez Martínez
Número de cédula:	114670463
Dirección de domicilio:	Frente al parque del Café, Pavas
Teléfono domiciliario:	No aplica
Teléfono celular:	88958233
Correo electrónico	Mlpm2805@gmail.com
Título profesional	Residente de psiquiatría
Grado académico	Licenciatura en medicina y cirugía
Especialidad (si aplica):	Residente de psiquiatría
Código profesional:	15187
Institución donde labora:	Caja Costarricense de Seguro Social
Nombre del centro asistencial donde labora:	Hospital Nacional de Salud Mental Manuel Antonio Chapuí y Torres
Código de autorización como investigador CONIS:	No aplica
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas	Enero 2021
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas prácticas:	CENDEISSS
Número de investigaciones activas:	Ninguna

Información del investigador: no aplica

Propósito de la investigación

Requisito de graduación:

Este estudio es una iniciativa del investigador como un requisito de graduación

para obtener el título de la Especialidad en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica

(U.C.R) y no forma parte del Plan Operativo Anual de la Caja Costarricense del Seguro

Social (C.C.S.S.).

Iniciativa del investigador: sí

Quehacer institucional: no aplica

Prioridad sanitaria: no aplica

Utilización de muestras biológicas

No se utilizarán muestras biológicas en el transcurso de la investigación.

Procesamiento y análisis de datos

Se recolectarán artículos científicos en los dispositivos electrónicos de la investigadora principal. La información obtenida es sobre el trastorno del espectro autismo, la microbiota intestinal, el eje microbiota intestinal-cerebro y tratamientos alternativos del autismo. Es recolectada de las siguientes bases de datos: PubMed, Google Scholar, SpringerLink y EBSCO.

Organización y registro de responsabilidades

Tabla 2. Organización y registro de responsabilidades

Nombre de la persona	Rol	Institución	Número de participantes previsto
Mónica Lucía Pérez Martínez	Investigador principal	Caja Costarricense de Seguro Social-Hospital Nacional de Salud Mental Manuel Antonio Chapuí y Torres	Ninguno

Cronograma de actividades

Tabla 3. Cronograma de actividades

Mes	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Inicio de la investigación	X				
Reuniones de coordinación	X	X			
Recolección de datos		X			
Ingreso en las bases de datos		X	X		
Análisis de datos			X	X	X
Informa final				X	
Publicación					X

Financiamiento

No hay fuentes de financiamiento más que la propia de la autora.

Presentaciones previas de la investigación biomédica para revisiones por parte

de otro Comité Ético Científico

El presente proyecto no ha sido enviado previamente ni simultáneamente a otro

Comité Ético Científico (C.E.C.) para su revisión.

Aspectos éticos

La investigación no requiere de participantes pues se trata de una revisión bibliográfica. Por lo tanto, no hay persona en riesgo durante la investigación. Se busca describir información en lo relativo al uso de diferentes modalidades terapéuticas en el trastorno del espectro autista que involucren la microbiota intestinal y, consecuentemente, el eje que ésta constituye con el sistema nervioso central.

Presupuesto

Al ser una revisión bibliográfica realizada únicamente por la investigadora principal, no se requirió más recursos que el que involucraba la recolección de datos: computador y acceso a las bases de datos.

Introducción

El trastorno del espectro autista es una condición que se caracteriza por deficiencia en la interacción social y por patrones restrictivos de comportamiento e intereses (Korteniemi et al., 2023). La CDC estima que, en Estados Unidos, uno de cada cincuenta y nueve niños de ocho años de edad es diagnosticado con este padecimiento (Mehra et al., 2023).

No hay biomarcadores específicos para su diagnóstico, por lo que el mismo se realiza mediante la observación clínica y reportes de los cuidadores. Existen diferentes escalas para valorar la evolución y presencia de los síntomas, como la ABC (Korteniemi et al., 2023).

Su etiología ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, aún no se entiende completamente (Korteniemi et al., 2023). La carga genética es importante en la génesis del trastorno, pero no puede ser la única causa (Mehra et al., 2023).

La disbiosis de la microbiota intestinal podría explicar parte de la patología. Históricamente, el material contenido en el intestino ha sido visto únicamente como material de desecho. Sin embargo, años de investigación han elucidado que dicha afirmación es errónea. El tracto gastrointestinal no sólo alberga al llamado “segundo cerebro”, es decir, el sistema nervioso entérico. También en él residen trillones de bacterias que mantienen comunicación bidireccional con el sistema nervioso central. Estos caminos de interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro constituyen el eje microbiota intestinal-cerebro (Mehra et al., 2023).

La eubiosis se refiere al adecuado balance de la microbiota para un funcionamiento adecuado dentro del huésped. Por el contrario, la disbiosis es el estado que altera la funcionalidad del huésped humano. Años de estudios han comprobado la disbiosis de la microbiota intestinal de pacientes con diagnóstico de TEA. Ha sido sujeto de estudio el nexo entre esto y los síntomas

gastrointestinales (como diarrea, estreñimiento y discomfort abdominal) que se presentan en esta población (Inchingolo et al., 2023).

También, se ha planteado la disbiosis intestinal hallada en pacientes con TEA, como una posible causa del trastorno (Korteniemi et al., 2023).

Diferentes tratamientos no farmacológicos podrían restituir la eubiosis bacteriana. De hecho, se han estudiado como alternativas terapéuticas. Mediante esta investigación se pretende averiguar si se ha evidenciado algún efecto significativo de dichas modalidades en la mejoría de los síntomas del trastorno del espectro autista (Inchingolo et al., 2023).

Capítulo 1. Antecedentes, justificación, planteamiento del problema,
objetivos, limitaciones de la investigación, viabilidad de la
investigación,
metodología de investigación

Antecedentes

Las guías internacionales más reconocidas no incluyen el tratamiento no farmacológico que tiene como diana el eje microbiota intestinal-cerebro. Dentro de las guías revisadas se encuentra la de la Academia Americana de Pediatría y las del Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y el Cuido (NICE, por sus siglas en inglés), las cuales no mencionan estos tratamientos. Las guías neozelandesas mencionan únicamente la dieta libre de gluten/caseína. Sin embargo, no recomiendan la misma por la calidad de la evidencia al corte. No se encontró existencia en Costa Rica de una guía para el tratamiento del padecimiento.

La calidad de la información a la fecha de confección de las guías, según lo mencionan las diferentes instituciones, no permitían recomendar las prácticas no farmacológicas que se estudiarán en esta revisión.

Justificación

El TEA es un trastorno cada vez más prevalente. Se estima que afecta a 230 de cada 10000 niños. Es una de las enfermedades más discapacitantes e impone una carga económica muy alta (Gillet et al., 2023). Se espera que tal prevalencia aumenta en las siguientes décadas, tomando en cuenta las mejoras en reconocimiento, tamizaje, evaluación clínica y test diagnósticos (Genovese et al., 2023).

