



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2018-2019

MICROBIOTA INTESTINAL Y/O PROBLEMAS GASTROINTESTINALES RELACIONADOS CON EL TRASTORNO AUTISTA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Estudiante: Paula Gallego Vicente

Tutelado por: Lucía Pérez Gallardo

Soria, 28 mayo 2019

RESUMEN

Introducción. El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que afecta la interacción social y la comunicación. Los niños que padecen este trastorno muestran patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. La microbiota intestinal en un individuo evoluciona desde el nacimiento y está afectada por la dieta, el ambiente y los antibióticos. El intestino y el cerebro están estrechamente relacionados y se puede considerar que los problemas intestinales se relacionan con el desarrollo del cerebro.

Objetivo. Analizar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y/o los trastornos gastrointestinales y el comportamiento autista para saber cómo intervenir desde enfermería.

Metodología. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando los motores de búsqueda Web of Science (WoS) y Google Académico, además del sistema abierto de información Dialnet.

Resultados. Del análisis de los 16 artículos seleccionados se ha visto que los trastornos gastrointestinales más frecuentes en niños autistas son dolor abdominal, diarrea y estreñimiento, y la microbiota intestinal de estos niños difiere de la de los niños neurotípicos, así como la cantidad de varios metabolitos, como isopropanol, p-cresol y los ácidos propiónico, aspártico y cáprico ácido bórico y γ -aminobutírico en las heces.

Conclusiones. Los trastornos gastrointestinales pueden disminuir con el uso de prebióticos, probióticos y una dieta libre de gluten y caseína, lo que puede tener un efecto favorable en el comportamiento de los niños autistas. El profesional de enfermería debe actualizar constantemente sus conocimientos, para poder ayudar de forma holística al niño diagnosticado de autismo.

Palabras clave. Autismo, disbiosis, enfermería, trastornos gastrointestinales

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Trastorno autista	1
1.1.1. Prevalencia	1
1.2. Microbiota intestinal en el niño	2
1.2.1. Factores que condicionan la diversidad de la microbiota	2
1.2.2. Funciones de la microbiota intestinal	3
1.2.3. Eje cerebro-intestino-microbiota.....	4
1.2.4. Disbiosis y trastornos intestinales asociados al autismo.....	5
1.2.5. Tratamiento	5
2. JUSTIFICACIÓN.....	6
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
5.1. Alteraciones gastrointestinales asociadas al autismo y su microbiota	8
5.2. Efecto de los tratamientos utilizados para tratar los trastornos intestinales en niños con TEA	11
5.3. Pautas dietéticas para la mejora de los trastornos gastrointestinales y de comportamiento en pacientes con autismo	12
6. CONCLUSIONES	15
7. BIBLIOGRAFÍA	16
8. ANEXOS	I
Anexo I: Criterios para el diagnóstico de Trastorno Autista según el DSM-IV (1)	I
Anexo II: Criterios para el diagnóstico de Trastorno Autista según el DSM-V (1)	II
Anexo III: Resumen de los artículos revisados	IV

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Palabras clave utilizadas en las búsquedas bibliográficas.....7

Tabla 2. Estrategia de búsqueda y número de artículos seleccionados.....8

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACGC: ácidos grasos de cadena corta

B-GOS®: Complejo trans-galactooligosacáridos único

DSM: Manual de diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

FDA: Agencia Federal del Medicamento

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GI: Gastrointestinal

NT: Neurotransmisor

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SNC: Sistema nervioso central

TDI: Trastorno desintegrativo de la infancia

TEA: Trastornos del Espectro Autista

TGD: Trastornos generalizados del desarrollo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastorno autista

Leo Kanner en 1943 fue el primer psiquiatra en hablar sobre el autismo después de observar a un grupo de 11 niños con comportamientos sociales diferentes. Sin embargo no fue hasta 1980 cuando el término autismo se incluyó en la 3ª edición del Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III), editado por la Asociación Americana de Psiquiatría y se añadió a los trastornos generalizados del desarrollo (TGD).

Tras varios años en los que se diagnosticó de autismo erróneamente a varios niños con limitaciones intelectuales, se vio la necesidad de mejorar los criterios diagnósticos de dicho trastorno. En el DSM-IV de 1994 se definió el trastorno autista como un trastorno de la interacción social recíproca, comunicación social, imaginación, flexibilidad mental y de comportamiento. Los criterios a tener en cuenta para el diagnóstico del autismo, se recogieron en el DSM-IV y se reflejan en el Anexo I.

Otro cambio importante que quedó reflejado en el DSM-IV fue la identificación de cuatro nuevos TGD: trastorno desintegrativo de la infancia (TDI), síndrome de Rett, síndrome de Asperger y el TGD no especificado. En el DSM-V de 2013 se volvieron a revisar los criterios diagnósticos del autismo ya que todos los que aparecían en el DSM-IV no eran específicos de este trastorno y podían confundirse con los criterios de diagnóstico de cualquiera de los otros TGD. Estos criterios se muestran en el Anexo II.

Actualmente se reconoce el autismo dentro de los trastornos del neurodesarrollo y se incluye dentro de los Trastornos del Espectro Autista (TEA). Así en el DSM-V el trastorno autista se considera como modelo de los trastornos del espectro autista; en los que se incluyen el Trastorno de Asperger y los TGD no especificado que serían el TDI y el Síndrome de Rett.

Por lo que se puede decir, que en 2013 quedaron establecidas las características fundamentales que deben mostrar los niños antes de los tres años para ser diagnosticados de autismo; son: un desarrollo de la interacción social y de la comunicación deficientes; patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades (1).

1.1.1. Prevalencia

Según la Federación de Autismo de Castilla y León, actualmente no existe un registro oficial de casos de TEA en España, así que es difícil saber el número exacto de afectados por este tipo de trastorno. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado un aumento significativo de los casos diagnosticados de TEA debido, en parte, a los grandes avances en la detección e instrumentos de diagnóstico.

La ONU aprecia que hay 70 millones de personas en el mundo con TEA. Según la Asociación Europea de Autismo en 2015 se diagnosticaba en Europa 1 caso de autismo por cada 100 nacimientos. Por otra parte el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos publicó en abril de 2018 que la prevalencia de autismo era de 1 caso por cada 59 nacidos.

Lo que sí se sabe con seguridad es que el autismo es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción de 4:1, y que no se han detectado diferencias en cuanto a cultura o clases sociales (2).

1.2. Microbiota intestinal en el niño

Se conoce como microbiota a todos los microorganismos que conviven en un huésped de forma simbiótica (3). La microbiota intestinal en un individuo normal pertenece mayoritariamente a cuatro *Filum* que son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, aunque el 90% de las bacterias intestinales se encuentran dentro de los dos primeros. Dentro de los *Firmicutes* los géneros predominantes son *Lactobacillus* y *Clostridium*, dentro de los *Bacteroidetes* se encuentran los *Bacteroides* y la *Prevotella*, y los *Bifidobacterium* son los que predominan dentro del *Filum Actinobacteria*.

La composición de la microbiota intestinal va cambiando a lo largo de la vida de la persona. Actualmente se sabe que la madre pasa al feto bacterias a través de la placenta, pero es durante el parto cuando el niño recibe mayor cantidad de microorganismos, diferenciándose dichas bacterias en función del tipo de parto; si el parto es vaginal se adquiere una flora inicial similar a la de la vagina de la madre (*Lactobacillus*), mientras que si es por cesárea se obtienen de la piel de la madre y del ambiente hospitalario (*Staphylococcus* y *Streptococcus*). También influye la alimentación del niño ya que la leche materna contiene prebióticos que promueven el crecimiento de *Bifidobacterium*. Durante la niñez y la etapa adulta se mantiene más o menos constante la microbiota de cada persona, sin embargo, en la vejez se produce una disminución del *Filum Firmicutes* y hay un aumento del *Filum Proteobacteria* (*Enterobacterias*).

