

TRABAJO FIN DE GRADO NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



Universidad de Valladolid

CURSO 2020 – 2021

REVISIÓN SISTEMÁTICA

DIETA SIN GLUTEN EN AUTISMO

ALUMNA: Laura Rodríguez Esguevillas

TUTOR: Jose Antonio Garrote Adrados

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
	3.1 Trastorno del Espectro Autista (TEA): concepto, etiología y demografía	1
	3.2 Diagnóstico y manejo terapéutico.....	2
	3.3 Terapias actuales dirigidas al autismo relacionadas con microbiota y la alimentación.	4
	3.4 Justificación del trabajo.	5
3	OBJETIVOS.....	6
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
	5.1 Sistema gastrointestinal y anomalías gastrointestinales en TEA.	8
	5.1.1 Selectividad alimentaria: influencia en la alteración de la microbiota en TEA	9
	5.1.2 Microbiota intestinal en TEA.....	10
	5.1.3 Disbiosis intestinal y permeabilidad en personas con TEA	11
	5.1.4 Eje microbiota- intestino-cerebro.	12
	5.1.5 Eje inmunitario-cerebro en TEA: alergias alimentarias.....	16
	5.2 Intervención nutricional en individuos con TEA	18
	5.2.3 Dieta sin gluten y/o caseína	18
	5.2.4 Otras posibles terapias dietéticas en TEA.	21
5	CONCLUSIONES.....	23
6	BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

Introducción: El autismo es un trastorno del desarrollo neurológico que afecta de forma negativa a la comunicación del individuo con el medio. Actualmente la composición de la microbiota intestinal en esta población sigue sin estar muy clara, y los expertos sugieren que tiene un papel primordial en los síntomas tanto gastrointestinales como cognitivos. Se están comenzado a utilizar tratamientos alternativos a los tradicionales como dietas sin gluten y/o caseína, debido a la relación eje microbiota-intestino-cerebro.

Objetivo: Conocer cuáles son los problemas gastrointestinales más frecuentes en TEA y por qué factores están causados. Comprobar si existe efectividad utilizando dietas de eliminación de gluten y/ o caseína en personas con autismo con respecto a los problemas gastrointestinales. Determinar la eficacia de la nutrición como intervención para mejorar el funcionamiento conductual, cognitivo y social en personas con autismo.

Material y métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la relación entre el autismo y el tratamiento de los síntomas a través de la alimentación. La búsqueda se llevó a cabo en Pubmed a través de las palabras clave y teniendo en cuenta que los criterios de inclusión fueron artículos accesibles en español o inglés de los cinco últimos años.

Conclusiones: El autismo se relaciona etiológicamente con la microbiota. Los problemas más comunes son gastrointestinales como estreñimiento, diarrea, reflujo variando su prevalencia en función del grado de la enfermedad y conductuales como alteraciones del sueño, lo que se relaciona con el eje microbiota-intestino-cerebro. Los factores de estos síntomas se relacionan desde la infancia, así como la selectividad alimentaria y las hipersensibilidades alimentarias que frecuentemente padecen. Uno de los problemas en el autismo es la disbiosis macrobiótica lo que favorece el aumento de sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo y reacciones inflamatorias, generando así malestar gastrointestinal y generar efectos en el cerebro. Muchas personas con autismo presentan hipersensibilidad alimentaria a diferentes proteínas, por lo que se aconseja seguir en este caso una dieta sin gluten y/o caseína, ya que se ha visto una mejora en estos casos los problemas intestinales. Uno de los tratamientos más actuales es la alimentación complementaria a partir de dietas de eliminación o el uso de pro y prebióticos o suplementos vitamínicos. Los hallazgos obtenidos en base al tratamiento son mixtos, pero sugieren que son necesarias más investigaciones. Por lo que se desconoce si la dieta tiene efectos beneficiosos o adversos en estos individuos.