El manejo clásico de las enfermedades ha sido en su mayor parte a través el tratamiento farmacológico. Sin embargo, para el TEA, se ha establecido como manejo principal de los síntomas nucleares, las intervenciones conductuales, no farmacológicas. El rol de la terapia farmacológica es principalmente, tratar las comorbilidades asociadas a la patología (Aishworiya et al., 2022).

No hay tratamiento para el trastorno del espectro autista que actúe directamente en las causas del trastorno. Esto es en parte debido a que aún la etiología del trastorno no se encuentra bien elucidada (Mehta et al., 2023).

De esta forma, es necesario buscar terapias que apunten a tratar las posibles causas del trastorno, como por ejemplo la disbiosis microbiana presente en el tracto gastrointestinal. Dicha disbiosis, al formar parte del eje intestino-cerebro, incide directamente en el órgano más afectado en el trastorno (el cerebro) (Zhou et al., 2021).

Se han postulado diversos agentes que podrían tratar el desbalance de la microbiota presente en el autismo. Sin embargo, ninguno, es considerado como parte de los algoritmos en las guías internacionales del tratamiento del TEA (Mehta et al., 2023).

Entonces resulta importante investigar sobre los resultados que se han obtenido de los estudios

que se han hecho sobre las terapias dirigidos al eje microbiota-intestino-cerebro (ej. Antibióticos
terapia de transferencia de micro biota y trasplantes fecales).

Planteamiento del problema:

Descripción del problema:

El trastorno del espectro autista es una patología mental con alta prevalencia, la cual puede generar disfunción y sufrimiento en la población que la padece. Los tratamientos que actúen en su causa y que no, meramente, apaciguen los síntomas, resultan prometedores para disminuir la prevalencia, la cual cada año aumenta. Es aquí donde está la importancia de estudiar aquellos métodos que podrían tratar la etiología del padecimiento. Por esto, se propone investigar: ¿Cuál es la evidencia científica que respalda el uso de tratamientos que tienen como diana el eje microbiota intestinal- cerebro?

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la evidencia científica que respalda el uso de tratamientos que tienen como diana el eje microbiota intestinal- cerebro?

Objetivos

Objetivo general:

Examinar la evidencia científica que respalda el uso de terapias que utilizan el eje microbiota intestinal-cerebro en la población autista

Objetivos específicos:

1. Definir el eje microbiota intestinal-cerebro
2. Describir los postulados que apoyan la disbiosis intestinal como causante del TEA.
3. Revisar la evidencia científica que respalda el uso de terapias para el TEA que actúan sobre el eje microbiota intestinal-cerebro.

Limitaciones de la investigación

Dentro de las limitaciones de la investigación se encuentra la poca cantidad de estudios randomizados aleatorizados en torno al tema.

También se encuentra el hecho de que la mayor parte de los estudios encontrados son en población occidental, principalmente estadounidense.

De esta forma, se hace difícil extrapolar los hallazgos a un tipo de población, por ejemplo los niños autistas costarricenses. Por las diferencias en el ambiente al que son expuestos, su microbiota probablemente es muy distinta a la de los niños en quienes se han realizado los ensayos revisados.

Además, no se sabe con certeza la extensión a la que la microbiota intestinal se implica en la patología.

Viabilidad de la investigación

Al ser una revisión bibliográfica, se prevé como limitante de la investigación únicamente la calidad de la información que será consultada. Tiene un costo mínimo, el relacionado con el equipo electrónico y las bases de datos que serán utilizadas. Sin embargo, al ser estudiante de la Universidad de Costa Rica, la investigadora principal posee acceso gratuito a las bases mencionadas.

Metodología

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de literatura internacional sobre tratamientos del trastorno del espectro autista que tienen como diana el eje microbiota intestinal-cerebro.

Para lo anterior, se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: PubMed, Google Scholar, SpringerLink y Ebsco.

Criterios de Inclusión y de Exclusión

La presente revisión incluye únicamente artículos publicados en los últimos cinco años, es decir, desde enero del 2019 hasta noviembre del 2023. Se recopiló un total de 48 artículos científicos, entre ellos revisiones bibliográficas, metanálisis y ensayos aleatorizados encontrados en las bases de datos mencionadas. Los artículos revisados se delimitan a aquellos relacionados con el autismo, la microbiota intestinal, el eje microbiota intestinal-cerebro, los probióticos, prebióticos, intervenciones dietéticas, transplante de microbiota fecal y antibióticos. Se excluyen los artículos que no se relacionen con estos temas.

El rol del eje microbiota intestinal-cerebro en la etiología del autismo

El componente intestinal del eje

El sistema nervioso entérico consiste de millones de células nerviosas ubicadas en el tracto gastrointestinal (Taniya et al., 2022). Dentro de sus funciones se encuentra el regular la actividad de la mucosa, musculatura y vasos del tracto digestivo (Góralczyk-Bińkowska, 2022).

Junto a este sistema, cohabita el microbioma. Este último se define como el conjunto de microorganismos (trillones de bacterias, eucariotas, hongos y virus) y sus genes. Se distribuyen a lo largo de todo el intestino. La microbiota, por otra parte, consiste en las bacterias, tanto comensales como patógenas que habitan en el intestino (Jang et al., 2020).

Se creía que el intestino del feto era un ambiente estéril. Sin embargo, la teoría más aceptada en la actualidad es que el feto traga las bacterias presentes en el líquido amniótico. De tal modo, inicia la colonización del tracto intestinal, aún cuando éste no ha terminado de desarrollarse. Dicha colonización continúa incluso al momento del parto. Es influenciada por el canal de parto. Si es vaginal, habrá colonización de bacterias presentes en la mucosa de la vagina. Si es por cesárea, más bien se expone a bacterias presentes en la epidermis materna (Maiuolo et al. 2021). La composición de la microbiota se estabiliza alrededor de los dos a tres años (Jang et al., 2020) y va a estar influenciada a lo largo de la vida por diversos factores como la edad, la dieta, el estilo de vida y la presencia de procesos inflamatorios. El balance adecuado de la misma se conoce como eubiosis, mientras que, su contraparte, como disbiosis (Maiuolo et al., 2021).

Existe una relación simbiótica entre la microbiota y el huésped: el huésped provee de un habitat y nutrientes a las bacterias, mientras que estas proveen nutrientes para el funcionamiento intestinal.

Influye en el sistema inmune. Así, animales en los que se elimina la microbiota en etapas iniciales del desarrollo, crecen con un sistema inmune deficiente. Asimismo, interviene en procesos cerebrales (Maiuolo et al., 2021).