Además de bacterias, en el colon también son habituales virus y arqueas (4).

1.2.1. Factores que condicionan la diversidad de la microbiota

Los tres factores que mayor impacto tienen en la modificación de la microbiota intestinal son:

- La dieta: unos buenos hábitos dietéticos favorecen un perfil microbiano estable. La microbiota es diferente en personas de países desarrollados de aquellos que están en vías de desarrollo. Como sabemos la dieta occidental es rica en grasa, proteínas de origen animal, azúcares simples y con altos niveles de calorías; por el contrario las dietas de zonas en desarrollo son ricas en almidón, fibra y polisacáridos vegetales con baja grasa y proteínas animales. En la microbiota de los individuos que consumen dietas occidentales hay un incremento de la cantidad de *Firmicutes* en concreto los *Clostridium*, mientras que en la microbiota de los que consumen la dieta predominante en país en vías de desarrollo hay un aumento de *Actinobacterias* y *Bacteroidetes* (3,4).
- El ambiente: aquí se incluye el entorno y el estilo de vida. En este sentido se ha visto que existe una similitud en la microbiota intestinal de aquellas personas que comparten una vivienda aun no teniendo un parentesco familiar. Así que

vivir en un ambiente higiénico y con estilos de vida y alimentación similares condicionan a que esta sea semejante en dichos individuos.

- La ingesta de fármacos: los principales destructores de la microbiota intestinal de un individuo son los antibióticos. Los antimicrobianos aumentan el riesgo de aparición de patógenos oportunistas al destruirse la flora habitual. Si durante la primera etapa de la vida se administran muchos antibióticos se corre el riesgo de destruir especies bacterianas que no se puedan volver a recuperar. El uso abusivo de antibióticos genera también un aumento de la resistencia a antibióticos por parte de los microorganismos patógenos (4).

También afecta a la diversidad de la microbiota intestinal la carga genética, el estrés, las infecciones y la edad (3).

1.2.2. Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene un gran poder de adaptación, ya que los microorganismos que la integran son capaces de acomodarse a condiciones cambiantes para sobrevivir. A medida que crecemos la microbiota se va especializando y es necesario una homeostasis intestinal tanto inmunológica como metabólica.

- Homeostasis intestinal inmunológica: El intestino aloja al 70% de las células inmunitarias del organismo. Con el nacimiento la microbiota y el sistema inmune se ponen en contacto, ya que este último debe reconocer a los microorganismos como parte del individuo. Cuando dicha microbiota se pone en contacto con el organismo genera un aumento de las células intestinales secretoras de mucus (células calciformes), siendo la primera línea de defensa. Asimismo el mucus favorece la adhesión microbiana seleccionando las bacterias idóneas. La microbiota autóctona compite con los patógenos por los nutrientes impidiendo de esta manera su proliferación. Cuando las bacterias patógenas atraviesan esta primera barrera se encuentran con las células epiteliales, las cuales permanecen unidas mediante conexiones estrechas con una baja permeabilidad, que las detectan y activan el sistema inmune innato siendo la segunda línea de defensa. También se activa el sistema inmunitario adaptativo actuando los linfocitos B y T, siendo ya la tercera línea de defensa. Los linfocitos B producen las inmunoglobulinas IgA presentes en la mucosa intestinal.
- Homeostasis intestinal metabólica:
 - Digestión de carbohidratos complejos no digeribles (frutas, verduras, hortalizas y legumbres): Algunas especies de *Bacteroidetes* fermentan dichos carbohidratos dando lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta (ACGC) que son: el ácido acético, propiónico y butírico (en proporción 3:1:1). El ácido acético y propiónico participan en la gluconeogénesis y lipogénesis, y el ácido butírico tiene propiedades antiinflamatorias. El *Filum Firmicutes* produce ácido butírico a partir del ácido acético y láctico.

- Digestión de proteínas y grasa: la mayoría son digeridas en el intestino delgado pero una pequeña cantidad llega al intestino grueso. Las proteínas se digieren en la zona distal del colon, dando lugar a metabolitos nitrogenados y aminoácidos esenciales que son absorbidos. Las bacterias encargadas son las *Proteobacterias (Enterobacterias)* y los *Firmicutes (Clostridium)*. Los metabolitos nitrogenados generados en la degradación de las proteínas son más tóxicos que los generados por otros alimentos. Por otra parte, la grasa aparece en heces cuando su consumo es elevado, y su digestión provoca compuestos saludables como el ácido linoleico conjugado y ácidos grasos poliinsaturados omega-3.
- Metabolismo de polifenoles (frutas y vegetales): llegan intactos al colon y son digeridos y absorbidos por el epitelio del colon.
- Biosíntesis de vitaminas, sustancias químicas y degradación de xenobióticos: la microbiota intestinal sintetiza la vitamina K y la mayoría del grupo B. Las encargadas de la producción de dichas vitaminas son las del *Filum Firmicutes (Lactobacillus)* y *Actinobacterias (Bifidobacterium)*. Por otro lado, degradan los xenobióticos como son los fármacos y antibióticos, contaminantes del agua o residuos químicos, y pueden ser absorbidos(4). Son capaces de crear sustancias químicas como el factor neurotrófico derivado del cerebro, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato (5).
- Función protectora: Gran cantidad de bacterias generan compuestos antimicrobianos denominados bacteriocinas, que son péptidos que inhiben la proliferación de las bacterias patógenas. Asimismo, estimula el sistema inmune (4).

1.2.3. Eje cerebro-intestino-microbiota

Algunos estudios epidemiológicos concluyen que existe una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la función cerebral. El cerebro y el intestino se comunican a través de neurotransmisores, citocinas proinflamatorias del sistema inmune, hormonas como el cortisol, y a través del sistema nervioso periférico y sistema nervioso central (SNC) (4). El SNC y el sistema nervioso entérico, subdivisión del sistema nervioso autónomo que se encarga de controlar directamente el aparato digestivo, se diferencian a partir del mismo tejido durante el desarrollo embrionario y están conectados a través del nervio vago (5). La relación existente entre el intestino, los microorganismos que lo habitan y el cerebro se ha denominado eje cerebro-intestino-microbiota, la cual es bidireccional.

Esta relación se pone de manifiesto en situaciones de estrés. Cuando una persona está sometida a estrés prolongado se producen una serie de síntomas como son ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, diarrea o estreñimiento, dolor abdominal al haberse producido un desequilibrio intestinal originado en el cerebro. Bajo situaciones de estrés crónico el cerebro libera una hormona llamada cortisol, que afecta a la motilidad intestinal perjudicando a la mucosa, ocasionando daños e inflamación que activan el sistema inmune

y aumentan la permeabilidad del epitelio intestinal permitiendo el paso de patógenos al organismo.

El eje hipotálamo-glándula pituitaria-adrenalina es el responsable de guiar correctamente del desarrollo cerebral y está conectado indirectamente con el intestino. Participa en procesos de formación, reorganización de células neuronales y sinapsis mediante la estimulación de glucocorticoides. Elevadas cantidades de estas hormonas pueden afectar al desarrollo del cerebro durante la infancia, además de provocar alteraciones en la movilidad intestinal, provocando diarrea o estreñimiento, cambios en la microflora y disbiosis modificando así mismo la cantidad de neurotransmisores (serotonina, GABA y ACGC) y citosinas proinflamatorias (4).