ABSTRACT

Introduction: autism is a neurodevelopmental disorder that negatively affects the communication of the individual with the environment. Nowadays, the microbiota composition in this population isn't very clear and experts suggest that it has a major role in both gastrointestinal and cognitive symptoms. Alternative treatments to traditional such as gluten free/ casein free diets are being used, due to relation between the microbiota-intestine-brain axis. **Objective:** to know which are the most frequent gastrointestinal problems in ASD and why. To check if there is effectivity using gluten and/or casein elimination diets in people with autism respect to gastrointestinal problems. To determine the efficacy of nutrition as an intervention for to improve behavioural, cognitive and social functioning in people with autism. **Material and methods:** A bibliographic review has been carried out about relationship between autism and the treatment of symptoms through diet. The search was carried out in Pubmed using the keywords and taking into account that the inclusion criteria were articles accessible in Spanish or English from the last five years. **Conclusions:** Autism is etiologically related to the microbiota. The most common problems are gastrointestinal such as constipation, diarrhea, reflux, its prevalence varying depending on the degree of the disease and behavioral such as sleep disturbances, which is related to the microbiota-intestine-brain axis. The factors of these symptoms are related since childhood, as well as food selectivity and food hypersensitivities that they frequently suffer. One of the problems in autism is macrobiotic dysbiosis, which favors the increase of toxic substances in the bloodstream and inflammatory reactions, thus generating gastrointestinal discomfort and generating effects on the brain. Many people with autism have food hypersensitivity to different proteins, so it is advisable in this case to follow a gluten and / or casein free diet, since an improvement in intestinal problems has been seen in these cases. One of the most current treatments is complementary feeding based on elimination diets or the use of pro and prebiotics or vitamin supplements. Overall, treatment-based findings are mixed, but suggest that more research is needed. So it is unknown whether the diet has beneficial or adverse effects in these individuals.

1 INTRODUCCIÓN

Este trabajo de fin de grado, se centra principalmente en un tema tan oído actualmente como es el Autismo y la relación con la alimentación y la microbiota. Concretamente trata de explicar, a través de una revisión bibliográfica, el efecto de la dieta sin gluten en los trastornos del espectro autista.

3.1 Trastorno del Espectro Autista (TEA): concepto, etiología y demografía.

Leo Kanner en 1943 introdujo por primera vez el término autismo para definir un síndrome específico observado en niños pequeños que se manifestaba en inicio temprano y con relaciones sociales interrumpidas, desde entonces se conoce como trastorno del espectro autista (TEA) (1)

El trastorno del espectro autista es un trastorno del neurodesarrollo que engloba un grupo heterogéneo caracterizado por una dificultad de comunicación e interacción social, que se inician en la infancia antes de los 3 años de edad, y duran toda la vida. Además, estas personas presentan comportamientos repetitivos, intereses o actividades restringidas y problemas gastrointestinales, pero dependen del tipo y gravedad. (2)

Actualmente, muchos estudios han determinado que la presencia de TEA se debe principalmente a alteraciones genéticas, ya que se han identificado más de 100 genes de riesgo de autismo. Además, también se deben tener en cuenta riesgos adicionales tanto medioambientales como biológicos. Por lo que se ha determinado que no se produce una sola mutación, sino una combinación genética y ambiental que influye en el desarrollo del cerebro temprano. (3)

Estos riesgos adicionales son maternos principalmente, entre ellos están edad avanzada durante la gestación de su feto, presencia de síndrome metabólico o incluso, el uso de antidepresivos. (4)

A nivel europeo, según una recopilación de la prevalencia de autismo de la Federación de Autismo de Castilla y León, actualmente hay 1 caso por cada 100 nacimientos. Sin embargo, en España no existe un registro oficial de casos de TEA, por lo que no se conoce con seguridad.

Se confirma en todos los estudios realizados en cualquier país, que la prevalencia de los TEA está aumentando conforme pasan los años. Además, la proporción de presencia de estos trastornos es mayor en hombres que en mujeres.

3.2 Diagnóstico y manejo terapéutico

El diagnóstico de estas enfermedades está determinado por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales V (DSMV-TR)*, a partir de la utilización de diferentes cuestionarios y escalas. Estas escalas incluyen entrevistas y programas de observación, administradas por especialistas, teniendo en cuenta su historia y presentación clínica.(1)

El DSMV incluye los diferentes trastornos como trastorno autista, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado, entre otros, en un mismo grupo que los engloba en una única nomenclatura “TEA”. Parte del diagnóstico, incluye tres grados de severidad, tanto para los síntomas de la comunicación social como de comportamientos restringidos y repetitivos: grado 3 “necesita ayuda muy notable”; grado 2 “necesita ayuda notable”; y grado 1 “necesita ayuda”.(2)

Ilustración 1. NIVELES DE SEVERIDAD EN TEA.