El eje microbiota intestinal-cerebro

Se refiere a la conexión bidireccional que existe entre la microbiota en el intestino y el sistema nervioso central (Jang et al., 2020). Mediante esta conexión, los microorganismos intestinales modulan el desarrollo neural y la neurotransmisión. Así afectan el comportamiento y contribuyen en la patogénesis y progresión de varias enfermedades, entre ellas el autismo (Socala et al., 2021).

La microbiota entérica y el sistema nervioso central utilizan diferentes mecanismos para comunicarse (Suganya et al., 2020):

- Metabolitos (como los del triptofano) y productos bacterianos (como los ácidos grasos o peptidoglicanos).
- El nervio vago también constituye un canal de comunicación. Es el principal constituyente del sistema nervioso parasimpático. No tiene comunicación directa con la microbiota. Sin embargo, la microbiota produce diferentes sustancias como lipopolisacáridos y peptidoglicanos. Estas sustancias son detectadas por las células neuroendocrinas a través de receptores tipo toll. Son estas células las que interactúan directamente con el nervio vago, el cual proyecta aferencias al SNC (Generoso et al., 2020).
- El sistema inmune (Long-Smith et al., 2020). Las bacterias de la microbiota sintetizan diversos compuestos como peptidoglicanos, ácido lipoteicoico y lipopolisacáridos. Todos estos, así como el ADN y componentes de la pared bacteriana, son considerados patrones

moleculares asociados a patógenos. Son reconocidos por receptores del sistema inmune. Dicho reconocimiento activa una cascada de vías de señalización que culmina en la activación de varios factores de transcripción y la producción de mediadores pro-inflamatorios (como citoquinas, quimoquinas, péptidos antimicrobianos). Esta respuesta incrementa la permeabilidad intestinal, lo cual lleva al paso de diversas sustancias al torrente sanguíneo. Esto genera una reacción inflamatoria sistémica, la cual incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Generoso et al., 2021). El aumento de la permeabilidad de la BHE genera un incremento de los niveles de mercurio en el cerebro, agravando los síntomas del TEA (Kazem, 2023).

Comparación del microbioma intestinal del paciente sano y autista

Se postula la existencia de una disbiosis en la microbiota intestinal de pacientes con TEA. Numerosas investigaciones han concluido que la microbiota intestinal de los niños con TEA difiere de la de los niños neurotípicos (Niu, 2019). Por esta razón, se ha planteado que la disbiosis intestinal pueda ser una de las causantes del autismo. Esto quiere decir que anomalías en la microbiota del tracto gastrointestinal podrían ser parte de la explicación de esta patología mental (Mehra et al., 2023).

La microbiota instinal de un adulto sano se compone de cuatro filos principales. Estos juntos constituyen el 90% de la población bacteriana intestinal. A la fecha se saben que las especies *Bacteroides* y *Firmicutes* (incluyen *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Ruminococcus*) son las más comunes en el tracto gastrointestinal humano sano (Jang et al., 2020). Prosiguen en abundancia *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia* (Maiuolo et al., 2021).

En los análisis de microbioma de muestras fecales de pacientes autistas, se han encontrado los resultados que se sintetizan a continuación (Fattorusso et al., 2019):

- Hay menor cantidad de *Firmicutes*, *Bifidocacterium*, *Prevotella*, *Coprococcus* y *Veillonellaceae*.
- Hay mayor cantidad de *Bacteroidetes*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae* y *Enterobacteriaceae*.

Postulados que apoyan la disbiosis como causante del TEA

Papel del desbalance del *Clostridium*

Como se ha mencionado, *Clostridium* se encuentra incrementado en pacientes con TEA. Ya desde el 2008, se ha concluido que la presencia de *Clostridium* en el colón se asocia a mayor riesgo y severidad de TEA (Taniya et al., 2022). Por ejemplo, las investigaciones de peptidas ambientales como el glifosfato, indican qué tal químico genera un aumento en el riesgo de TEA. Dicho pesticida incrementa los niveles de *Clostridium* (Fattorusso et al., 2019).

Por otra parte, se ha visto que un curso de vancomicina (un antibiótico efectivo contra *Clostridium*) mejora los síntomas neuro conductuales del TEA, pero ocurre un relapso al suspender el antibiótico (Fattorusso et al., 2019).

Esta bacteria produce la neurotoxina tetánica, la cual pasa a través del nervio vago al SNC. Aquí, afecta la actividad de la sinaptobrevina, alterando la liberación de neurotransmisores (Taniya et al., 2022).

Papel del desbalance de *Bifidobacterium*

Bifidobacterium infantis, disminuida en el autismo, participa en la conversión del triptofano a serotonina (Mehra et al., 2023). Además, tiene propiedades antiinflamatorias, las cuales podrían tener un rol protector en el autismo (Fattorusso et al., 2019).

Abuaish et al. (2021) condujeron un estudio en ratones en los cuales inducían trastornos conductuales como los observados en TEA. Les administraron una carga de *Bifidobacterium*. Encontraron que el ácido propiónico, el cual está comúnmente elevado en pacientes autistas, se normalizaba luego de la ingesta de esta bacteria. El cambio también se asoció a un aumento en los niveles de transcripción de FNDC en el hipocampo.

La teoría del intestino permeable

Es bien sabido que hay un aumento en la permeabilidad intestinal en niños autistas. Esto se debe al incremento de la expresión de genes de proteínas formadoras de poros y la disminución de proteínas formadoras de barrera en las uniones estrechas del epitelio del tracto gastrointestinal (Srikantha et al., 2019).

Se cree que esto se debe a la disbiosis intestinal ya discutida. Por ejemplo, las bacterias categorizadas como *Lactobacillus* producen gran parte de las proteínas que constituyen la barrera intestinal. Sin embargo, al haber una disminución en dichas bacterias, se ve comprometida la integridad intestinal (Srikantha et al., 2019).

De esta forma, ocurre la translocación de lipopolisacáridos producidos por bacterias gram negativas. Esto genera la activación del sistema inmune a través de receptores de tipo Toll y la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, el FNT e interferones. Estas moléculas activan el sistema límbico y dicha activación conduce al aumento de liberación de cortisol por parte de las glándulas adrenales, a través del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal. Tal

hiperactivación se ha visto en distintas enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas el TEA (Socala et al., 2021)

Se ha visto que, en modelos murinos, la colonización de *Bifidobacteria* en ratones libres de gérmenes en el tracto gastrointestinal disminuye la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (Socala et al., 2021).

Desbalance de los metabolitos producidos por la microbiota.