1.2.4. Disbiosis y trastornos intestinales asociados al autismo

Cuando se produce un desequilibrio en la microflora intestinal se habla de disbiosis. En esta situación es cuando aparecen problemas gastrointestinales y patologías asociadas a él (3).

En los niños que padecen autismo la microflora es diferente a la de un niño que no lo padece, ya que se han detectado cantidades más altas de Clostridium que son microorganismos patógenos, y menor cantidad de bacterias beneficiosas como son los Bifidobacterium.

Las bacterias del género Clostridium generan ácidos grasos volátiles tras procesar la fibra dietética y producen ácido propiónico. Este ácido es el responsable del aumento de la permeabilidad intestinal debilitando la unión de las células epiteliales del intestino, consiguiendo así abrirse paso hasta el torrente sanguíneo, provocando una inflamación y alterando el sistema inmunitario. Así mismo afecta el funcionamiento de las mitocondrias disminuyendo la capacidad del cerebro para obtener energía por vía aeróbica, por lo que aumenta el estrés oxidativo dañando las proteínas, las membranas celulares y los lípidos; altera la comunicación entre células; y por último consume moléculas esenciales para el cerebro como los ácidos grasos omega-3 (5).

Tal y como se ha comentado anteriormente, el intestino y el cerebro están estrechamente relacionados, por lo que se puede considerar que los problemas intestinales se relacionan con el desarrollo del cerebro.

La mayoría de los niños que sufren autismo tiene problemas gástricos como son el estreñimiento, la diarrea crónica, la distensión abdominal y diversas molestias gastrointestinales.

Otro problema que padecen los niños autistas es un aumento de la permeabilidad intestinal, que puede conllevar a una respuesta inmune desmedida, provocando una inflamación que afecte al cerebro (3).

1.2.5. Tratamiento

Para reestablecer el equilibrio bacteriano se están buscando diferentes terapias como son el uso de probióticos, prebióticos, cambios en la dieta, y la más actual, el trasplante fecal de microbiota.

Los probióticos son microorganismos vivos beneficiosos para la salud del huésped, generalmente son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se ha comprobado que previenen la muerte de células epiteliales e impiden que los patógenos se unan a la mucosa intestinal; igualmente generan ácidos grasos de cadena corta reduciendo así el pH intestinal. Por último, disminuyen la inflamación por medio de la estimulación de la producción de citocinas.

Por otro lado tenemos los prebióticos que son oligo y polisacáridos, componentes de la fibra alimentaria soluble no digerible que estimulan el crecimiento de *Bifidobacterias* y ayudan en la absorción de diferentes minerales (3).

Por último, el trasplante fecal se basa en la administración de una infusión de heces de un donante sano para restablecer la microbiota del receptor enfermo (4).

2. JUSTIFICACIÓN

La motivación para la realización de este trabajo ha sido conocer con mayor profundidad la relación que existe entre las molestias gastrointestinales y/o la microbiota con los trastornos mentales. La decisión de escoger el autismo, de entre todas las enfermedades mentales, se ha debido a que la prevalencia de niños diagnosticados con autismo ha aumentado en los últimos años, y se prevé que el número de diagnosticados con este trastorno siga creciendo. Si bien hoy en día no hay una cura para estos niños, sin embargo hay estudios en los que se ha observado cierta mejoría en las alteraciones digestivas y síntomas de comportamiento, aplicando tratamientos que mantengan el equilibrio de su microbioma. Por todo ello es conveniente que los profesionales de enfermería conozcan las alteraciones intestinales que padecen las personas autistas para poder abordarlas desde un ámbito multidisciplinar, personal sanitario y familia, y así poder contribuir a mejorar su comportamiento.

3. OBJETIVOS

- Objetivo general:
 - Analizar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y/o los trastornos gastrointestinales y el comportamiento autista para saber cómo intervenir desde enfermería.
- Objetivos específicos:
 - Describir las alteraciones gastrointestinales asociadas al autismo.
 - Conocer el efecto de los tratamientos aplicados para tratar los trastornos gastrointestinales en niños con TEA.
 - Analizar las pautas dietéticas propuestas para tratar los trastornos intestinales de los niños con TEA.
 - Conocer los alimentos que pueden contribuir a mejorar los trastornos gastrointestinales de los niños con TEA, para poder colaborar en su implantación desde enfermería.

4. METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica narrativa. La revisión se ha llevado a cabo de diciembre de 2018 a abril de 2019. Para la búsqueda de los documentos bibliográficos, se han utilizado los motores de búsqueda Web of Science (WoS) que incluye las bases de datos PubMed, SciELO y Google Académico, además del sistema abierto de información Dialnet.

Para la realización de la bibliografía se ha utilizado el gestor de referencias bibliográficas llamado Mendeley.

Se han utilizado las palabras clave en español e inglés propias de los Descriptores en Ciencias de la Salud que figuran en la tabla 1.

Tabla 1. Palabras clave utilizadas en las búsquedas bibliográficas.

ESPAÑOL	INGLÉS
Autismo	<i>Autism</i>
Microbioma gastrointestinal	<i>Gut microbiota</i>
Síntomas gastrointestinales	<i>Intestinal symptom</i>
Disbiosis	<i>Dysbiosis</i>
Dieta	<i>Diet</i>
Enfermería	<i>Nursing</i>
Gluten	<i>Gluten</i>
Caseína	<i>Casein</i>

Para las búsquedas se han combinado las palabras clave utilizando el conector booleano AND según se indica en la tabla 2.

Los criterios de inclusión para la elección de los artículos fueron:

- trabajos publicados en los últimos 6 años (2013-2019).
- ensayos clínicos realizados en niños autistas y/o niños autistas y grupo control (niños neurotípicos), con edades comprendidas entre 2 y 18 años.
- estudios descriptivos sobre niños autistas y su microbiota intestinal.

Además por su especial relevancia para el estudio se han consultado 4 libros, 2 artículos de revisión y la página de la Federación de Autismo de Castilla y León.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para dar respuesta a los objetivos planteados se han seleccionado 16 artículos siguiendo la estrategia de búsqueda reflejada en la Tabla 2. Los tipos de artículos analizados incluyen, estudios transversales (1), estudios de casos y controles (7), estudios de intervención (6) y dos revisiones bibliográficas cuyos aspectos principales están reflejados en el Anexo III.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda y número de artículos seleccionados.

HERRAMIENTAS DE BÚSQUEDA	PALABRAS CLAVE y CONECTOR	ARTÍCULOS SIN LÍMITES	ARTÍCULOS TRAS LOS LÍMITES	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
WoS	<i>Autism and intestinal symptom</i>	215	123	2
	<i>Diet and autism and microbiota</i>	90	40	1
PubMed	<i>Gut microbiota and autism</i>	277	123	7
	<i>Autism and diet and gluten</i>	122	68	2
SciELO	Microbiota gastrointestinal and disbiosis	4	3	1
Dialnet	Autismo and dieta and gluten	8	5	1
Google Académico	Enfermería and gluten and caseína	248	135	1
	Autismo and dieta and gluten	878	355	1

5.1. Alteraciones gastrointestinales asociadas al autismo y su microbiota

En dos de los artículos analizados (6,9) los autores observaron que los síntomas GI detectados no eran exclusivos de los niños con TEA, pero sí que la incidencia de alguno de ellos, como dolor abdominal, diarrea y estreñimiento, era superior a la de los niños neurotípicos. Estos trabajos no tenían el mismo objetivo y también diferían en el tamaño de la muestra.