Categoría dimensional del TEA en el DSM-5	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Grado 3: necesita ayuda muy notable	Mínima comunicación social	Marcada interferencia en la vida diaria por inflexibilidad y dificultades de cambio y foco atención
Grado 2: necesita ayuda notable	Marcado déficit con limitada iniciación o respuestas reducidas o atípicas	Interferencia frecuente relacionada con la inflexibilidad y dificultades del cambio de foco
Grado 1: necesita ayuda	Sin apoyo <i>in situ</i> , aunque presenta alteraciones significativas en el área de la comunicación social	Interferencia significativa en al menos un contexto

Los principales síntomas que presentan de forma general estas personas son respecto a la interacción social/comunicación y su comportamiento.(5)

- Comunicación: contacto visual inconsciente, no mirar ni escuchar a la gente de su alrededor, resistencia a abrazos o caricias, no puede mantener o no inicia una conversación.
- Comportamiento: realiza movimientos repetitivos, actividades que pueden causarle daño como morderse, obsesión por un objeto, preferencias con alimentos.

Según el instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. aunque se pueden diagnosticar a cualquier edad, se conocen como un “trastorno de desarrollo” ya que los síntomas aparecen en los primeros años de vida. El diagnóstico en niños pequeños puede resultar sencillo ya que lo podrían reconocer los padres o profesores y además presentan expresiones del lenguaje poco comunes, entre otras cosas.(5)

Se ha demostrado que el DSM-V identifica de forma adecuada a los niños pequeños con síntomas cognitivos y adaptativos leves, lo que puede suponer una mayor posibilidad de tener un cambio significativo si existe una intervención temprana. Es por ello, que desde edades tempranas estas personas necesitan mantener unas necesidades con respecto al comportamiento, por lo que se deben mantener un conjunto de factores como una educación adecuada, salud y bienestar, apoyo familiar y apoyo en otros tipos de ambientes.(2)

Sin embargo, el diagnóstico en adultos es más complejo ya que se trata de un diagnóstico propio/individual y pueden ser síntomas de otros tipos de enfermedades mentales como ansiedad o déficit de atención. Por lo que estos adultos deben acudir al médico para que les analice como interactúan con los cambios sociales o si hay presencia de comportamientos repetitivos.(5)

Anteriormente, el principal tratamiento para los TEA estaba basado en la farmacoterapia para los signos que más se perciben como el nerviosismo, irritabilidad, agresión o insomnio a partir de ansiolíticos, sedantes, bloqueadores opiáceos, antidepresivos, etc. Todos ellos recomendados y validados por los científicos.(1)

Otros de los principales tratamientos eran la terapia conductual individualizada, terapia psicológica y educativa, para aprender las habilidades necesarias para vivir independientemente. (7)

3.3 Terapias actuales dirigidas al autismo relacionadas con microbiota y la alimentación.

A día de hoy, son muchos los padres y madres de niñas y niños con este trastorno que han comenzado a utilizar de forma generalizada otros métodos complementarios y alternativos, ya que existen hipótesis de que la composición del microbiota gastrointestinal es una de las causas de este trastorno.

De forma general, en la microbiota habitan un conjunto de microorganismos que de forma simbiótica, y ejercen funciones metabólicas contribuyendo a la recuperación de nutrientes y energía no digeribles, así como al desarrollo normal del sistema inmune.

Sin embargo, ciertos expertos mantienen la hipótesis de que las personas con esta enfermedad tienen una microbiota alterada y que podría tener relación con los síntomas gastrointestinales y cognitivos.

Podemos afirmar que, con relación a las enfermedades intestinales, la microbiota, ha sido estudiada en profundidad. Sin embargo, en el ámbito de enfermedades mentales como Autismo o Alzheimer, no han comenzado a existir evidencias hasta la actualidad de que es posible que realice un papel clave debido a múltiples vías de comunicación entre el intestino y el cerebro conocido como Eje microbiota-intestino-cerebro. (8)

Estos crecientes estudios que relacionan la microbiota y el cerebro, en relación a la disminución de síntomas del TEA y corregir los desequilibrios del ecosistema intestinal, han sugerido plantear terapias centradas en la dieta (9).

Estas dietas son especialmente las de eliminación de ciertos alimentos como es el caso de la dieta sin gluten y caseína o las dietas cetogénicas o de uso de pro y prebióticos para mantener un equilibrio en la microbiota intestinal.

En el caso de las dietas sin gluten y caseína, se trata de la eliminación de ciertas proteínas que están contenidas en una alimentación normal, como se realiza en el tratamiento para personas con enfermedad celiaca, alergia al trigo de carácter inmune, o sensibilidad no celiaca al gluten, de carácter no inmune.

3.4 Justificación del trabajo.

Tras analizar estos datos, como se ha comentado, esta enfermedad va en aumento, lo que conlleva a ser catalogado como un problema de salud a nivel mundial. Es por esto que ha aumentado la necesidad de conocimiento sobre el tratamiento de los síntomas del autismo.

