



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y
EL MICROBIOTA INTESTINAL. EJE CEREBRO-INTESTINO.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EST. LILIANA CAROLINA LOPEZ VANEGAS

DIRECTOR: DRA. ROSA EULALIA CARRERA REYES

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y
EL MICROBIOTA INTESTINAL. EJE CEREBRO-INTESTINO.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EST. LILIANA CAROLINA LOPEZ VANEGAS

DIRECTOR: DRA. ROSA EULALIA CARRERA REYES

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

LILIANA CAROLINA LÓPEZ VANEGAS portador(a) de la cédula de ciudadanía No. 0106149669. Declaro ser el autor de la obra: "RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL MICROBIOTA INTESTINAL. EJE CEREBRO-INTESTINO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 24 de abril de 2024



Liliana Carolina López Vanegas

C.I 0106149669

UNIDAD ACADEMICA DE SALUD Y BIENESTAR

Cuenca, 24 de abril de 2024

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL MICROBIOTA INTESTINAL. EJE CEREBRO-INTESTINO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA." realizado por **LOPEZ VANEGAS LILIANA CAROLINA** con documento de identidad No. **0106149669**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

**Dra. Rosa Eulalia Carrera Reyes****DIRECTOR / TUTOR**

DEDICATORIA

Mi trabajo de tesis va dedicado a mi abuelito Leopoldo, que ha sido un pilar fundamental en mi vida, crecimiento, enseñanza, el motor esencial para poder continuar día con día en mi carrera como médico, sin él no estaría de pie enfrentando cada adversidad que se presenta en mi vida, a mi abuelita Zoila, que me ha enseñado el valor de mis estudios, la importancia de ser una gran profesional con sus enseñanzas diarias, a mis Padres, Leonel y Glenda, sin ellos no estaría en donde me encuentro ahora cumpliendo un sueño que desde niña me propuse a cumplir, me han enseñado el valor del respeto a mis superiores, compañeros y mi alrededor, la constancia, el apoyo que me han brindado día con día cuando pensaba decaer, me han levantado brindándome ánimos para poder cumplir con mi meta de ser médico, a mis hermanos Sebastián y Paul, que han sido mis compañeros en este camino, enseñándome el valor del estudio, regalándome anécdotas y la confianza, a mis primas, las que siempre han estado en los momentos más difíciles de mi vida, alentándome cuando más las he necesitado, dándome sus mejores consejos a lo largo de estos años, a mi familia en general, que han puesto su confianza en mí, que me han dado el apoyo, los ánimos y sintiéndose orgullosos de hasta donde he llegado, a mis amigos y amigas, que han sido presentes en este arduo camino de estudio y trabajo, ya que me han regalado, ánimos, sonrisas y apoyo, quienes me han sabido alentar en cada adversidad de mi vida.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecerle a Dios, a la vida, a mis abuelitos Leopoldo y Zoila, que han sido mi pilar de sabiduría, quienes me han impulsado a seguir con mi sueño de ser profesional, sintiéndose orgullosos de mis logros día con día, a mis papás Leonel y Glenda, hermanos Paúl y Sebastián, quienes a pesar de los obstáculos, me levantaban y animaban a seguir adelante, dándome los mejores consejos, ya que sin ellos no estaría aquí cumpliendo un sueño que desde niña me había planteado, a mi tutora la Dra. Eulalia Carrera, quien ha sido una fuente grande de conocimientos, siendo mi catedrática en mi carrera universitaria así como mi guía en la tesis, brindándome mucha sabiduría, apoyo, paciencia y su tiempo valioso, gracias por ser mi mentora en este camino, a mis tías y tíos, que han sabido darme apoyo y confianza, aconsejándome para poder tener una mejor visión de la vida, a mis primas y primos, en quienes he puesto mi confianza y ellos en mi para poder seguir adelante y a mis amigas y amigos que han visto mi esfuerzo día con día y han sido un impulso para nunca rendirme.

RESUMEN

Antecedentes: el Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por deficiencias en las interacciones sociales, la comunicación y la flexibilidad, conocidas como la “Triada de Wing”. También se observan comportamientos repetitivos que afectan la función cerebral. Aunque su causa no está claramente identificada, ha habido un aumento en su prevalencia y actualmente no existe un tratamiento eficaz.

Objetivo: establecer la relación entre el Trastorno del Espectro Autista y el microbiota intestinal, eje cerebro-intestino.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica mediante las siguientes bases científicas: PubMed, Scopus, Springer y Redalyc, con las siguientes palabras claves: “autismo”, “disbiosis”, “eje”, “espectro”, “intestinal”, “microbiota”, “trastorno”, adicionalmente se utilizaron los conectores “OR” y “And”, así mismo revisando que todas las publicaciones, cumplan con los criterios de selección establecidos.

Resultados: los niños con trastornos del espectro autista (TEA) enfocándonos en la microbiota intestinal eje cerebro-intestino y tienen sintomatología gastrointestinal. La gravedad de estos síntomas se relaciona con el grado de disbiosis microbiana gastrointestinal. Pero varios estudios mediante investigaciones científicas, demuestra que el uso de probióticos y el trasplante de microbiota fetal, mejora en su mayoría los síntomas en el trastorno del espectro autista, mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

Conclusión: aquellos estudios que se enfocaron en el tratamiento con probióticos y trasplante de microbiota fetal, demuestran resultados esperanzadores para el trastorno del espectro autista (TEA).

Palabras clave: autismo, disbiosis, eje, espectro, intestinal, microbiota, trastorno.

ABSTRACT

Antecedents: Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by impairments in social interactions, communication, and flexibility, known as the “Wing Triad.” Repetitive behaviors that affect brain function are also observed. Although its cause is not clearly identified, there has been an increase in its prevalence, and there is currently no effective treatment.

Objective: To establish the relationship between Autism Spectrum Disorder and the intestinal microbiota, brain-gut axis.

Methodology: A literature review was conducted using the following scientific bases: PubMed, Scopus, Springer, and Redalyc, with the following keywords: “autism,” “dysbiosis,” “axis,” “spectrum,” “intestinal,” “microbiota,” and “disorder”; additionally, the connectors “OR” and “And” were used. Finally, it was checked that all publications met the established selection criteria.

Results: Children with Autism Spectrum Disorders (ASD) —focusing on the intestinal microbiota brain-gut axis— have gastrointestinal symptoms. The severity of these symptoms is related to the degree of gastrointestinal microbial dysbiosis. However, several studies through scientific research show that the use of probiotics and fetal microbiota transplant mostly improves the symptoms of Autism Spectrum Disorder, improving the quality of life of these patients.