El estudio realizado por Kushak et al (6) se llevó a cabo con una muestra compuesta por 61 niños con TEA y 50 niños neurotípicos con el fin de determinar la capacidad de digestión de disacáridos, la inflamación intestinal y la permeabilidad. Se tomaron muestras del esófago, estómago, duodeno, íleon y colon que tras el análisis histológico reflejaron que el porcentaje de niños con TEA que padecía esofagitis era el 11% frente al 8 % de niños neurotípicos y también se observó mayor porcentaje de niños con TEA que padecían gastritis (10% vs 4%), duodenitis (7% vs 4%) e inflamación del íleon (5% vs 8%) que los niños neurotípicos.

El estudio de Dae-Wook Kang et al (9) se realizó con 21 niños neurotípicos y 23 con TEA a los cuales se les tomó una muestra fecal. La composición microbiana de las muestras fecales se realizó mediante la secuenciación del ARN ribosomal 16S. Aunque el objetivo de este estudio era analizar la composición microbiana y los metabolitos fecales presentes en niños con TEA y en niños neurotípicos, también se recogió información sobre los síntomas que padecían. Los resultados reflejaron que los niños con TEA manifestaban tener dolor abdominal en mayor proporción que los niños neurotípicos. Los autores lo atribuyeron a la cantidad de isopropanol que contenían las heces de estos niños, ya que es un disolvente orgánico neurotóxico que irrita las superficies de la mucosa y causa problemas gastrointestinales, como dolor abdominal.

En el estudio descriptivo realizado por Moreno et al (7) con 39 niños con TEA, con la finalidad de evaluar y proponer la clasificación de su microbiota intestinal aeróbica, recogieron muestras fecales e información de las historias clínicas de los participantes. A través de las historias clínicas observaron que los trastornos GI puestos de manifiesto por estos pacientes fueron dolor abdominal (25,8%), diarrea (16,13%) y estreñimiento (38,7%). Estos trastornos también fueron evidenciados por Kushak et al (6) en proporciones similares. Además de señalar en este último estudio una mayor permeabilidad intestinal a los azúcares y la disminución de la producción de lactasa en los grupos de niños con TEA.

Estudios relativamente recientes tienen como objetivo relacionar los síntomas del comportamiento autista con una disbiosis en su microbiota intestinal. En los estudios consultados (7-10) se comparó la composición de la microbiota fecal en niños con TEA y neurotípicos.

En cuatro de los estudios (7-10) en los que en conjunto se analizaron las heces de 191 niños con TEA y 53 niños neurotípicos, los autores llegaron a la conclusión de que en las heces de los niños con TEA había mayor número de bacterias pertenecientes al *Filum Firmicutes* y menor de bacterias del *Filum Bacteroidetes*, que en las muestras fecales de los niños neurotípicos. Sin embargo las especies que aumentaban o disminuían diferían en cada uno de ellos.

En el estudio de Moreno et al (7) se analizaron 39 muestras de heces de niños diagnosticado de TEA. La identificación de las especies bacterianas se hizo utilizando medios de cultivo selectivos y diferenciales. Para diferenciar los microorganismos utilizaron pruebas bioquímicas convencionales, prueba de filamentación en suero, medios automatizados y pruebas de aglutinación. Tras el estudio de las muestras, observaron que la especie más abundante era *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Proteus mirabilis* y por último *Serratia marcescens*.

Sin embargo en el estudio realizado por Destanie et al (10) en el que participaron un total de 103 niños diagnosticados de TEA a los que se les recogió muestras de heces y muestras sanguíneas. En la muestra fecal se extrajo las secuencias ARN ribosomal 16S. Para identificar la microbiota y encontraron que las especies predominantes pertenecían a *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*.

Dae-Wook Kang et al (9) comparando la composición bacteriana de las heces de niños con TEA y neurotípicos encontraron una disminución de *Prevotella*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium frausnitzii*, *Haemophilus parainfluenzae* y menor cantidad de bacterias del

género *Bifidobacterium* respecto a la de los niños neurotípicos. Así mismo, contenían mayor número de *Clostridium* y *Lactobacillus*.

En el estudio realizado por Berding and Donovan (8) participaron 26 niños con TEA y 32 niños neurotípicos. Para identificar las bacterias presentes en las heces de los niños se usó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para conocer la secuencia de bases del ARN ribosomal 16S. Los resultados mostraron mayor cantidad de bacterias de las familias *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Coriobacteriaceae* y menor de las pertenecientes a las de *Rikenellaceae* y *Bifidobacteriaceae* que en los niños neurotípicos. Utilizando las mismas técnicas de identificación de microorganismos en dos estudios diferentes se determinó mayor proporción de *Clostridium* y menor de *Bifidobacteriaceae* en niños con TEA (8,9).

En este estudio también se analizó la dieta que consumían los niños participantes. Según este análisis la dieta de los niños con TEA, contenía menor cantidad de pectinas y de fibra insoluble lo que podría justificar el aumento de *Clostridium* (*Filum Firmicutes*). Sin embargo los resultados de este estudio no les permitió a los autores asociar un perfil microbiano en heces con el tipo de dieta consumida, para lo cual clasificaron a todos los niños participantes en el estudio en dos grupos en función del patrón de alimentación:

- Patrón dietético 1: ingesta de verduras, legumbres, frutos secos y semillas, fruta, hortalizas, cereales, zumos y lácteos.
- Patrón dietético 2: ingesta de alimentos fritos, comidas para niños, condimentos, aperitivos, alimentos ricos en almidón y alimentos con proteínas.

A partir de la evaluación de la ingesta de alimentos observaron que los niños autistas comían más bocadillos y dulces que los niños neurotípicos y esto se reflejó en un aumento del índice de masa corporal. Otros aspectos importantes a reseñar fueron los patrones de comportamiento de alimentación repetitivos que mostraban los niños con TEA. Los hábitos de alimentación de estos niños les lleva a tomar menos de 20 alimentos diferentes en su dieta y les permitió asociar el patrón dietético 2 con la aparición más severa de algunos síntomas GI como la flatulencia y el dolor abdominal.

Por otro lado en el estudio de Dae-Wook Kang et al (9) también se analizaron los metabolitos presentes en heces. Los resultados mostraron mayor concentración de isopropanol, p-cresol y de los ácidos propiónico, aspártico y cáprico en las heces de niños con TEA respecto a las de heces de niños neurotípicos. Al isopropanol, como he mencionado anteriormente, se le atribuyen alteraciones en el sistema nervioso central mientras que el p-cresol induce daño en el ADN in vitro y afecta de manera perjudicial integridad de las células epiteliales del colon.

Por el contrario, estaban en concentraciones inferiores el ácido butírico y GABA así como la relación GABA-glutamato en niños con TEA. El glutamato está relacionado con los síntomas del autismo, particularmente con las deficiencias en el procesamiento sensorial. El GABA es un neurotransmisor que reduce la actividad neuronal, y juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés. Las investigaciones sugieren que el GABA ayuda a controlar el miedo y la ansiedad cuando las neuronas se sobreexcitan. El glutamato es un importante neurotransmisor excitador de SNC y estimulador de las neuronas. Probablemente, muchos de estos metabolitos y sustancias que generan las

bacterias patógenas que tienen en aumento estos niños, son capaces de atravesar la barrera intestinal, que está debilitada, y llegar al cerebro a través de la circulación sanguínea contribuyendo a generar los síntomas que caracterizan a los niños con TEA.

5.2. Efecto de los tratamientos utilizados para tratar los trastornos intestinales en niños con TEA

Varios autores han comprobado el efecto de la administración de combinaciones de diferentes probióticos y prebióticos para mejorar la disbiosis que padecen los niños diagnosticados de TEA.