La microbiota produce diversos metabolitos que contribuyen en la homeostasis del huésped, entre ellos (Mehra et al., 2023):

- Los ácidos grasos de cadena corta (como el acetato, propionato y butirato). Se obtienen a través de la digestión, por parte de las bacterias, de carbohidratos complejos y fibra dietética. Estos tienen diferentes actividades biológicas como (Peralta-Marzal, 2021):
 - Servir como fuente de energía de las células intestinales
 - Participar en la producción de las hormonas que regulan el juego hambre/saciedad
 - Participar en la modulación del sistema inmune
 - Estimular la motilidad intestinal a través de la modulación del sistema nervioso entérico
 - Estimular procesos que propician la integridad de la barrera epitelial
 - Estimulación del sistema nervioso entérico
 - Son esenciales en el desarrollo cerebral

No se sabe con certeza si los niveles de estos metabolitos se encuentran aumentados o disminuidos en la población autista. Los estudios arrojan resultados muy variados. Sin embargo,

es un hecho que están alterados. Teniendo en cuenta las diferentes funciones que tienen, cabe esperar que dicha alteración esté relacionada con los síntomas del trastorno (Peralta-Marzal, 2021).

La microbiota participa en el metabolismo de amino ácidos aromáticos como la fenilalanina, triptofano y tirosina. La alteración en la concentración de estos amino ácidos y sus metabolitos en la sangre se ha visto vinculada a la aparición de síntomas del TEA (Peralta-Marzal, 2021).

Por ejemplo, el p-cresol, un metabolito derivado de la tirosina, se encuentra elevado en muestras urinarias y fecales de niños autistas. Este metabolito genera daño a la estructura del ADN, induce apoptosis y genera inflamación. Además, se ha utilizado como un marcador de la integridad de la barrera endotelial. Asimismo, el p-cresol inhibe una hidroxilasa vital para la conversión de dopamina en norepinefrina (Peralta-Marzal, 2021).

El metabolismo de la fenilalanina resulta en dopamina, norepinefrina y epinefrina. Se ha visto también alterados los niveles de estos tres neurotransmisores en las muestras urinarias de niños autistas (Peralta-Marzal, 2021).

Se ha descrito disregulaciones en el metabolismo del triptofano en el TEA, pero sus implicaciones en el trastorno aún no están tan claras. El triptofano es convertido en serotonina y kinurenina, ambos también desregulado en TEA (Roussin et al., 2020):

- La kineurina puede cruzar la BHE y ser transformado en:
 - Ácido kinurenico. Tiene efectos neuroprotectores.
 - Ácido quinolínico. Es neurotóxico. Hay mayores concentraciones de éste en TEA.
- La serotonina. Consistentemente se ha observado aumento en los niveles séricos de serotonina en pacientes TEA.

Terapias sobre el eje microbiota intestinal-cerebro en el autismo

Se ha propuesto que las terapias que estabilicen el microbioma pueden funcionar como tratamiento del trastorno del espectro autista. Las terapias más estudiadas son (Mehra et al., 2023):

Probióticos y prebióticos

Los probióticos son microorganismos vivos, como bacterias que, al ser brindados por diferentes rutas (por ejemplo, la oral), proveen al receptor o huésped, beneficios en la salud (Sivamaruthi, 2020). Por ejemplo, la mezcla de *Bifidobacteria*, *Streptococci* y *Lactobacilli* es uno de los tratamientos más prometedores de los síntomas conductuales en el TEA (Billeci et al., 2023).

Ha sido evidenciado que los probióticos funcionan al excretar ácidos (como lactato y acetato). También compiten por nutrientes con otros microorganismos. Además, compiten por los sitios de unión (receptores) en el intestino. Están involucrados en la inmunomodulación y en la formación de agentes antimicrobianos (Sivamaruthi, 2020). Reducen la permeabilidad de la barrera intestinal. Disminuyen la inflamación causada por citoquinas al producir citoquinas antiinflamatorias (Abdellatif et al., 2020).

Como se mencionó, algunos estudios han encontrado relación entre el uso de probióticos y la mejoría, tanto de los síntomas conductuales como gastrointestinales, en la población autista. Sin embargo, dichos estudios, en especial los ensayos aleatorizados controlados, son escasos. Resulta difícil comparar los resultados pues difieren en la cepa utilizada (algunos utilizan una sola cepa y otros una combinación) y en la dosis (Abdellatif et al., 2020).

Además, se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual generarían los beneficios documentados en TEA (Ng et al., 2019).

Se postula que actúan en el TEA al restituir el balance de la microbiota intestinal. Respaldan esta teoría el hecho de que en pacientes autistas que han recibido probióticos se ha encontrado disminuidos los metabolitos producidos por especies como *Candida* y *Clostridium* (Ng et al., 2019).

Se ha documentado una mejoría en la conducta (medida a través de cuestionarios como el ABC) en pacientes autistas luego de recibir probióticos en la forma de *Lactobacillus plantarum*. También se ha evidenciado que la suplementación con probióticos disminuye los niveles sanguíneos de FNT (Sivamaruthi et al., 2020).

Se describe que la administración oral de probióticos a la madre durante el embarazo disminuye los comportamientos autistas en la descendencia. Esto se ha explicado por la disminución, al administrar probióticos, en interleuquinas inflamatorias como la 16 y la 17 (Abdellatif et al., 2020).

Hay varios reportes de caso que proveen evidencia fuerte sobre los beneficios de la ingesta de probióticos en niños con TEA, tanto en los síntomas gastrointestinales como en actitudes hacia la ingesta de comidas y el comportamiento. Llama la atención que, en algunos de estos reportes de caso, los beneficios de los probióticos desaparecían al suprimir la ingesta de los mismos (Abdellatif et al., 2020).

Las investigaciones encuentran diferencias importantes en los resultados de acuerdo con el tipo de probiótico que se utiliza. El más comúnmente investigado es *Lactobacillus*, pero de acuerdo a la especie, cambian los resultados. Por ejemplo, el uso de *Lactobacillus plantarum* en niños autistas genera mejoría en comportamientos sociales, de comunicación y de ansiedad. Por otra parte, *Lactobacillus acidophilus* mejora más bien la habilidad del niño de concentrarse y de seguir órdenes. Este último patógeno reduce la candidiasis invasiva en pacientes con TEA. Sin embargo,

se ha observado que *Lactobacillus rhamnosus*, al ser utilizada como probiótico, no genera ningún beneficio (Abdellatif et al., 2020).

Con técnicas de PCR en tiempo real que analizan la microbiota fecal, se ha evidenciado que la administración de probióticos de múltiples cepas, incrementa el nivel de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y disminuye los de *Desulfovibrio* (Abdellatif et al., 2020).