Conclusion: The studies that focused on treatment with probiotics and fetal microbiota transplantation demonstrate encouraging results for Autism Spectrum Disorder (ASD).

Keywords: autism, dysbiosis, axis, spectrum, intestinal, microbiota, disorder.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
ÍNDICE	9
JUSTIFICACIÓN	11
DESARROLLO	13
Definición:.....	13
RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL MICROBIOTA INTESTINAL	14
Microbiota Intestinal:	14
Microbiota intestinal en el trastorno del espectro autista, eje cerebro-intestino:	14
Efectos de disbiosis en el trastorno del espectro autista:.....	16
Beneficios y desventajas del uso de probióticos en pacientes con trastorno del espectro autista:	17
OBJETIVOS	19
Objetivo General:	19
Objetivos Específicos:.....	19
METODOLOGÍA	19
Tipo de estudio.....	19
Criterios de búsqueda.....	19
Criterios de selección	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión.....	20
Estrategia de búsqueda.....	20
Método	20
Bibliométrica.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	21
Tipo de estudio y muestra	21
Relación entre el trastorno del espectro autista y la microbiota intestinal	22
CONCLUSIONES	23
Conclusiones de artículos revisados.....	23
LIMITACIONES	26
ANEXOS.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por deficiencias en las interacciones sociales, la comunicación y la flexibilidad, conocidas como la “Triada de Wing” (1). También se observan comportamientos repetitivos que afectan la función cerebral. Aunque su causa no está claramente identificada, ha habido un aumento en su prevalencia y actualmente no existe un tratamiento eficaz (1).

El psiquiatra Leo Kanner (2) describió este trastorno en 1943 y se ha sugerido que podría tener una base hereditaria, según el Manual Diagnóstico y estadístico (DSM-5), el mismo se caracteriza por deficiencias en la comunicación, comportamientos motores y sensoriales repetitivos. Los síntomas suelen aparecer en las primeras etapas del desarrollo, alrededor de los 4 a 5 años, incluyendo síntomas físicos como son: dificultad en el contacto visual y déficits en el lenguaje (2,3).

Investigaciones que se centraron en los microorganismos intestinales, pueden influir en el comportamiento de las personas con este trastorno, por lo que se han encontrado correlaciones entre varios aspectos relacionados con el autismo en 3 áreas principales (comunicación, interacción social y comportamiento repetitivo), lo que sugiere que los factores genéticos y ambientales pueden contribuir a la incidencia del autismo, así como también se han observado que el estrés oxidativo y la respuesta neuroinflamatoria pueden desempeñar un papel importante para este trastorno (4–6).

El trastorno antes mencionado, puede estar asociado con déficits nutricionales, exposición a virus, sistema inmunológico debilitado y fallas en el desarrollo embrionario (7). La genética y los factores ambientales interactúan en la aparición de esta patología, por lo que se destaca la importancia de la prevención y el diagnóstico temprano (8).

En cuanto a la relación eje cerebro-intestino en el TEA, se realizó un ensayo controlado aleatorio que investigó el efecto de los probióticos en aspectos clínicos, bioquímicos y neurofisiológicos, por lo que el microbiota intestinal juega un papel crucial en la salud gastrointestinal y se ha observado que su desequilibrio puede estar relacionado con varias enfermedades, incluido el autismo, a lo que es un trastorno complejo con múltiples factores implicados en su desarrollo, sin embargo, la investigación continúa explorando las conexiones entre la genética, ambiente, microbiota intestinal y otros aspectos relacionados con esta patología, para mejorar la comprensión y el manejo de esta afección (9,10).

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), comprende una variedad de trastornos de neurodesarrollo, con deficiencias en la comunicación, interacción social y cognición. Aunque no existe una causa única identificada, se sugiere que factores genéticos y ambientales desempeñan un papel clave, por lo tanto, los factores genéticos, se vinculan aproximadamente al 10-20% de los casos de este trastorno, mientras que, factores ambientales como: exposición a contaminantes, pesticidas, infecciones maternas e inflamación, aumentan el riesgo, sin embargo, la disfunción inmune y la inflamación gastrointestinal, son comunes en personas con esta patología, afectando la gravedad de los síntomas (11). Investigaciones recientes, exploran el papel del microbioma intestinal, encontrando desequilibrios significativos, por lo que, aunque se desconoce si los problemas gastrointestinales y la alteración del microbioma son consecuencia o contribuyen directamente a este trastorno, se destaca también, la importancia de la microbiota intestinal, que se establece inicialmente al nacer y se ve influenciada por diversos factores, incluyendo la alimentación y las prácticas de higiene, antes de estabilizarse alrededor de los 3 años (11).

El TEA, es un trastorno de desarrollo crónico, con una aparición temprana y causas diversas, por lo que en los últimos años, ha habido un constante aumento en la prevalencia de esta patología, en parte debido a una mayor conciencia entre los profesionales de salud y la educación, la disponibilidad de diagnósticos y criterios mejorados; sin embargo, este aumento en la prevalencia también se relaciona con la reciente identificación de conexiones entre factores ambientales y este trastorno, de acuerdo a las estimaciones indican que, afecta entre el 0,6% y el 1,7% de niños y adolescentes, siendo los más afectados hasta 4 veces los hombres, lo que representa un significativo problema de salud pública (12).

JUSTIFICACIÓN

El Trastorno del espectro autista (TEA) constituyen un término amplio, que engloba varios trastornos del neurodesarrollo, previamente conocidos como un Trastorno autista, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS) y trastornos desintegrativos infantiles, en lo que consta a la prevalencia global de esta patología, se calculó en 1 de cada 160 personas en el año 2000, por lo que desde entonces se ha observado un aumento continuo en las tasas y en 2016, se identificó que el Trastorno del espectro autista afectaba (13).

Desde entonces, se ha comprobado que los niños que padecen este trastorno, tienen una probabilidad hasta cinco veces mayor de experimentar dificultades relacionadas con la alimentación, como ser selectivos con los alimentos, ya que rechazan ciertos tipos de comida por aversión a las texturas y mostrar una ingesta insuficiente, en comparación con niños con un desarrollo neurológico típico (14).