Para comprobar la eficacia del uso de probióticos en niños con TEA, Tomova et al (11) y Shaaban et al (12) administraron una combinación de bacterias compuestas por *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Streptococcus* durante 4 meses y por *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterias longum* durante 3 meses respectivamente. Ambos estudios recogieron muestras fecales de los niños para la extracción del ADN e identificación por técnicas genómicas de las bacterias existentes.

El estudio realizado por Tomova et al (11) contó con un total de 29 niños (10 niños con TEA, sus 9 hermanos y 10 niños neurotípicos) con edades comprendidas entre los 2 y los 17 años; y en el estudio realizado por Shaaban et al (12) hubo una muestra de 30 niños con TEA y 30 niños neurotípicos con edades entre 5 y 9 años. Tras la administración de las respectivas combinaciones y el análisis de las heces al final del tratamiento, en ambos estudios aumentó la cantidad de bacterias beneficiosas en las heces de los niños con TEA, con independencia del tiempo de tratamiento y de la edad de los participantes en los estudios. En concreto aumentaron los *Bacteroidetes* y también los *Lactobacillus*.

Otro resultado importante observado por Tomova et al (11) fue que tras la suplementación probiótica los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- α) disminuyeron en las heces de niños con autismo. Este factor antes del tratamiento estaba aumentado tanto en niños con TEA como en sus hermanos respecto al grupo control. Se sabe que el TNF- α afecta el desarrollo del sistema nervioso central y participa en la inflamación y en la permeabilidad intestinal.

Grimaldi et al (13) utilizó el prebiótico B-GOS® (complejo trans-galactooligosacáridos único), que inoculó directamente en muestras de heces obtenidas de 6 niños (3 con autismo y 3 neurotípicos). A todos ellos se les recogió muestra de heces para ser tratadas *In vitro*. Las heces pasaron por un proceso de fermentación anaeróbica y tras ser cultivadas en un medio que simulaba las condiciones del colon proximal, transversal y distal, se inoculó el prebiótico. Los ácidos grasos de cadena corta generados por los microorganismos se determinaron por HPLC y la identificación de las bacterias mediante hibridación *in situ* fluorescente combinada con citometría. Un trabajo posterior realizado por el mismo equipo (14) completó el estudio. En este trabajo se contó con una muestra de 30 niños autistas, a los que se recogieron las muestras fecales antes, durante y después del tratamiento, que duró 6 semanas. El objetivo era evaluar el impacto de las dietas de exclusión (que son aquellas dietas en las que no se pueden tomar alimentos que contengan gluten y caseína) combinadas con el

probiótico B-GOS® sobre la microbiota intestinal y el comportamiento de los niños con TEA. La composición de la microbiota intestinal se determinó mediante el análisis del ARN ribosomal 16S como en estudios anteriores (8-12).

En ambos estudios en los que se utilizó el prebiótico B-GOS® (13, 14) se observó un aumento de *Bifidobacterias* en heces, resultado que difiere de los obtenidos utilizando la combinación de probióticos (11, 12) en los que éstas disminuyeron.

Con el uso del probiótico B-GOS® (13,14) también se comprobó un aumento del ácido butírico y del ácido acético. El ácido acético participa en la gluconeogénesis y lipogénesis, y el ácido butírico tiene propiedades antiinflamatorias (5).

Tanto con el uso de probióticos como de prebióticos se comprobó una mejoría en el estreñimiento, consistencia de las heces, gases y dolor abdominal. En cuanto al ámbito de la interacción social y de la comunicación notaron un progreso en el habla y en el lenguaje; una mejoría en la comunicación y en el comportamiento social así como de su conciencia sensorial y cognitiva (11-14).

Un tratamiento alternativo a los anteriores es el trasplante de microbiota fecal. En el estudio realizado por Dae-Wook Kang et al (15) administraron a 18 niños con TEA de 7 a 16 años dicho tratamiento. El estudio consistió en suprimir las bacterias intestinales para posteriormente trasplantar la microbiota fecal de un donante sano. Para ello durante 14 días los niños tomaron Vancomicina y a partir del día 12 se suministró Prilosec® (inhibidor de la secreción de ácido clorhídrico) en dosis decrecientes. A partir de la segunda semana se les dio Moviprep® para vaciar el intestino de bacterias y Vancomicina restante. El día 16 se realizó el trasplante de microbiota de un donante de forma oral o rectal. Se controlaron los efectos tras el tratamiento y al cabo de 8 semanas. Los resultados obtenidos se compararon con los obtenidos en el grupo control de niños neurotípicos sin trastornos GI a los que no se les administró ningún tratamiento. Con este tratamiento los autores observaron un aumento de *Bifidobacterias*, *Prevotella* potencialmente beneficiosas para mantener la microbiota del intestino de los niños con TEA y de *Desulfovibrio* microorganismo que en el intestino puede intervenir como comensal o ser perjudicial.

También comprobaron que mejoraban los síntomas de dolor abdominal, indigestión, diarrea y estreñimiento. De igual modo, observaron mejoría de los síntomas relacionados con el lenguaje, la interacción social y de las estereotipias, se percibió menos hiperactividad, irritabilidad y letargia en los niños tras el tratamiento de trasplante de microbiota.

5.3. Pautas dietéticas para la mejora de los trastornos gastrointestinales y de comportamiento en pacientes con autismo

En varios estudios (11-14) se ha comprobado la eficacia del uso de prebióticos y probióticos para mantener la microbiota intestinal beneficiosa. Mantener la microbiota autóctona contribuye a mejorar los trastornos GI y psicológicos de la persona afectada de TEA.

Ciertos síntomas conductuales en niños que sufren algún trastorno del espectro autista pueden deberse a problemas en la digestión del gluten (proteína presente en el trigo, la

cebada y el centeno) y la caseína (proteína de la leche). Cuando dichas proteínas no se pueden digerir completamente debido a una deficiencia enzimática generan pépticos que actúan como opiáceos. Del gluten deriva la gluteomorfinina y de la caseína la caseomorfinina que pueden atravesar la membrana y llegar al torrente sanguíneo alterando el metabolismo celular. La gliadina- α derivada de la mala metabolización del gluten se adhiere a los receptores opiáceos C y D, que actúan sobre el estado de ánimo y la conducta. Estas sustancias pueden llegar al cerebro ya que los niños con autismo tienen un deterioro en la permeabilidad de las barreras naturales (barrera intestinal y hematoencefálica) (3, 16).

En el estudio realizado por Audisio et al (16) participaron 30 niños todos ellos diagnosticados de TEA menores de 18 años, con una duración de 3 meses y el estudio de Hernández et al (18) participaron un total de 26 niños con TEA y edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, con una duración de 10 semanas. En ninguno de estos estudios había un grupo control. El objetivo de ambos era comprobar la eficacia de una dieta libre de gluten y caseína sobre los síntomas GI y del comportamiento en niños con TEA.

Ambos estudios (16-18) concuerdan en que la administración de una dieta sin gluten reduce algunos de los síntomas característicos del autismo: hay disminución de la hiperactividad y los problemas GI; además de influir positivamente sobre el lenguaje, la atención, la maduración cerebral, la interacción social, el aprendizaje, el contacto visual, el funcionamiento cognitivo y las habilidades comunicativas.

En otros dos estudios (17,19), en los que sí había grupo control, se encontraron resultados contradictorios. El número de niños participantes en ambos estudios fue similar, 78 niños entre 4 y 16 años y 72 niños entre 4 y 12 años respectivamente, que fueron asignados a uno de los grupos de forma aleatoria. Uno de los grupos recibió la dieta restrictiva y el otro siguió con su dieta habitual. El estudio realizado por Ghalichi et al (17) duró 6 semanas mientras que el estudio de Pedersen et al (19) duró un año.