Al comparar los estudios que utilizan cepas de un solo tipo con aquellas que utilizan múltiples cepas, se ha visto evidencia que favorece el uso de cepas múltiples (Abdellatif et al., 2020).

Niu et al. (2019) encuentran que la mayoría de investigaciones que se han realizado al respecto, se enfocan en la población occidental. Por lo tanto, condujeron un estudio cuyo sujeto de estudio era constituido por niños de nacionalidad china con TEA. Encontraron que al cabo de cuatro semanas de uso de probióticos orales, los participantes mejoraban la puntuación en la escala ATEC.

Santocchi et al. (2020) realizaron un estudio randomizado a doble ciego, en el que utilizaron como muestra a 85 preescolares con diagnóstico de TEA. Los resultados de este estudio sugieren que los probióticos tienen un efecto positivo en los síntomas núcleo del autismo independiente del efecto que los probióticos en los síntomas gastrointestinales.

Mitchell et al. (2022) encontraron evidencia, si bien limitada, preliminar de la eficacia en mejorar los comportamientos asociados al TEA al alterar la composición de la microbiota.

He et al. (2023) realizaron un metanálisis de siete estudios. Tales estudios se enfocaban en el efecto de los probióticos en los síntomas conductuales de los pacientes autistas. No se encontró un efecto global significativo de los probióticos. En esta investigación, luego, se dividieron los

probióticos en subcategorías. Aquella de probióticos mezclados, es decir, que incluían varias cepas de microorganismos, sí obtuvo mejorías estadísticamente significativas.

Por otra parte, los prebióticos, a diferencia de los probióticos, no son microorganismos vivos. Son más bien sustancias no digeribles por el tracto gastrointestinal de huesped. Viajan a través del intestino delgado y llegan al colon intactos. Una vez en el colon, son metabolizados por la microbiota o por probióticos (Ansari et al., 2023).

Los prebióticos más importantes son los galacto-oligosácaridos, fructo-oligo-sacáricos y los xilo-oligosacáridos (Prosperi et al., 2022).

Varios estudios que administran prebióticos a niños con TEA reportan cambios en la composición de la microbiota intestinal, así como en el metabolismo de la misma (Ng et al., 2019). De esta forma, se cree que su uso mejora la puntuación en escalas que miden el comportamiento social (Mehra et al., 2023).

Hay reportes sobre diversos efectos de la administración de prebióticos en niños con TEA: disminución de ciertas citoquinas y quimoquinas (como la IL-1, IL-6 y el FNT- α) y aumento de los movimientos intestinales (consecuentemente aumento de frecuencia de defecación). Se hipotetiza que esto puede disminuir los niveles de citoquinas y disminuir la irritabilidad (Prosperi et al., 2022).

Los ensayos que investigan la efectividad de la utilidad de los prebióticos exclusivamente son escasos (Guevara et al., 2022). La mayoría se trata de modelos animales (Prosperi et al., 2022) y en combinación con los probióticos.

Los simbióticos son alimentos en los que se mezclan probióticos y prebióticos (Ansari et al., 2023).

Davies et al. (2021) condujeron una revisión sistemática. Hallaron que la combinación de probióticos y prebióticos es más efectiva en el tratamiento de los trastornos conductuales del TEA, que su uso por separado.

Como se mencionó, la mayoría de estudios examina dicha combinación, dejando de lado el estudio de los prebióticos solos. De tal modo, se desconoce si el efecto observado es debido a un prebiótico específico o si es, más bien, debido a su función como sustrato de los probióticos (Prosperi et al., 2022).

Transplante de microbiota fecal

Es una terapia médica no farmacológica (Dossaji et al., 2023). Consiste en la introducción de extracto de microbiota fecal de un donante sano al paciente vía oral, rectal o por endoscopia (Li et al., 2022). Contiene entre 1000 y 1500 bacterias funcionales que consolidan el intestino del huésped de forma más eficiente que los prebióticos y probióticos (Wei et al., 2023).

Hay diversas variaciones del TMF. Por ejemplo, la que utilizó Kang et al. (2019) consiste en preparar al paciente con ciclos de vancomicina, supresores de ácido gástrico y limpieza intestinal para así reducir el microbioma inicial. Luego añaden la microbiota del donador sano, todos los días por 7 a 8 semanas (Kang et al., 2019).

El TMF ha sido usada en infecciones por *Clostridium difficile* resistentes a antibióticos. Tiene potencial para tratar enfermedades crónicas inflamatorias (como obesidad y encefalopatía hepática) (Dossaji et al., 2023).

A pesar de que el TMF ha sido utilizado en pacientes autistas, todavía la evidencia disponible sobre su efectividad es insuficiente (Li et al., 2022). Zhang et al. (2023) concluyen que los estudios longitudinales muestran una evidencia significativa del beneficio del TMF en

pacientes TEA en cuanto al dominio conductual. Sin embargo, también evidencian la falta de ensayos controlados aleatorizados al respecto. La evidencia es insuficiente para apoyar el TMF como un abordaje práctico en el TEA.

Se ha visto en modelos murinos que el transplante de microbiota intestinal de pacientes con TEA a ratones libres de gérmenes genera en estos, comportamientos propios del autismo (Li et al., 2022).

Dentro de los resultados obtenidos a través del TMF se ha visto que:

- El TMF ayuda a recobrar los niveles séricos de serotonina, GABA y dopamina en pacientes autistas (Li et al., 2021).
- Después de TMF, se producen cambios en los niveles séricos de distintos metabolitos en los pacientes autistas. No ocurre este cambio en el perfil de metabolitos a nivel fecal (Kang et al., 2020).
- El TMF, tanto por ruta oral como rectal, lleva a mejorías en los síntomas gastrointestinales de los pacientes autistas (Li et al., 2021). Mejora el estreñimiento en niños autistas (Zhang et al., 2023).
- El TMF mejoró las puntuaciones en distintas escalas (ABC, CARS y SRS) (Li et al., 2021). Esto demuestra que tal terapia puede ayudar a mejorar los síntomas núcleo de este padecimiento (Zhang et al., 2023).
- La microbiota intestinal de los pacientes autistas cambia luego del TMF (Li et al., 2021). Después de dicha terapia, hay mayor similitud entre la flora del paciente con TEA y el paciente sano (Zhang et al., 2023). Se ha documentado que estos cambios persisten incluso por 8 semanas luego del TMF. No se ha seguido por más tiempo (Zhang et al., 2023).

Dentro de las variaciones vistas, destaca el aumento de *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio* en la nueva flora creada (Chen et al., 2022).