El presente trabajo se justifica desde varios puntos de vista, uno de estos es que se incentive a que la sociedad tenga más conocimientos sobre este tema, para que el factor social concientice y comprenda el Trastorno del espectro autista, brindando conocimientos acerca de la relación entre el mismo y la microbiota intestinal, ya que se debe a varias razones importantes, primero que es un trastorno complejo, que afecta a cada individuo de manera única, entender como el microbiota intestinal puede influir en la sintomatología y que proporcione valiosas respuestas. La posibilidad de que el microbiota intestinal tenga un impacto en el autismo, podría abrir nuevas perspectivas terapéuticas que podrían mejorar la calidad de vida de estos pacientes con este trastorno. Además, este enfoque podría aumentar nuestra comprensión de la interacción entre el cerebro y el intestino, con implicaciones más amplias para la salud mental. Por lo que, este interés puede brindar apoyo y validación a la comunidad que presenten este trastorno, al demostrar que, se investigan todas las posibles vías de mejora. Cabe mencionar que, aunque esta investigación está en desarrollo, su potencial para avanzar en la comprensión y el tratamiento del TEA justifica un seguimiento cuidadoso de sus avances. Este trastorno tiene importantes implicaciones sociales, como son, dar lugar a nuevos enfoques terapéuticos, que mejoren la calidad de vida de estas personas, aliviando las cargas emocionales y económicas que recaen en las familias y la sociedad en conjunto. Además, es crucial asegurar que todas las personas, sin importar su posición socioeconómica, tengan igualdad de acceso a la atención médica. Desde una perspectiva social, esta investigación, podría ayudar a reducir el estigma y la falta de comprensión que a menudo enfrentan las personas con esta patología y sus familias, promoviendo una mayor aceptación e inclusión en la sociedad, este estudio proporciona un sentido de comunidad y apoyo a aquellos que están conectados con el mismo, al saber que se están explorando todas las posibles vías para mejorar la vida de las personas con autismo, en conjunto, estos aspectos sociales desempeñan un papel fundamental en la construcción de una sociedad más inclusiva y empática. La investigación científica acerca de la relación entre el autismo y el microbiota intestinal, es esencial por diversas razones clave, como:

desentrañar las causas subyacentes de este, arrojando luz sobre sus orígenes. Además, si se verifica esta conexión, podría conducir al desarrollo de tratamientos específicos destinados a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, este enfoque también tiene un potencial más amplio, para contribuir a la investigación científica en este campo, ya que busca proporcionar una base sólida de conocimiento respaldado por evidencia, lo que resulta beneficioso, tanto para la comunidad científica, como para las personas afectadas por el trastorno antes mencionado.

DESARROLLO

Definición:

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por déficits en la comunicación, interacción social y patrones de comportamiento tanto repetitivos como restringidos, aunque factores genéticos y neurobiológicos desempeñan un papel en el fenotipo del trastorno, las funciones neurocognitivas también, son significativas en los comportamientos característicos del autismo y la función ejecutiva (FE), ha sido objeto de atención debido a su posible contribución a las deficiencias específicas en áreas como teoría de la mente, cognición social, problemas sociales y patrones de comportamiento repetitivos, así como su impacto más amplio en la calidad de vida (15).

Las funciones ejecutivas, abarcan diversos aspectos neuropsicológicos de alto nivel, incluyendo la planificación de objetivos, el razonamiento abstracto, la toma de decisiones y la regulación social, por lo que se considera generalmente que, las dificultades en las funciones ejecutivas, desempeñan un papel importante en pacientes con este trastorno, lo que, se describe como una falta de coordinación regional e integración de los procesos ejecutivos prefrontales con otros circuitos sociales y emocionales; sin embargo en individuos con esta patología, se han identificado anomalías en el volumen y grosor cortical en áreas como la región frontal y otras regiones cerebrales, lo cual, también se ha observado una conectividad anómala en las redes cerebrales funcionales que afecta a las funciones ejecutivas que es influenciado por diversos aspectos (15).

Los niños con TEA, suelen presentar una variedad de conductas que impactan en su capacidad para llevar a cabo tareas cotidianas, rutinas, hábitos y formas inflexibles de juego. Además de manifestar conductas sensorio-motoras como balancearse y girar excesivamente, manifiestan intereses personales intensos, sensibilidad a ciertos alimentos o prendas de vestir y una fuerte vinculación a objetos específicos y estos comportamientos

pueden afectar negativamente las habilidades funcionales del niño, incluyendo su autonomía, interacciones sociales, participación en actividades y en última instancia, su salud en general (16).

RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota Intestinal:

Aproximadamente 100 billones de células, con una masa total de 1 a 2kg, componen un ecosistema interno dinámico que incluye bacterias, hongos, protozoos, arqueas y virus, formando lo que se conoce como la microbiota o microbioma humanos, por lo que, el microbioma resulta de las interacciones entre el huésped y estos ocupantes microbianos (17). El tracto gastrointestinal es el órgano más densamente poblado del cuerpo humano, albergando a más de 1000 especies diferentes; a pesar de su complejidad, solo cuatro grupos principales dominan este microbioma intestinal: Firmicutes y Bacteroidetes constituyen aproximadamente el 90% de la población, mientras que Actinobacteria y Proteobacteria, representan entre el 1 y el 5%, por lo que, cuando se produce un desequilibrio en esta proporción, se denomina disbiosis y la colonización de la microbiota comienza después del nacimiento y generalmente se mantiene relativamente estable a lo largo de la vida, aunque puede ser influenciada por factores como la dieta, el uso de antibióticos, infecciones, contaminación y otros factores ambientales (17). La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la digestión de los alimentos y la obtención de energía y los microorganismos comensales protegen contra la invasión de estos patógenos, contribuyen a la fermentación de fibras no digeribles y sintetizan vitaminas como el ácido fólico, la vitamina K y vitamina B12; por lo que, los metabolitos producidos por estas bacterias son utilizados por el huésped y participan en el metabolismo de diversos compuestos, incluyendo carbohidratos y lípidos (17).

Microbiota intestinal en el trastorno del espectro autista, eje cerebro-intestino:

Además de los factores genéticos, se han identificado elementos ambientales que aumentan el riesgo de Trastorno del Espectro Autista (TEA), estos elementos incluyen la exposición a la contaminación del aire, pesticidas, infecciones maternas, factores dietéticos, diabetes en la madre, estrés, medicamentos, infecciones, condiciones inflamatorias y el uso de antibióticos durante el embarazo; sin embargo, se han propuesto factores dietéticos como el folato materno en el período prenatal y perinatal, así como el nivel de hierro y la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), como posibles

factores de riesgo que, cuando existe carencia de los mismos, están vinculados al TEA (18). Entre las condiciones médicas relacionadas con este trastorno, se incluyen la restricción de alimentos, conductas alimentarias difíciles y trastornos gastrointestinales, por lo que, los niños con autismo suelen ser comedores selectivos y presentan aversiones a colores, texturas, olores y características específicas de alimentos, lo que puede afectar la calidad de su dieta, llevar a deficiencias nutricionales y alterar su microbiota intestinal; sin embargo, la mayoría de los pacientes con esta patología, que tienen trastornos gastrointestinales, pueden estar influenciados por sus hábitos alimenticios, lo que puede agravar los síntomas del mismo y la disfunción inmune e inflamación gastrointestinal son comunes en estos pacientes y contribuyen a la gravedad de los comportamientos asociados con el trastorno (18). Se ha observado que muchos niños con TEA, presentan anomalías en la fisiología gastrointestinal, como un aumento de la permeabilidad intestinal, cambios en la microbiota e infección intestinal por *Clostridium Difficile* productor del cresol, por lo que, en investigaciones recientes han destacado la estrecha relación entre las funciones intestinales y cerebrales, conocida como el “eje intestino-cerebro”, que involucra vías neuronales, hormonales, inmunitarias y metabólicas; sin embargo, se ha sugerido que las citoquinas asociadas con el autismo, debido a la inflamación en el tracto gastrointestinal, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y desencadenar una respuesta inmunitaria en el cerebro, influyendo en el comportamiento (18).

El ecosistema intestinal humano, es un sistema complejo y diverso, compuesto por una variedad de microorganismos que incluyen más de mil especies diferentes y que poseen una cantidad de genes que, supera en 100 veces al número de genes presentes en el genoma humano, lo que predomina en sí, en el intestino, ya que, alberga bacterias anaeróbicas estrictas, aunque también pueden encontrarse protozoos, hongos, arqueas y virus (19). La colonización microbiana del intestino, tiene su inicio durante el proceso de nacimiento y la forma en que se produce el parto (vaginal o por cesárea) y la edad gestacional en el momento del nacimiento (prematuro o a término) pueden influir significativamente en el desarrollo postnatal y en la maduración de los sistemas endocrino, inmunológico y nervioso; sin embargo, investigaciones recientes sugieren que, las alteraciones en la microbiota intestinal en las primeras etapas de la vida, pueden tener repercusiones en el desarrollo emocional y cognitivo en etapas posteriores; por lo cual, la

diversidad de la microbiota intestinal se considera esencial para la adquisición exitosa de habilidades conductuales y para el adecuado desarrollo del cerebro (19).

Como resultado, la importancia del eje intestino-cerebro en el contexto del TEA se vuelve cada vez más evidente y, recientemente, el enfoque científico se ha centrado en investigar la posible contribución de la composición de la microbiota intestinal, como un factor coadyuvante en el desarrollo del trastorno antes mencionado (20). Esto se debe a la comunicación de doble vía que se ha establecido entre el intestino y el cerebro, conocida como el “eje intestino-cerebro”; este, para orientar las políticas públicas, crear conciencia y definir los objetivos de investigación, es esencial disponer de una evaluación global de la investigación relacionada con la microbiota intestinal en este trastorno (20).

Los mecanismos involucrados en la transmisión de señales son intrincados y aún no se han comprendido completamente, entonces, estos mecanismos abarcan una variedad de vías, que incluyen las neurales, endocrinas, inmunitarias y metabólicas (21). En investigaciones preclínicas, se han señalado el nervio vago como una vía esencial para la comunicación neuronal entre los microorganismos presentes en el intestino y los efectos conductuales mediados centralmente y esto se ha demostrado al observar cómo la eliminación de los nervios centrales afecta estos procesos (21).

Revisiones científicas recientes sugieren que las neurotoxinas metálicas, desempeñan un papel relevante en el TEA, al interactuar con neurotransmisores, por lo que, destacan especialmente el aluminio (Al) y el mercurio (Hg), como elementos neurotóxicos predominantes, en cuanto a los resultados de investigaciones experimentales, indican que estas sustancias químicas neurotóxicas, pueden atravesar la barrera hematoencefálica (22). La exposición de mujeres en edad fértil a estas sustancias químicas neurotóxicas, se asocia con un mayor riesgo de presentar esta patología, además, se ha demostrado que la exposición a estas sustancias químicas, provoca alteraciones en los sistemas de receptores neurales relacionados con el mismo, por lo que, resulta interesante notar que se ha encontrado una conexión entre la contaminación del aire y este trastorno (22).

Efectos de disbiosis en el trastorno del espectro autista:

La microbiota intestinal y su microbioma (genoma de la microbiota), desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la salud, actuando como reguladores esenciales de diversas funciones del cuerpo humano, incluyendo la relación conocida como el eje cerebro-intestino, que influye en el desarrollo y la fisiología del cerebro, sin embargo,

cuando se produce una disbiosis en la microbiota, se generan cambios tanto cuantitativos como cualitativos, que pueden afectar su composición y diversidad, lo que a su vez incide en la producción de neuroreceptores y en los niveles de metabolitos y hormonas; por consiguiente, los expertos han evaluado la posibilidad de que estos cambios tengan un papel patogénico en la aparición de trastornos neuropsiquiátricos (23).

Las toxinas generadas por la microbiota temporal y patógena, pueden ingresar al sistema nervioso a través del torrente sanguíneo de manera sencilla, además, las deficiencias enzimáticas que dificultan la adecuada descomposición de las proteínas presentes en el trigo y la leche, pueden provocar alergias e intolerancias, manifestándose con síntomas similares a los efectos de los opiáceos, lo que contribuye a los cambios en el comportamiento previamente mencionados, hasta el momento, no existe un tratamiento específico para abordar estos trastornos; sin embargo, diversos estudios han señalado mejoras al adoptar una dieta que excluye: gluten, caseína, aditivos y colorantes, además de la aplicación de terapias biológicas que involucran la administración de vitaminas, suplementos y probióticos (24).

Los niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) a menudo presentan la denominada disbiosis en su microbiota intestinal, así como una mayor vulnerabilidad a problemas en el sistema inmunológico y un aumento en la permeabilidad intestinal, en comparación con la población en general y la caracterización de los perfiles microbianos, no solo permitirá la identificación de cuáles microorganismos están desequilibrados en el autismo, sino que también contribuirá a la comprensión de la influencia del microbioma en dicho trastorno, por lo que, en este trastorno, se observan cambios genéticos significativos, incluyendo más de 1000 mutaciones de un solo nucleótido (mutaciones puntuales), relacionadas con esta afección y hasta ahora, no se comprende completamente la relación precisa entre la genética del individuo y el desequilibrio microbiano (25).