Los resultados en dichos estudios diferían en cuanto a la eficacia de la dieta. En el estudio de Ghalichi et al (17) se reveló una disminución del dolor, hinchazón, diarrea y estreñimiento. Así mismo, se observaron cambios en el comportamiento estereotipado, en la comunicación y en el comportamiento social. Por el contrario en el estudio de Pedersen et al (19) se comprobó que la edad influye en la respuesta a dicha dieta, ya que los niños entre 7-9 años son el grupo con mayor beneficios, pero aun así, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos. El tiempo de intervención puede justificar, en parte, la diferencia de resultados de ambos estudios.

El estudio de Hernandez et al(18) también comprobó un cambio significativo en la permeabilidad intestinal, habiendo una disminución de un 57% al 23% en la categoría 3: "permeabilidad intestinal posiblemente presente".

5.4. Alimentos que pueden contribuir a mejorar los trastornos gastrointestinales de los niños con TEA

Como se ha indicado en 3 (16-18) de los 4 estudios (16-19) en los que se ha estudiado el efecto de la administración de una dieta libre de gluten y caseína, los resultados coinciden

en que este tipo de dieta mejora los síntomas GI y de comportamiento de los niños con autismo.

El profesional de enfermería en su obligación de ayudar a los padres proporcionando apoyo e información cuando lo necesiten, en este caso debe conocer aquellos alimentos exentos de las proteínas mencionadas.

Los alimentos libres de gluten, clasificados por grupos de alimentos son:

- Lácteos: leche y sus derivados (yogur natural, quesos). Hay que tener en cuenta que contienen caseína por lo que lo ideal sería tomarlos de origen vegetal.
- Cereales y patata: excluir los alimentos que contengan trigo, la cebada y el centeno. Pueden escoger arroz, maíz, tapioca (y derivados) y patata.
- Legumbres y frutos secos: Todas las legumbres son aptas al igual que los frutos secos naturales.
- Verduras y hortalizas: todas son aptas.
- Carne, pescado y huevo: todos son aptos excepto los alimentos ultraprocesados como el embutido, las conservas etc.
- Grasas: aceite de oliva. Se excluye la mantequilla por contener caseína, en su lugar podremos usar margarina de origen vegetal.
- Bebidas: agua, infusiones, refrescos... son aptas.
- Azúcar.

Hay que informar a los familiares de los niños que acudan a la consulta, que es muy importante leer las etiquetas de los productos procesados como salchichas, hamburguesas, tartas, salsas etc. ya que pueden contener gluten y leche (caseína) en alguno de sus productos (20).

Por otro lado, no parece necesario indicar la administración de probióticos en cápsulas ya que estos se encuentran de forma natural en los alimentos fermentados como los que se indican a continuación:

- Yogur hecho con cultivos vivos (leche de origen animal o vegetal).
- Kéfir: es un lácteo parecido al yogur que se puede encontrar en supermercados. Es una mezcla de levaduras y bacterias (*Lactobacillus acidophilus*) rica en antioxidantes.
- Té de Kombucha: es un tipo de té negro.
- Tempeh: son frijoles de soja fermentados utilizada por la población vegetariana como sustituto de la carne.
- Chucrut: se vende en supermercados y es col fermentada que aparte de poseer bacterias beneficiosas contiene colina, una sustancia que es necesaria para la transmisión de impulsos nerviosos del cerebro al SNC.
- Pepinillos.
- Frutas y verduras en escabeche (escabechados en salmuera).
- Carne en conserva, sardinas encurtidas etc.
- Cacao: contiene flavonoides que favorecen el aumento de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, y una disminución de *Clostridium*.

En cuanto a los alimentos o extractos con mayor cantidad de prebióticos nos encontramos con la goma Arábica, la raíz de achicoria el ajo, el puerro, la cebolla y los espárragos crudos. La cebolla cocida también contiene prebióticos (5).

6. CONCLUSIONES

- Los trastornos gastrointestinales más frecuentes en niños con TEA son dolor abdominal, diarrea y estreñimiento.
- Los síntomas gastrointestinales no son exclusivos de los niños con TEA, pero la incidencia de alguno de ellos es superior en estos niños.
- Las heces de los niños con TEA contienen mayor cantidad de bacterias del *Filo Firmicutes* y menor del *Filo Bacteroidetes* que las heces procedentes de niños neurotípicos.
- Los probióticos mejoran los síntomas gastrointestinales en niños autistas y ello repercute en su comportamiento, mejorando su interacción social y comunicación.
- Con el uso de prebióticos también se consiguió una disminución de la anti-sociabilidad, unas puntuaciones más bajas de dolor abdominal y movimientos intestinales.
- El trasplante fecal produce los mismos efectos que los prebióticos y probióticos, pero actualmente no está permitido por ley en España por lo que de momento no se puede realizar este tratamiento.
- El profesional de enfermería debe colaborar de forma positiva para el seguimiento del niño diagnosticado de TEA, a través de la observación del comportamiento en la consulta de enfermería durante las revisiones del niño sano, así como, ayudar a los padres proporcionando apoyo e información cuando lo necesiten.
- Por parte de enfermería debe haber una actualización constante de conocimientos y así poder participar en los trabajos de investigación multidisciplinares y poder dar el cuidado apropiado al paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Seldas RP. Autismo: Teorías explicativas actuales. Editorial A, editor. Madrid; 2017. 400 p.
2. Federación Autismo Castilla y León - Federación de entidades de familiares de personas con Trastornos del Espectro del Autismo en Castilla y León. [Internet]. [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://autismocastillayleon.com/>
3. de Jesús Michel Aceves R, Celia Izeta Gutiérrez A, Torres Alarcón G, Celia Margarita Michel Izeta A. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora) Artículo de revisión. Univ Panam [Internet]. 2017;71:443-8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2017/sm175g.pdf>
4. Requena CP y T. La microbiota intestinal. Catarata L libros de la, editor. 2017; 2017. 110 p.
5. David Perlmutter. Alimenta tu cerebro. Grijalbo, editor. 2016. 268 p.
6. Kushak, Rafail I, Buie TM, Nestoridi E, Winter HS, Chen C, Murray KF, Newburg DS. Evaluation of Intestinal Function in Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2016;62(5):687-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913756>
7. Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, Torre BD La, Garcés F, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. Rev GEN [Internet]. 2015;69(2):36-44. Disponible en: <http://www.genrevista.org/index.php/GEN/article/view/12/4>
8. Berding K, Donovan SM. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. Front Neurosci [Internet]. 2018;12(July):1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079226/>
9. Dae-Wook, Ilhan ZE, Isern NG, Hoyt DW, Howsmon DP, Shaffer M, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. Anaerobe [Internet]. 2018;49(2018):121-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007>
0. Destanie R. Rose, Yang H, Rose M, Angkustsiri K, Sturgeon C, Hertz-Picciotto I, Ma B, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. Brain Behav Immun [Internet]. 2018;70:354-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>
11. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. Physiol Behav [Internet]. 2015;138:179-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>
12. Shaaban SY, El-Asheer OM, El-Senousy WM, El-Feki HSA, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. Nutr Neurosci [Internet]. 2017;21(9):676-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746>
13. Grimaldi Roberta, Drinalda Cela, Jonathan R. Swann JV, Glenn R. Gibson GT and AC. In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. FEMS Microbiol Ecol. 2016;93(2):fiw233.