- El TMF es bien tolerado (Li et al., 2021). No se han reportado efectos adversos severos. Esto sugiere que el TMF es un tratamiento seguro (Zhang et al., 2023). Sí se han observado efectos adversos no serios como fiebre y alergias en niños TEA sometidos a esta intervención (Wei et al., 2023).
- Se ha postulado que puede ser potencialmente problemático pues se pueden transferir microorganismos patógenos al receptor. Por lo tanto, se debería tamizar a los donantes antes de la transferencia (Chen et al., 2022).
- Los pacientes luego de la TMF mantienen las mejorías conductuales asociadas incluso por dos años después de la intervención (Li et al., 2022). Kang et al. (2019) reportaron que las mejorías gastrointestinales se mantenían incluso aún dos años después de la conclusión del tratamiento, mientras que los síntomas asociados al TEA incluso continuaban mejorando. También resultó que los cambios en la flora intestinal se mantenían luego del periodo de dos años (Kang et al. 2019)
- El TMF parece mejorar el patrón de sueño en pacientes autistas, por lo cual se ha planteado que podría ser usado como sustituto de drogas psicotrópicas (Zhang et al., 2023)
- Todavía no se ha llegado a un consenso sobre la dosis ni la duración adecuada de tratamiento con TMF en pacientes autistas (Wei et al., 2023)

Antibióticos

Se ha visto que la exposición temprana a ciertos antibióticos (por ejemplo, durante la gestación), constituye un factor de riesgo para el desarrollo de autismo. Sin embargo, algunos estudios en modelos murinos, ha encontrado relaciones entre la utilización de antibióticos y la mejoría de los síntomas del TEA. Esto se ha visto con ceftriaxona, cefixime, vancomicina, amoxicilina y metronidazole. De estos, los que tienen algún tipo de evidencia en humanos son amoxicilina y vancomicina. Sin embargo, esta evidencia es producto de estudios con muestras pequeñas, no significativas (Mehra et al.,2023).

De los demás antibióticos, sólo se encontró evidencia de modelos murinos para:

- Ceftriaxona. En modelos murinos, incrementa la expresión del transportador de glutamato GLT-1 con el uso crónico a nivel de SNC. Como el glutamato es uno de los neurotransmisores afectados en el TEA, se postuló que la ceftriaxona podría disminuir la disfunción conductual en TEA. El estudio revisado al respecto no encontró ningún efecto terapéutico de la ceftriaxona utilizada en ratones con características del TEA (Gur et al., 2022).
- Vancomicina. Se ha visto mejoría tras su uso en los síntomas conductuales del espectro. Es de esperar siendo este un antibiótico efectivo contra Clostridium (Alharthi et al., 2023).

El principio por el cual se ha cuestionado el uso de antibióticos como medida terapéutica en el autismo, es que dichos agentes no solo erradicarían los microorganismos patógenos, sino también la flora beneficiosa. De esta forma, se incrementaría la posibilidad de tener síntomas gastrointestinales (Lu et al., 2022). Es por esto que no han sido considerados como una terapia a largo plazo (Alharthi, 2023).

Intervenciones en la dieta

Los niños con trastornos del desarrollo son quienes más presentan trastornos de la alimentación. Además, tienden a ser quisquillosos para comer y prefieren la comida poco saludable. Esta población tiende a tener problemas para adaptarse a la nueva comida y a reglas nuevas en torno a la alimentación . Prefieren comida alta en calorías, deficiente en nutrientes y tienden a rechazar frutas, vegetales y granos enteros. Son particularmente sensibles a la textura y los sabores de los alimentos (Doreswamy et al., 2020).

La comida puede alterar la composición de la microbiota. De esta forma, alteraría los metabolitos séricos. Consecuentemente, modularía la actividad cerebral.

Por estas razones, se ha postulado que las intervenciones en la dieta podrían mejorar los trastornos conductuales en el TEA (Mehra et al.,2023):

La dieta libre de gluten/caseína

Consiste en un abordaje de exclusión pues se elimina el gluten o la caseína de la dieta. Son los dos abordajes diéticos que más han sido estudiados (Kazem, 2023).

El gluten se encuentra en ciertos granos como la cebada de trigo y determinadas avenas y centenos (Kazem, 2023).

La caseína es hallada en la leche de mamíferos y en los subproductos producidos a partir de esta, como el queso y la mantequilla(Kazem, 2023).

Se ha observado que las dietas libres de gluten, caseína o ambos mejoran el perfil conductual de pacientes autistas (Kazem, 2023).

Se postula que en el autismo hay un exceso de opioides (teoría del exceso de opioides). La digestión de gluten y caseína resulta en la producción de péptidos con actividad opioide. Al haber un intestino más permeable, entonces estos productos entran al torrente sanguíneo y, eventualmente, afectan procesos en el sistema nervioso central (Mehra et al., 2023).

La dieta cetogénica

Según Varesio et al. (2021), han pasado casi cien años desde los primeros reportes sobre los efectos de la dieta cetogénica en los aspectos emocionales y conductuales en pacientes epilépticos. De ahí, se han llevado a cabo algunas investigaciones sobre la aplicación de esta dieta en otras patologías, dentro de ellas el autismo. Se ha visto que mejora algunos síntomas núcleo del TEA, entre ellos la interacción social y el comportamiento repetitivo. Sin embargo, la mayor parte de evidencia actual se tiene de modelos murinos (Li et al., 2021)

Se trata de aquella con alto contenido de grasa, moderado de proteína y bajo de carbohidratos. Promueve un estado similar al de ayunas, por lo que aumenta la producción de cuerpos cetónicos (Varesio et al., 2021).

La dieta cetogénica como tal puede resultar difícil de aplicar en pacientes autistas, dados los comportamientos de esta población en torno a la comida (son selectivos al comer y con alta sensibilidad a las texturas y el sabor, como se ha mencionado previamente). Por esta razón, se han utilizado variaciones como la dieta Atkins modificada, la dieta cetogénica de triglicéridos de cadena media y la dieta de terapia de bajo índice glicémico (Varesio et al., 2021).

Se ha postulado diversos mecanismos que podrían explicar su utilidad en pacientes TEA. Por ejemplo, se hipotetiza que, en los pacientes autistas, hay una disminución de la oxidación de la glucosa, por lo que los cuerpos cetónicos actuarían como alternativa de combustible. Así, hay una hipofunción de la actividad mitocondrial (Doreswamy et al., 2020).

Sin embargo, en lo concerniente a esta revisión, se postula que tiene consecuencias a nivel de la microbiota y, es de esta forma, que mejora el eje conductual del trastorno (Varesio et al., 2021). Lim et al., 2022 recopilan evidencia sobre el rol de esta dieta en el cambio de flora intestinal. Se evidencia un aumento en el ratio Bacteroidetes/Firmicutes y una reducción de Proteobacteria. Sin embargo, señalan que aún debe ampliarse este campo de estudio (Lim et al., 2022)

Varesio et al. (2021) indican que hay varios modelos murinos en los que se ha visto que las ratas en dieta cetogénica, mejoran comportamientos de tipo autista.