Beneficios y desventajas del uso de probióticos en pacientes con trastorno del espectro autista:

Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades apropiadas, proporcionan beneficios para la salud del organismo hospedero; aunque las manifestaciones emocionales en estos pacientes son limitadas, algunos estudios indican mejoras significativas en la gravedad del TEA al utilizar cepas específicas de probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* y

Bifidobacterium longum; sin embargo, un estudio que empleó *Lactobacillus plantarum* como probiótico, junto con celulosa microcristalina, evidenció mejoras en los síntomas emocionales y conductuales después de la intervención probiótica (26).

La investigación sobre los efectos de los probióticos en los síntomas gastrointestinales asociados al TEA es limitada, aunque los datos disponibles sugieren mejoras en síntomas como: estreñimiento, consistencia de las heces, flatulencia y dolor abdominal; por lo que, estos síntomas gastrointestinales mostraron una fuerte correlación con las mejoras observadas en la gravedad del autismo tras el tratamiento con probióticos (27).

Los probióticos incrementan la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), promueven la producción de moco en el colon, mejoran la tolerancia inmunológica a los alimentos y reducen la capacidad infecciosa de las bacterias perjudiciales. Su aplicación se ha extendido para la prevención y tratamiento de enfermedades intestinales (28).

Una categoría novedosa de probióticos, denominada como psicobióticos, se define como un organismo vivo que, cuando se consume en cantidades apropiadas, genera beneficios para la salud en individuos afectados por trastornos psiquiátricos; dado que, el TEA es un trastorno de desarrollo neurológico con una diversidad de síntomas, y considerando la implicación de factores genéticos y ambientales en su origen, intervenciones y estudios de mayor duración pueden proporcionar una comprensión más completa de los efectos y además, a diferencia de los medicamentos, los probióticos tienen la capacidad de colonizar el intestino, lo que sugiere la posibilidad de un impacto beneficioso sostenido (29).

De acuerdo a las desventajas del uso de los probióticos, es la aparición o intensificación de síntomas, principalmente de naturaleza gastrointestinal; sin embargo, ninguno de estos síntomas tuvo implicaciones clínicas significativas, como diarrea, calambres abdominales, distensión abdominal y flatulencias, considerando los efectos negativos de los probióticos, resaltados en esta revisión, se observó que algunos pacientes experimentaron: estreñimiento y erupciones cutáneas, con menor frecuencia, se manifestaron síntomas como: pérdida de peso, edema, enuresis y disminución del apetito (30).

OBJETIVOS

Objetivo General:

Establecer la relación entre el Trastorno del Espectro Autista y el microbiota intestinal, eje cerebro-intestino.

Objetivos Específicos:

- 1) Argumentar, mediante discusión científica, la relación entre el Trastorno del Espectro Autista y el microbiota intestinal, eje cerebro-intestino.
- 2) Reseñar, con ayuda de discusión literaria, los efectos de disbiosis en el Trastorno del Espectro Autista.
- 3) Determinar, por medio de discusión con artículos científicos, los beneficios y desventajas del uso de probióticos en pacientes con Trastorno del Espectro Autista.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Este estudio es una revisión bibliográfica tipo narrativa, en donde se realizó la selección de artículos científicos con los que se pretenderá resolver varias interrogantes presentadas para esta investigación, sobre la detección, prevención y tratamiento del Trastorno del espectro autista y microbiota intestinal, eje cerebro-intestino.

Criterios de búsqueda

Los buscadores utilizados en esta investigación fueron: PubMed, Scopus, Springer y Redalyc, con las siguientes palabras clave: “autismo”, “disbiosis”, “eje”, “espectro”, “intestinal”, “microbiota”, “trastorno”. También se utilizaron los siguientes conectores como son: “OR” y “And”.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Se incluyeron artículos científicos publicados en los últimos 5 años (2018-2023) en revistas científicas.
- Ensayos y casos clínicos indexados.
- Publicaciones en idiomas en inglés y español.
- Estudios con metodología de tipo cuantitativa.
- Estudios descriptivos.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron artículos como son investigaciones de pregrado, carta de editor, artículos que no sean parte del limitador de años y revistas científicas no indexadas.
- Casos clínicos.
- Estudios con metodologías cualitativas.
- Estudios con metodología poco precisa y clara.

Estrategia de búsqueda

El presente trabajo, es una revisión bibliográfica en donde se utilizaron cuatro bases científicas; PubMed, Scopus, Springer y Redalyc. Se realizarán la selección de varios artículos científicos enfocados en pacientes que presenten el Trastorno del espectro autista en la infancia, relacionada con el microbiota intestinal, eje cerebro-intestino.

Método

Para esta investigación se utilizó la metodología prisma exclusivamente para la jerarquización y organización de los artículos a analizar, enfocándonos en la etiología, detección, prevención y tratamiento, para así poder determinar, qué estudios científicos son adecuados y coherentes para esta investigación y descartar aquellos artículos que no sean óptimos o no cumplan con los requisitos planteados.

Bibliométrica

Se toma en cuenta la métrica de Scimago Journal Rank

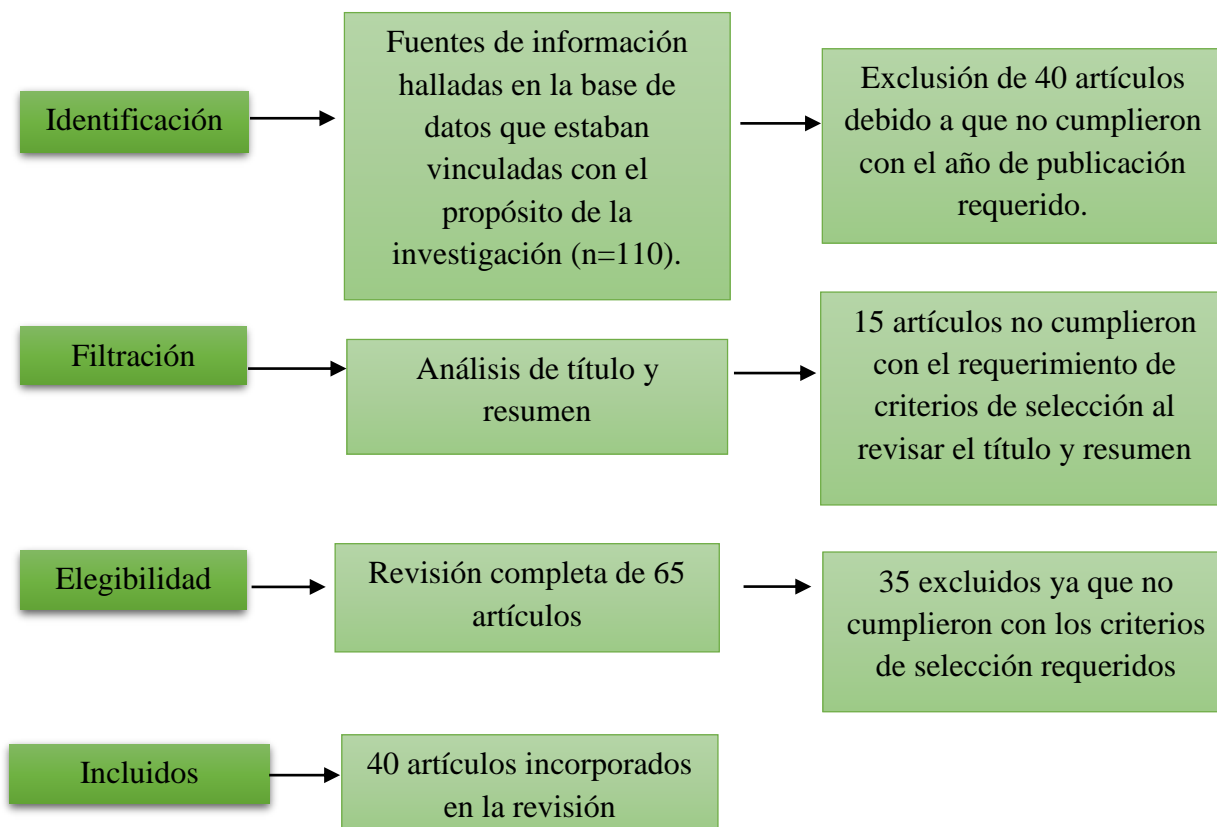
Tabla N1. Cuadro de número de cuartil y cantidad de revistas