14. Grimaldi R., Glenn R. Gibson, Jelena Vulevic, Natasa Giallourou, Josué L. Castro-Mejía LHH, E. Leigh Gibson DSN and AC, LH H, E LG, DS N, A C. A Prebiotic Intervention Study in Children With Autism Spectrum Disorders (ASDs). *Microbiome* [Internet]. 2018;6(1):133. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071894><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6091020>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pubmed/30071894-a-prebiotic-intervention-study-in-children-with-autism-spectrum-disorders-asds/?from_ter
15. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):1-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
16. Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación Improvement in symptoms and nutritional assessment after fol. *Nutr clínica y dietética Hosp* [Internet]. 2013;33(3):39-47. Disponible en: <http://revista.nutricion.org/PDF/333glutencasein.pdf>
17. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr*. 2016;12(4):436-42.
18. Hernández Cruz AC., López Ordaz LG., Garza Sepúlveda G. C, Robles S., Márquez Zamora L. SPM. Impacto Del Bajo Consumo De Alimentos Con Gluten Y Caseína Sobre Síntomas Gastrointestinales En Niños De 3-12 Años De Edad Con Trastorno Del Espectro Autista. Artículo Orig *Rev Salud Pública y Nutr* [Internet]. 2017;16(3):1-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2017/spn173a.pdf>
19. Pedersen L, Whiteley P, Kvist K, Shattock P, Parlar S. Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioural and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci*. 2014;17(5):207-13.
20. García PC, Martínez AP, Vázquez-díaz C, Díaz CV, García TC, Antonio J, et al. Papel de la enfermera de Atención Primaria en pacientes con enfermedad celíaca. *RqR Enfermería Comunitaria*, Vol 5, N° 3, 2017, págs 19-29 [Internet]. 2017;5(3):19-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6079378>

8. ANEXOS

Anexo I: Criterios para el diagnóstico de Trastorno Autista según el DSM-IV (1)

A. Existe un total de 6 (o más) ítems de 1, 2 y 3, con por lo menos dos de 1, y uno de 2 y de 3:

1. Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:
 - a. Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
 - b. Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo.
 - c. ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).
 - d. Falta de reciprocidad social o emocional.
2. Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:
 - a. Retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).
 - b. En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.
 - c. utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.
 - d. Ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.
3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:
 - a. Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo
 - b. Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales
 - c. Manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo)

- d. Preocupación persistente por partes de objetos
- B. Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: 1) interacción social, 2) lenguaje utilizado en la comunicación social o 3) juego simbólico o imaginativo.
- C. El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo de la infancia.

Anexo II: Criterios para el diagnóstico de Trastorno Autista según el DSM-V (1)

A. Déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por los siguientes síntomas, actuales o pasados:

1. Dificultades en reciprocidad socioemocional; varían, por ejemplo, desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
2. Déficits en conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social; varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal o no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o déficits de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.
3. Dificultades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones. Estas dificultades varían, por ejemplo, desde las dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas actuales o pasados:

1. Movimientos, utilización de objetos o hablar estereotipados o repetitivos (por. ej. estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).
2. Adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios (ejs., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día)

3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (ejs., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes)
4. Hiper- o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno (ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual por las luces u objetos que giran).

C. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño, o pueden estar enmascaradas en momentos posteriores de la vida por habilidades aprendidas).

D. Los síntomas causan alteraciones clínicamente significativas a nivel social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento actual.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un TEA y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Especificar si:

- Existe discapacidad intelectual o no.
- Si hay alteraciones o retraso en el desarrollo del lenguaje.
- Si está asociado a una afección médica o genética, o a un factor ambiental conocidos.
- Si está asociado a un trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento.
- Si está asociado con catatonía.

Anexo III: Resumen de los artículos revisados

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	Nº muestra estudiada/nº de artículos revisados	Objetivos	Resultados
<p>de Jesús Michel Aceves R, Celia Izeta Gutiérrez A, Torres Alarcón G, Celia Margarita Michel Izeta A. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora) Artículo de revisión. Univ Panam [Internet]. 2017;71:443-8.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>52 artículos revisados.</p>	<p>Conocer más aspectos de la microbiota intestinal humana.</p>	<p>La microbiota se va modificando con la edad y se compone de tres enterotipos de bacterias: bacteroides, prevotella y firmicutes; cuyas funciones son diversas como: barrera protectora, metabólicas, de absorción, inmunológicas, y de síntesis de vitaminas. La microbiota interactúa con el sistema nervioso central para influir en el comportamiento, el estado de ánimo etc.</p>
<p>Kushak, Rafail I, Buie TM, Nestoridi E, Winter HS, Chen C, Murray KF, Newburg DS. Evaluation of Intestinal Function in Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2016;62(5):687-91.</p>	<p>Estudio experimental, de casos y controles</p>	<p>61 niños con TEA y 50 neurotípicos con edades comprendidas entre 18 meses y 18 años.</p>	<p>El fin del estudio es el de determinar la capacidad de digestión de disacáridos, la inflamación intestinal y la permeabilidad de los niños con TEA frente a los neurotípicos.</p>	<p>Los niños con TEA tenían esofagitis, gastritis, duodenitis, inflamación del íleon y del colon en mayor proporción que los niños neurotípicos. Estos niños a sufren más problemas gastrointestinales que los niños neurotípicos. Entre dichos problemas se encuentran el dolor abdominal seguido de la diarrea y el estreñimiento; junto con un aumento de la permeabilidad intestinal.</p>

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	N ^o muestra estudiada/n ^o de artículos revisados	Objetivos	Resultados
<p>Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, Torre BD La, Garcés F, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. Rev GEN [Internet]. 2015;69(2):36-44.</p>	<p>Estudio transversal, prospectivo, experimental, descriptivo</p>	<p>39 niños entre 3-13 años diagnosticados de TEA.</p>	<p>Evaluar la microbiota intestinal aeróbica y clasificarla en beneficiosa, transitoria y enteropatógena en niños con TEA en la Unidad de Autismo-Maternidad Concepción Palacios.</p>	<p>La alteración de la microbiota se relaciona con problemas gastrointestinales en pacientes con trastorno del espectro autista (TEA). Algunos problemas de conducta relacionados con el neurodesarrollo en niños con TEA se han vinculado con el desequilibrio de la microbiota gastrointestinal.</p>
<p>Berding K, Donovan SM. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. Front Neurosci [Internet]. 2018;12(July):1-16.</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>26 niños con TEA entre 2-7 años y 32 sujetos control.</p>	<p>Analizar la presencia de determinadas bacterias y de ACGC, información sobre el comportamiento social y de los síntomas GI, y además se les pidió un diario dietético de 3 días.</p>	<p>Tras el análisis de todos los datos recogidos en el estudio no asociaron un perfil microbiano diferente inducido por la dieta y las puntuaciones bajas en el ámbito social pero si lo asociaron a la aparición más severa de algún síntoma GI.</p>
<p>Dae-Wook, Ilhan ZE, Isern NG, Hoyt DW, Howsmon DP, Shaffer M, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. Anaerobe [Internet]. 2018;49(2018):121-31.</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>21 niños neurotípicos y 23 niños con TEA de entre 4 y 17 años de edad</p>	<p>Realizar el análisis de los metabolitos fecales y de la composición microbiana que pueden estar presente en concentraciones diferentes en niños con TEA y niños neurotípicos</p>	<p>Los niños con TEA tienen una menor diversidad bacteriana en comparación con los niños neurotípicos. Analizó también varios metabolitos presentes en las heces de niños con autismo, los cuales están en proporción variable en dichos niños.</p>