En modelos humanos, son pocos los estudios que se han enfocado en estos. Además, estos estudios son muy heterógeneos entre ellos en cuanto al diseño de la investigación, por lo cual ha resultado difícil sistematizar los resultados (Varesio et al., 2021).

Pareciera que se encuentra mayor mejoría de síntomas núcleo en los pacientes con síntomas entre leves y moderados. Los pacientes con síntomas severos no parecieran tener buenos resultados con la dieta cetogénica (Varesio et al., 2021).

Li et al. (2021) revisaron los posibles mecanismos del rol neuroprotectivo de la dieta cetogénica en el trastorno del espectro autista y encontraron evidencia de la modulación de la microbiota intestinal por medio de esta dieta. Se reportan niveles aumentados de *Akkermansia*, *Parabacteroides*, *Bacteroides*, and *Desulfovibrio* spp. En modelos animales, tal dieta no resultó en cambios en los comportamientos relacionados con la ansiedad ni la actividad locomotora.

En general, se considera un tratamiento seguro, pero su implementación a largo plazo tiene efectos adversos como estreñimiento, vómito, falta de energía y hambre. También se puede producir hiperuricemia, hiperlipidemia y supresión de desarrollo físico. Sin embargo, son efectos raros (Li et al, 2021).

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos se pueden clasificar de acuerdo al número de enlaces dobles en su cadena terminal. Los polinsaturados tendrían dos o más enlaces dobles en su cadena terminal de carbonos. Los ácidos grasos polinsaturados no pueden ser sintetizados de novo en los mamíferos por la carencia de algunas enzimas específicas. De este modo, es vital su consumo en la dieta (Marrone et al., 2019).

Algunos ensayos aleatorizados controlados muestran evidencia sobre el rol de ácidos grasos poliinsaturados en el autismo. No obstante, las guías internacionales no los consideran parte del manejo del autismo. Decrescenzo et al. (2020) realizaron un meta-análisis de estudios en los que comparaban síntomas del TEA de niños autistas que recibían una dieta sana contra aquellos que recibían una rica en ácidos grasos polinsaturados. Medían hiperactividad, calidad del sueño, autolesividad, agresión, irritabilidad, ansiedad, atención, funcionamiento adaptativo, interacción social, intereses restringidos y repetitivos, comunicación, hiperactividad y comportamientos disruptivos que se acompañaban de síntomas núcleo. Encontraron que la evidencia hasta esa fecha sobre la efectividad en el TEA es inconclusa (Decrescenzo et al., 2020).

Se cree que en niños con autismo, el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados es deficiente o anormal. La deficiencia de estos puede afectar la microbiota intestinal y así, generar alteraciones en el eje microbiota-cerebro. De esta forma se postula que actuaría en la etiología del autismo (Veselinović et al., 2021).

Suplementos de vitaminas y minerales

Hay estudios sobre la mejoría en escalas como PGI-R (impresión global de los padres-revisada, por sus siglas en inglés) y en síntomas como hiperactividad, berrinches y recepción del lenguaje.

Sin embargo, los estudios se basan en muestras pequeñas y se necesita investigaciones más profundas (Doreswamy et al., 2020).

Las vitaminas y minerales actúan como co-transmisores y neurotransmisores en las diferentes reacciones enzimáticas (Doreswamy et al., 2020).

La disbiosis de la microbiota intestinal genera deficiencia de la producción de vitaminas que normalmente produciría la microbiota.

Se ha visto que la deficiencia de vitamina A puede exacerbar los síntomas nucleares del trastorno del espectro autista (Mehra et al., 2023).

La vitamina C, por otra parte, juega un rol vital en la maduración cerebral y la antioxidación. Su deficiencia puede incrementar los síntomas del trastorno. Se ha observado que niveles séricos disminuidos de vitamina B6, B12, D y folate se correlacionan positivamente con un empeoramiento en las puntuaciones de la escala Childhood Autism Rating Scale (Mehra et al., 2023).

Conclusiones

A pesar del creciente interés en torno al tema, todavía no hay suficiente evidencia en modelos humanos que permitan recomendar el uso de prebióticos y probióticos, transplante de materia fecal, antibióticos ni intervenciones dietéticas, dentro de las primeras líneas de tratamiento del trastorno del espectro autista. La calidad de la información – el tamaño de la muestra, la heterogeneidad de las muestras entre estudios, la variedad de definiciones de las diferentes variables – ha imposibilitado que aún las guías sobre manejo del trastorno del espectro autista, recomienden estas alternativas como soluciones. Sin embargo, sí poseen potencial, en especial si se toma en cuenta que son intervenciones que tienen en común el tratar una posible causa del padecimiento, sin limitarse al tratamiento del síntoma.

Bibliografia

1. Abdellatif, B., McVeigh, C., Bendriss, G., & Chaari, A. (2020). The promising role of probiotics in managing the altered gut in autism spectrum disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4159.
2. Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R., & Restrepo, B. (2022). An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 19(1), 248-262.
3. Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N., & Bahieldin, A. (2022). The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1363.
4. Ansari, F., Neshat, M., Pourjafar, H., Jafari, S. M., Samakkhah, S. A., & Mirzakhani, E. (2023). The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Frontiers in Nutrition*, 10.
5. Billeci, L., Callara, A. L., Guiducci, L., Prosperi, M., Morales, M. A., Calderoni, S., ... & Santocchi, E. (2023). A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism*, 27(1), 117-132.
6. Chen, C. C., & Chiu, C. H. (2022). Current and future applications of fecal microbiota transplantation for children. *biomedical journal*, 45(1), 11-18.
7. Davies, C., Mishra, D., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Sinha, R., Bulut, E., ... & Eshraghi, A. A. (2021). Altering the gut microbiome to potentially modulate behavioral manifestations in autism spectrum disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 549-557.
8. De Crescenzo, F., D'Alò, G. L., Morgano, G. P., Minozzi, S., Mitrova, Z., Saulle, R., ... & ISACA guideline working group Francesco Nardocci. (2020). Impact of polyunsaturated fatty acids on patient-important outcomes in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Health and quality of life outcomes*, 18, 1-12.
9. Doreswamy, S., Bashir, A., Guarecuco, J. E., Lahori, S., Baig, A., Narra, L. R., ... & Heindl, S. E. (2020). Effects of diet, nutrition, and exercise in children with autism and autism spectrum disorder: A literature review. *Cureus*, 12(12).
10. Dossaji, Z., Khattak, A., Tun, K. M., Hsu, M., Batra, K., & Hong, A. S. (2023). Efficacy of Fecal Microbiota Transplant on Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Pediatric Autism: A Systematic Review. *Microorganisms*, 11(3), 806.
11. Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.
12. Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2020). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43, 293-305.
13. Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4726.