CUARTIL	CANTIDAD DE REVISTAS
Q1	32
Q2	6
Q3	1
Q4	1

Fuente: Autor propio

RESULTADOS

Gráfico 1. Diagrama de selección de artículos.



Fuente: Autor propio

Después de realizar la búsqueda de artículos, se eligieron 110; sin embargo, 40 de ellos fueron descartados por no cumplir con la restricción de tiempo. De los restantes, 15 no cumplieron los criterios de selección al revisar título y resumen, mientras que los 65 artículos restantes fueron examinados en su totalidad y de estos se incluyeron 40 en la revisión bibliográfica.

DISCUSIÓN

Tipo de estudio y muestra

En los documentos examinados, se utilizaron los siguientes enfoques metodológicos como son: ensayo doble ciego aleatorio, comparación aleatoria, ensayo controlado aleatorio, así como diseños prospectivos y retrospectivos.

Relación entre el trastorno del espectro autista y la microbiota intestinal

Kang et al., (31) resalta la seguridad y eficacia a largo plazo de la Terapia de Transferencia Microbiana (MTT), mientras que Santocchi et al., (32) se centra en la relación entre síntomas gastrointestinales y la gravedad del autismo, especialmente con la suplementación de probióticos, por lo que, se menciona la necesidad de ensayos doble ciego controlados con placebo en el estudio de Kang et al., (31) mientras que Santocchi et al., (32) hace relación entre la gravedad del autismo y la disfunción gastrointestinal, destacando la relevancia de la suplementación dietética con probióticos. En general, ambos estudios resaltan la importancia de abordar la salud gastrointestinal en niños con TEA, pero a través de enfoques diferentes.

Sivamaruthi et al., (33) se centra en la inflamación intestinal y la disbiosis, mientras que Sanctuary et al., (34) se enfoca en la administración de suplementos probióticos y calostros, por lo que, el primero (33) destaca la conexión entre la inflamación gastrointestinal y los comportamientos atípicos en niños con autismo, mientras que el segundo (34) se centra en la tolerabilidad y seguridad de los suplementos en esta población. Los dos estudios reconocen la necesidad de investigaciones adicionales, ya sea para comprender mejor la conexión entre la inflamación intestinal y los síntomas conductuales o para guiar sobre la seguridad y tolerabilidad de los suplementos en niños con TEA y síntomas gastrointestinales.

Umbrello et al., (35) investiga los efectos de los probióticos en síntomas conductuales, obteniendo resultados concretos sobre las mejoras de las conductas antisociales y problemas de comunicación en niños con autismo que recibieron el probiótico, mientras que Davoli et al., (36) se enfoca en la microglía y sus cambios durante el desarrollo y la posible influencia de las alteraciones en la función microglial durante las etapas pre o perinatales en patrones neuronales y comportamentales a lo largo de la vida, estos estudios ofrecen perspectivas valiosas para la comprensión y abordaje del TEA, uno desde una intervención específica y el otro desde la exploración de procesos de desarrollo a nivel celular.

Settanni et al., (37) se centra en la influencia de citocinas maternas prenatales en el desarrollo del TEA, mientras que Li et al., (38) aborda los síntomas gastrointestinales en niños con este trastorno mediante el Trasplante de Microbiota Fecal (FMT). Ambos estudios utilizan metodologías diferentes, siendo Settanni et al., (37) más observacional

y centrado en citocinas maternas, mientras que Li et al., (38) implementa un ensayo clínico con FMT para abordar síntomas gastrointestinales. Ambos estudios presentan resultados significativos en sus áreas de enfoque, destacando asociaciones entre citocinas maternas y autismo en el primer caso y mejoras en síntomas gastrointestinales con FMT en el segundo.

Saeed et al., (39) se centra en los efectos del modo de parto y la alimentación temprana en el microbioma y el sistema inmunológico, mientras que Góralczyk-Bińkowska et al., (40) aborda la relación entre síntomas gastrointestinales en niños con TEA, disbiosis y cambios en metabolitos. Por lo que, los dos estudios proporcionan resultados valiosos, destacando la influencia del microbioma en la salud infantil y subrayando la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente las complejidades de estas relaciones en el contexto de este trastorno.