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	Nº muestra estudiada/nº de artículos revisados	Objetivos	Resultados
Destanie R. Rose, Yang H, Rose M, Angkustsiri K, Sturgeon C, Hertz-Picciotto I, Ma B, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. Brain Behav Immun [Internet]. 2018;70:354-68.	Estudio de casos y controles	103 participantes de 3 a 12 años.	Determinar si hay firmas biológicas en términos de disfunción inmune y en la composición de la microbiota en niños con TEA con síntomas GI.	<ul style="list-style-type: none"> •GRUPO 1: TEA-GI→grupo dominante de Bacteroidetes. Bacteriodaceae, Lachnospiraceae, Prevotellaceae y Las ruminococcaceae aparecieron más abundantes •GRUPO 2: TEA-NO GI→no hay grupo dominante •GRUPO 3: NO TEA-GI→grupo dominante de Prevotella •GRUPO 4: NO TEA-NO GI Curiosamente, no se detectaron las mismas diferencias entre los grupos TEA-NOGI y NO TEA-NOGI.
Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. Physiol Behav [Internet]. 2015;138:179-87.	Estudio de casos y controles	10 niños autistas sus hermanos no autistas (un total de 9) y un grupo control formado por 10 niños neurotípicos	Aclarar los cambios en la microbiota fecal en niños con autismo y determinar su papel en el desarrollo de trastornos GI.	<ul style="list-style-type: none"> • disminución de Bifidobacterias (Filo Actinobacterias) y del Filo Firmicutes que conllevó a un aumento del Filo Bacteroidetes. • aumento de Lactobacillus. • disminución de la abundancia de Clostridium y Desulfovibrio y una menor abundancia de Bifidobacterium. • factor de necrosis tumoral aumentado.

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	N ^o muestra estudiada/n ^o de artículos revisados	Objetivos	Resultados
<p>Shaaban SY, El-Asheer OM, El-Senousy WM, El-Feki HSA, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. Nutr Neurosci [Internet]. 2017;21(9):676-81.</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>30 niños con TEA y 30 niños neurotípicos control.</p>	<p>Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de los probióticos en niños con TEA frente al grupo control de niños neurotípicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • disminución del peso de los niños diagnosticados de autismo. • disminución de Bifidobacterias (Filo Actinobacterias). • aumento de Lactobacillus (Filo Firmicutes). • mejoría en el estreñimiento, consistencia de las heces, gases y dolor abdominal. • mejoría en la comunicación, en el comportamiento social, en su conciencia sensorial y cognitiva.
<p>Grimaldi Roberta, Drinalda Cela, Jonathan R. Swann JV, Glenn R. Gibson GT and AC. In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. FEMS Microbiol Ecol. 2016;93(2).</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>3 niños autistas y 3 niños no autistas entre 5-10 años.</p>	<p>Evaluar la influencia de un galactooligosacárido prebiótico (B-GOS) en la ecología microbiana intestinal y la función metabólica utilizando muestras fecales de niños autistas y no autistas en un sistema de modelo intestinal in vitro.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aumento de Bifidobacterias, Roseburia (Filo Firmicutes). • disminución de Clostridium en las heces tras la aplicación del tratamiento. • problemas neurológicos también disminuyeron.

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	Nº muestra estudiada/nº de artículos revisados	Objetivos	Resultados
Grimaldi R., Glenn R. Gibson, Jelena Vulevic, Natasa Giallourou, Josué L. Castro-Mejía LHH, E. Leigh Gibson DSN and AC, LH H, E LG, DS N, A C. A Prebiotic Intervention Study in Children With Autism Spectrum Disorders (ASDs). Microbiome [Internet]. 2018;6(1):133.	Estudio de intervención	30 niños diagnosticados de TEA.	Evaluar el impacto de las dietas de exclusión y el uso del probiótico B-GOS® durante 6 semanas en 30 niños autistas.	<ul style="list-style-type: none"> • aumento de Bifidobacterias. • disminución de la anti-sociabilidad, puntuaciones más bajas de dolor abdominal.
Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. Microbiome [Internet]. 2017;5(1):1-16.	Ensayo clínico abierto, de intervención	18 niños entre 7-16 años diagnosticados de TEA.	Evaluar el impacto de Microbiota Transfer Therapy (MTT) sobre la composición de la microbiota intestinal y los síntomas gastrointestinales de 18 niños con diagnóstico de TEA.	<ul style="list-style-type: none"> • aumento de Bifidobacterias, Prevotella y de Desulfovibrio. • una mejoría del dolor abdominal, indigestión, diarrea y estreñimiento. • mejoría de los síntomas relacionados con el lenguaje, la interacción social, de las estereotipias; se percibió menos hiperactividad, irritabilidad y letargia.

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	N ^o muestra estudiada/n ^o de artículos revisados	Objetivos	Resultados
<p>Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación Improvement in symptoms and nutritional assessment after fol. Nutr clínica y dietética Hosp [Internet]. 2013;33(3):39-47.</p>	<p>Estudio Transversal, de intervención</p>	<p>30 niños con autismo que realicen (DLGC).</p>	<p>Conocer la modificación del comportamiento en relación al contacto visual, interacción social, hiperactividad y problemas GI (gastrointestinales) según la percepción de los padres de niños con autismo luego de la incorporación de la dieta libre de gluten y caseína (DLGC).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mejora significativa del ritmo de deposición, de la diarrea y el estreñimiento. • disminución de los cólicos. • mejora del contacto visual, de la respuesta al llamamiento por el nombre, de la ansiedad y la irritabilidad así como de un aumento de la concentración y del nivel de atención que prestan los niños. • aumento del lenguaje y de la búsqueda de contacto con otros niños y los padres mediante la realización de actividades.
<p>Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World J Pediatr. 2016;12(4):436-42.</p>	<p>Estudio de intervención</p>	<p>78 niños de 4 a 16 años con TEA sin dieta de restricción</p>	<p>Evaluar el efecto de una dieta libre de gluten tanto en los síntomas GI como en los de comportamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • disminución del dolor, hinchazón, la diarrea y el estreñimiento. • mejora en los comportamientos estereotipados, en la comunicación y en el comportamiento social. •

Resumen de los artículos revisados (continuación)

Título/Bibliografía	Tipo de estudio	Nº muestra estudiada/nº de artículos revisados	Objetivos	Resultados
Hernández Cruz AC., López Ordaz LG., Garza Sepúlveda G. C, Robles S., Márquez Zamora L. SPM. Impacto Del Bajo Consumo De Alimentos Con Gluten Y Caseína Sobre Síntomas Gastrointestinales En Niños De 3-12 Años De Edad Con Trastorno Del Espectro Autista. Artículo Orig Rev Salud Pública y Nutr [Internet]. 2017;16(3):1-5.	Estudio cuasi experimental, descriptivo, no aleatorio con muestra autoseleccionada, de intervención	Niños de 3-12 años con TEA con un total de 26 niños	Evaluar el efecto de la dieta sin gluten y sin caseína sobre los síntomas gastrointestinales en niños con trastorno del espectro autista.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la permeabilidad intestinal. • disminuyó la diarrea, la distensión abdominal y las flatulencias.
Pedersen L, Whiteley P, Kvist K, Shattock P, Parlar S. Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioural and psychometric measures of dietary response. Nutr Neurosci. 2014;17(5):207-13.	Estudio de intervención	72 niños con TEA		La edad influye en la respuesta a la dieta libre de gluten y caseína.
García PC, Martínez AP, Vázquez-díaz C, Díaz CV, García TC, Antonio J, et al. Papel de la enfermera de Atención Primaria en pacientes con enfermedad celíaca. RqR Enfermería Comunitaria, Vol 5, N° 3, 2017, págs 19-29 [Internet]. 2017;5(3):19-29.	Revisión bibliográfica	14 referencias bibliográficas	Determinar la importancia de la dieta en la enfermedad celíaca.	-----