14. Guevara-González, J., Guevara-Campos, J., González, L., & Cauli, O. (2022). The effects of probiotics and prebiotics on gastrointestinal and behavioural symptoms in autism spectrum disorder. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology Formerly Current Clinical Pharmacology*, 17(3), 166-173.
15. Gillett, G., Leeves, L., Patel, A., Prisecaru, A., Spain, D., & Happé, F. (2023). The prevalence of autism spectrum disorder traits and diagnosis in adults and young people with personality disorders: A systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(2), 181-196.
16. Gur, G., Topuz, R. D., & Kizilay, G. (2022). The Effect of Ceftriaxone in Valproic Acid-Induced Mouse Model of Autism. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 12(4), 850.
17. He, X., Liu, W., Tang, F., Chen, X., & Song, G. (2023). Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*, 15(6), 1415.
18. Inchingolo, A. M., Patano, A., Piras, F., Mancini, A., Inchingolo, A. D., Paduanelli, G., ... & Malcangi, G. (2023). Interconnection between Microbiota–Gut–Brain Axis and Autism Spectrum Disorder Comparing Therapeutic Options: A Scoping Review. *Microorganisms*, 11(6), 1477.
19. Jang, S. H., Woo, Y. S., Lee, S. Y., & Bahk, W. M. (2020). The brain–gut–microbiome axis in psychiatry. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7122.
20. Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific reports*, 9(1), 5821.
21. Kang, D. W., Adams, J. B., Vargason, T., Santiago, M., Hahn, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2020). Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy. *Mosphere*, 5(5), 10-1128.
22. Kazem, Z. (2023). Systematic Review of the Efficacy of Gluten-Free/Casein-Free diet or Supplementary Diets to Alleviate Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *ScienceOpen Preprints*.
23. Kortenien, J., Karlsson, L., & Aatsinki, A. (2023). Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 148(3), 242-254.
24. Li, N., Chen, H., Cheng, Y., Xu, F., Ruan, G., Ying, S., ... & Wei, Y. (2021). Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 948.
25. Li, Y., Wang, Y., & Zhang, T. (2022). Fecal microbiota transplantation in autism spectrum disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2905-2915.
26. Li, Q., Liang, J., Fu, N., Han, Y., & Qin, J. (2021). A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in pediatrics*, 341.
27. Lim, J. M., Letchumanan, V., Tan, L. T. H., Hong, K. W., Wong, S. H., Ab Mutalib, N. S., ... & Law, J. W. F. (2022). Ketogenic diet: A dietary intervention via gut microbiome modulation for the treatment of neurological and nutritional disorders (a narrative review). *Nutrients*, 14(17), 3566.
28. Long-Smith, C., O'Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 60, 477-502.

29. Lu, C., Rong, J., Fu, C., Wang, W., Xu, J., & Ju, X. D. (2022). Overall Rebalancing of Gut Microbiota Is Key to Autism Intervention. *Frontiers in Psychology*, *13*, 862719.
30. Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Scarano, F., Nucera, S., ... & Mollace, V. (2021). The contribution of gut microbiota–brain axis in the development of brain disorders. *Frontiers in neuroscience*, *15*, 616883.
31. Marrone, M. C., & Coccurello, R. (2019). Dietary fatty acids and microbiota-brain communication in neuropsychiatric diseases. *Biomolecules*, *10*(1), 12.
32. Mehra, A., Arora, G., Sahni, G., Kaur, M., Singh, H., Singh, B., & Kaur, S. (2023). Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *13*(2), 135-149.
33. Mitchell, L. K., & Davies, P. S. (2022). Pre-and probiotics in the management of children with autism and gut issues: A review of the current evidence. *European Journal of Clinical Nutrition*, *76*(7), 913-921.
34. Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. S., & Yeo, W. S. (2019). A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*, *55*(5), 129.
35. Niu, M., Li, Q., Zhang, J., Wen, F., Dang, W., Duan, G., ... & Han, Y. (2019). Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. *Frontiers in neurology*, *10*, 1084.
36. Roussin, L., Prince, N., Perez-Pardo, P., Kraneveld, A. D., Rabot, S., & Naudon, L. (2020). Role of the gut microbiota in the pathophysiology of autism spectrum disorder: clinical and preclinical evidence. *Microorganisms*, *8*(9), 1369.
37. Santocchi, E., Guiducci, L., Prosperi, M., Calderoni, S., Gaggini, M., Apicella, F., ... & Muratori, F. (2020). Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 550593.
38. Peralta-Marzal, Lucía N., et al. "The impact of gut microbiota-derived metabolites in autism spectrum disorders." *International journal of molecular sciences* 22.18 (2021): 10052.
39. Prosperi, M., Santocchi, E., Guiducci, L., Frinzi, J., Morales, M. A., Tancredi, R., ... & Calderoni, S. (2022). Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut–Brain Link in Autism? A Systematic Review. *Nutrients*, *14*(3), 462.
40. Sivamaruthi, B. S., Suganthi, N., Kesika, P., & Chaivasut, C. (2020). The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *International journal of environmental research and public health*, *17*(8), 2647.
41. Socała, K., Doboszevska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., ... & Właż, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, *172*, 105840.
42. Srikantha, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*, *20*(9), 2115.
43. Taniya, M. A., Chung, H. J., Al Mamun, A., Alam, S., Aziz, M. A., Emon, N. U., ... & Xiao, J. (2022). Role of gut microbiome in autism spectrum disorder and its therapeutic regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 998.

44. Veselinović, A., Petrović, S., Žikić, V., Subotić, M., Jakovljević, V., Jeremić, N., & Vučić, V. (2021). Neuroinflammation in autism and supplementation based on omega-3 polyunsaturated fatty acids: a narrative review. *Medicina*, 57(9), 893.
45. Varesio, C., Grumi, S., Zanaboni, M. P., Mensi, M. M., Chiappedi, M., Pasca, L., ... & De Giorgis, V. (2021). Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients*, 13(6), 2057.
46. Wei, J., Chen, J., Fang, X., Liu, T., Yuan, Y., & Zhang, J. (2023). Protocol for the safety and efficacy of fecal microbiota transplantation liquid in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled study. *Frontiers in Microbiology*, 14.
47. Zhang, J., Zhu, G., Wan, L., Liang, Y., Liu, X., Yan, H., ... & Yang, G. (2023). Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1123658.
48. Zhou, M. S., Nasir, M., Farhat, L. C., Kook, M., Artukoglu, B. B., & Bloch, M. H. (2021). Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 60(1), 35-45.