CONCLUSIONES

Conclusiones de artículos revisados

- En conclusión, el estudio de Kang et al., (31) los 18 participantes con TEA, fueron reevaluados dos años después de finalizar el tratamiento con MTT, mostrando mejoras significativas en síntomas gastrointestinales y conductuales en comparación con las mediciones iniciales. Los beneficios gastrointestinales persistieron en su mayoría hasta el final del tratamiento y se observó una mejora significativa en los síntomas del autismo. Los cambios en la microbiota intestinal, incluyendo diversidad y abundancia de bifidobacterias y prevotella, se mantuvieron durante los dos años. Estas observaciones respaldan la idea de que la MTT intensiva es una terapia prometedora para niños con autismo y problemas gastrointestinales.
- Consecuentemente, Santocchi et al., (32) explica el resultado de este proyecto tiene el potencial de ofrecer una caracterización integral y variada del TEA, explorando la conexión entre la inflamación intestinal y la exposición a sustancias tóxicas en el entorno, esto podría brindar evidencia más sólida sobre el impacto del tratamiento con probióticos en la función gastrointestinal, así como en los aspectos conductuales y neurofisiológicos.
- En el caso de Sivamaruthi et al., (33) existen pruebas que respaldan la alteración en la composición microbiana intestinal en niños con TEA, sin embargo, el perfil

distintivo del microbioma aún no se ha caracterizado completamente debido a la heterogeneidad de los pacientes. Los trastornos gastrointestinales, como la disfunción intestinal y la inflamación del tracto gastrointestinal, son más comunes en casos severos del trastorno. Los resultados de varios estudios recientes indican que las modificaciones en la microbiota intestinal pueden tener efectos positivos en los síntomas del autismo. Además, se ha demostrado el impacto beneficioso de la suplementación con probióticos, ya que podrían utilizarse como agentes terapéuticos complementarios potentes para los trastornos del desarrollo neurológico, como es el trastorno antes mencionado.

- En otros lineamientos Sanctuary et al., (34) concluye que, los niños que tienen TEA y presentan síntomas gastrointestinales, suelen enfrentar problemas de disfunción inmune intestinal y desequilibrio en la flora bacteriana. Se observa que el calostro, ya sea administrado de manera independiente o en combinación con el probiótico B.infantil, es bien tolerado por estos niños como tratamiento. Es relevante destacar que algunos de estos niños experimentaron mejoras en los síntomas gastrointestinales crónicos que no respondían a otras intervenciones comunes.
- En el caso de Umbrello et al., (35) la mayoría de los estudios sobre este tema han explorado los mecanismos del eje microbiota eje cerebro – intestino y se han obtenido resultados prometedores, especialmente en niños con TEA. Una investigación más detallada sobre la efectividad de los probióticos para modular estas conexiones contribuirá a esclarecer la etiopatogenia del autismo y posiblemente de otras enfermedades neurológicas, identificando nuevos objetivos para intervenciones.
- Según el artículo de Davoli et al., (36) se concluye que, se presentaron pruebas recientes que sugieren la implicación de la microglía en el desarrollo del autismo. Además, se discutió como los factores de riesgo ambientales, especialmente la disbiosis intestinal, podrían afectar las funciones inmunológicas y neurológicas de la microglía, generando cambios duraderos en el cerebro. También resaltamos como las alteraciones en la microbiota intestinal durante los periodos prenatal y neonatal, causadas por antibióticos, cambios en la dieta o infecciones, podrían comprometer la función de la microglía, perturbando la función cerebral y aumentando el riesgo de TEA.

- Por otro lado Settanni et al., (37) concluye en este artículo se concluye que, en el ámbito del TEA, se han examinado diversas estrategias para abordar los problemas gastrointestinales mediante la modulación de la microbiota intestinal, se ha considerado la administración de antimicrobianos orales como una opción prometedora, aunque se necesitan pruebas sólidas. Diferentes investigadores han evaluado los efectos de administrar cepas específicas de probióticos, ya sea individualmente o en combinación, como bifidobacterias y lactobacilos, con o sin probióticos, con el propósito de mejorar la función gastrointestinal y el comportamiento, así como reducir la disbiosis. No obstante, los estudios presentan limitaciones, ya que la mayoría son abiertos, carecen de homogeneidad en varias variables (regímenes de tratamiento, hábitos dietéticos, tipos de cepas probióticos y sus dosificaciones) y poseen tamaños de muestra reducidos y diversas escalas para evaluar las manifestaciones gastrointestinales.
- Se concluye con Li et al., (38) en este artículo, que esta investigación evidenció que el FMT fue bien recibido y efectivo en aliviar los síntomas gastrointestinales y las conductas autistas en niños con TEA. El FMT dio lugar a la formación de una microbiota notablemente distinta en comparación con la previa al tratamiento, siendo mucho más semejante a la de un donante sano y a la de niños con desarrollo típico.
- En el caso Saeed et al., (39) determina que, la composición microbiana tiene un papel fundamental en la formación del sistema inmunológico, influyendo en el desarrollo físico y mental de los niños. La alteración del equilibrio microbiano, conocida como disbiosis intestinal, puede ser un factor patógeno en diversos trastornos infantiles tanto dentro como fuera del tracto gastrointestinal. Se ha sugerido que los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de estos trastornos, pero se requieren más investigaciones para validar su eficacia. Además, es esencial determinar el probiótico adecuado para cada enfermedad, establecer la dosis óptima y garantizar su seguridad.
- Finalmente se concluye con Goralczyk-Bińkowska et al., (40) que este artículo, en la cual se explora la interacción bidireccional entre el intestino y el cerebro a través del eje microbioma-intestino-cerebro. Dado que se observan alteraciones en la microbiota intestinal de individuos con TEA y considerando que la disbiosis intestinal está vinculada al desarrollo de inflamación, un factor relacionado con la

aparición y progresión de los síntomas de la patología, se requiere una investigación más extensa sobre las especies bacterianas en cohortes más amplias de pacientes con este trastorno. Esto incluiría la evaluación de los efectos de los medicamentos y los patrones alimentarios. En consecuencia, profundizar en la comprensión de la conexión intestino-microbiota-cerebro y las vías implicadas resulta esencial para desarrollar estrategias preventivas o nuevos enfoques terapéuticos contra el trastorno del espectro autista (TEA).

LIMITACIONES

La restricción presupuestaria, impide acceder a bases de datos extensas como es SCOPUS, lo cual limita la posibilidad de obtener artículos estadísticamente significativos y altamente destacados.

ANEXOS

Tabla 2. Resultados de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados
Kang DW. et al. (31)	2019	Ensayo clínico controlado	18	Los cambios en la microbiota intestinal, incluyendo diversidad y abundancia de bifidobacterias y prevotella, se mantuvieron durante los dos años. Estas observaciones respaldan la idea de que la MTT intensiva es una terapia prometedora para

				niños con TEA y problemas gastrointestinales.
Santocchi E. et al. (34)	2016	Estudio doble ciego	85	Caracterización integral y variada del TEA, explorando la conexión entre la inflamación intestinal y la exposición a sustancias tóxicas en el entorno, esto podría brindar evidencia más sólida sobre el impacto del tratamiento con probióticos en la función gastrointestinal.
Sivamaruthi BS. et al. (33)	2020	Estudio transversal		El impacto beneficioso de la suplementación con probióticos, ya que podrían utilizarse como agentes terapéuticos complementarios potentes para los trastornos del

				desarrollo neurológico, como el TEA.
Sanctuary MR. et al. (34)	2019	Estudio doble ciego, cruzado	11	Se observa que el calostro, ya sea administrado de manera independiente o en combinación con el probiótico B.infantil, es bien tolerado por estos niños como tratamiento.
Umbrello G. et al. (35)	2016	Ensayo clínico aleatorizado	249	La efectividad de los probióticos para modular estas conexiones contribuirá a esclarecer la etiopatogenia del TEA y posiblemente de otras enfermedades neurológicas, identificando nuevos objetivos para intervenciones.

Davoli M. et al. (36)	2021	Estudio transversal		Las alteraciones en la microbiota intestinal durante los periodos prenatal y neonatal, causadas por antibióticos, cambios en la dieta o infecciones, podrían comprometer la función de la microglía, perturbando la función cerebral y aumentando el riesgo de TEA.
Settanni CR. et al. (37)	2021	Estudio transversal		Se han examinado diversas estrategias para abordar los problemas gastrointestinales mediante la modulación de la microbiota intestinal, se ha considerado la administración de antimicrobianos

				<p>orales como una opción prometedora, aunque se necesitan pruebas sólidas.</p>
Li N. et al. (38)	2021	Ensayo clínico	40	<p>El FMT dio lugar a la formación de una microbiota notablemente distinta en comparación con la previa al tratamiento, siendo mucho más semejante a la de un donante sano y a la de niños con desarrollo típico.</p>
Saeed NK. et al. (39)	2022	Estudio transversal		<p>La alteración del equilibrio microbiano, conocida como disbiosis intestinal, puede ser un factor patógeno en diversos trastornos infantiles tanto dentro como</p>

				fuera del tracto gastrointestinal. Se ha sugerido que los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de estos trastornos.
Goralczyk-Bińkowska A. et al. (40)	2022	Ensayo clínico	40	Se observó alteraciones en la microbiota intestinal de individuos con TEA y considerando que la disbiosis intestinal está vinculada al desarrollo de inflamación, un factor relacionado con la aparición y progresión de los síntomas del TEA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, Chen B, Zhang GQ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacol Res.* 2020;157:104784. **Q1**
2. Oakley B, Loth E, Murphy DG. Autism and mood disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2021;33(3):280-99. **Q2**
3. Takumi T, Tamada K, Hatanaka F, Nakai N, Bolton PF. Behavioral neuroscience of autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;110:60-76. **Q1**
4. Mangiola F. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):361. **Q1**
5. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(3):525-35. **Q2**
6. Hu T, Dong Y, He C, Zhao M, He Q. The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). Abo-el-Sooud K, editor. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1-13. **Q1**
7. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola G, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019;11(3):521. **Q1**
8. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2115. **Q1**
9. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord.* 2021;51(12):4321-32. **Q1**
10. Baygin M, Dogan S, Tuncer T, Datta Barua P, Faust O, Arunkumar N, et al. Automated ASD detection using hybrid deep lightweight features extracted from EEG signals. *Comput Biol Med.* 2021;134:104548. **Q1**
11. Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):81. **Q1**

12. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(3):792. **Q1**
13. Lasheras I, Seral P, Latorre E, Barroso E, Gracia-García P, Santabárbara J. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders. *Asian J Psychiatry*. 2020;47:101874. **Q1**
14. Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(3):501-13. **Q1**
15. Demetriou EA, Lampit A, Quintana DS, Naismith SL, Song YJC, Pye JE, et al. Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1198-204. **Q1**
16. Kashefimehr B, Kayihan H, Huri M. The Effect of Sensory Integration Therapy on Occupational Performance in Children With Autism. *OTJR Occup Particip Health*. 2018;38(2):75-83. **Q1**
17. Kushak RI, Sengupta A, Winter HS. Interactions between the intestinal microbiota and epigenome in individuals with autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(3):296-304. **Q1**
18. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2019;11(11):2812. **Q1**
19. Jendraszak M, Gałęcka M, Kotwicka M, Regdos A, Pazgrat-Patan M, Andrusiewicz M. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep*. 2021;11(1):24274. **Q1**
20. Zyoud SH, Shakhshir M, Abushanab AS, Koni A, Shahwan M, Jairoun AA, et al. Gut microbiota and autism spectrum disorders: where do we stand? *Gut Pathog*. 2023;15(1):50. **Q1**
21. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. marzo de 2017;46(1):77-89. **Q1**

22. Al-Dewik NI. Risk factors diagnosis prognosis and treatment of autism. *Front Biosci.* 2020;25(9):1682-717. **Q2**
23. Guillot CC. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Rev Cuba Pediatría.* **Q4**
24. Kałużna-Czaplińska J, Socha E, Rynkowski J. B vitamin supplementation reduces excretion of urinary dicarboxylic acids in autistic children. *Nutr Res.* 2011;31(7):497-502. **Q2**
25. Alamoudi MU, Hosie S, Shindler AE, Wood JL, Franks AE, Hill-Yardin EL. Comparing the Gut Microbiome in Autism and Preclinical Models: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:905841. **Q1**
26. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Kung JY, Tun HM, Wine E, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Res.* 2021;14(9):1820-36. **Q1**
27. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2020;13(3):150-64. **Q1**
28. Herrera Mejía J, Ramos-Jiménez A, Jiménez Vega F, Campos Vega R, González Córdova AF, Wall-Medrano A. Functional feeding to alleviate gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorders: A systematic review. *Nutr Hosp .* 2022; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03898/show> **Q3**
29. Liu, Liong, Chung, Huang, Peng, Cheng, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11(4):820. **Q1**
30. Barbosa RSD, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutr Rev.* 2020;78(6):437-50. **Q1**
31. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019;9(1):5821. **Q1**

32. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):183. **Q1**
33. Sivamaruthi BS, Suganthy N, Kesika P, Chaiyasut C. The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2647. **Q2**
34. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. Van Wouwe JP, editor. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0210064. **Q1**
35. Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *J Transl Med*. 2016;14(1):298. **Q1**
36. Davoli-Ferreira M, Thomson CA, McCoy KD. Microbiota and Microglia Interactions in ASD. *Front Immunol*. 2021;12:676255. **Q1**
37. Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(6):599-622. **Q2**
38. Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759435. **Q1**
39. Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1875-901. **Q1**
40. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11245. **Q1**

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

LILIANA CAROLINA LÓPEZ VANEGAS portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106149669. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL MICROBIOTA INTESTINAL. EJE CEREBRO-INTESTINO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA." de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 24 de abril de 2024



Liliana Carolina López Vanegas

C.I 0106149669