Por otro lado, actualmente ha aumentado el número de personas que practican diferentes tipos de dietas bajo creencia de obtener beneficios, incluyendo aquí el uso de alimentación complementaria en autismo por su supuesta eficacia a nivel cognitivo.

Este aumento populista de uso de dietas como tratamiento a enfermedades me ha llevado a considerar necesario el análisis de la nutrición y su relación con esta enfermedad, e identificar si existe eficacia cierta.

Finalmente, considero importante su estudio y análisis, para conocer si existe la posibilidad de mejorar la vida social de personas con autismo, tratándose como un avance para la sociedad y bienestar de estas personas.

3 OBJETIVOS

Por todo lo comentado anteriormente, este TFG tiene como objetivo general realizar una revisión bibliográfica sobre los siguientes objetivos específicos:

- Conocer cuáles son los problemas gastrointestinales más frecuentes en TEA y por qué factores están causados.
- Comprobar si existe efectividad utilizando dietas de eliminación de gluten y/ o caseína en personas con autismo con respecto a los problemas gastrointestinales.
- Determinar la eficacia de la nutrición como intervención para mejorar el funcionamiento conductual, cognitivo y social en personas con autismo.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de fin de grado se han utilizado diferentes fuentes, todas ellas a través de internet, entre los meses de mayo y junio del 2021. Para desarrollar algunos puntos, como las definiciones en la introducción o la prevalencia se han utilizado páginas web, libros, manuales de la enfermedad del autismo, artículos en relación a la enfermedad y documentos de científicos expertos por redes sociales

La elaboración de esta revisión sistemática se ha basado en la búsqueda de artículos científicos con el buscador principal "Pubmed". Todos estos artículos ordenados por el gestor bibliográfico "Zotero". La estrategia de búsqueda se ha basado en el uso de varias palabras clave en español e inglés, con el operador booleano AND.

- Se han utilizado como palabras clave en español las siguientes: dieta sin gluten y/o caseína, autismo, TEA.
- Se han utilizado como palabras clave en inglés las siguientes: autism, gut microbiote, nutrition, cognitive funtion, gluten.

Criterios de inclusión:

Para esta revisión fueron seleccionados aquellos artículos definidos como revisiones sistemáticas, estudios experimentales en humanos como estudios de casos y controles o cohortes.

Todos ellos con texto completo accesible, usando como herramienta la biblioteca online de la Universidad de Valladolid para el acceso a publicaciones sin la necesidad de pago. Estudios descargables en español o en inglés.

Además, para la selección se tuvieron en cuenta tres factores principales: el título, año de publicación entre los años 2016 y 2021, y el resumen del artículo.

Criterios de exclusión:

Se descartaron aquellos que no guardaban relación con el tema de estudio y no tenían una suficiente calidad de metodología o baja potencia estadística, que no estuvieran ejecutados en humanos y aquellos anteriores al 2016.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez realizada la búsqueda inicial se localizaron 177 resultados, de los cuales tras ser analizados fueron excluidos todos menos 27 por no ser relevantes para los objetivos y no cumplir los criterios de inclusión.

Estos artículos, trataban sobre el efecto de la nutrición en la microbiota de personas con autismo; otros estaban relacionados con la dieta sin gluten y el autismo y por último, otros trataban sobre el gluten y la función cognitiva.

Analizada toda la información de los documentos, a continuación, se muestra el resumen de lo encontrado en relación a los objetivos planteados anteriormente.

5.1 Sistema gastrointestinal y anomalías gastrointestinales en TEA.

Durante décadas las condiciones gastrointestinales se han considerado una parte importante de los pacientes autistas, variando entre los diferentes grupos de edad. (10). Estos síntomas generalmente son: estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y reflujo oscilando su prevalencia en niños con TEA de 23% hasta el 70%, ya que se correlaciona el grado de severidad del autismo con la aparición de los síntomas. (11) (12)

Aunque esta variabilidad de prevalencia de las alteraciones gastrointestinales también puede deberse a las diferencias entre los estudios como: variación de los criterios utilizados, la definición de cualquier síntomas gastrointestinal o incluso el periodo de tiempo de estudio o la edad de los participantes.(12)

Otras alteraciones como la gastroenteritis, alergias alimentarias o la enfermedad inflamatoria intestinal también suelen ser muy comunes en niños con TEA, lo que probablemente contribuya al desarrollo de síntomas gastrointestinales.(13)

Las afecciones gastrointestinales en TEA están relacionadas con conductas problemáticas del sueño y comportamiento como ansiedad, depresión, agresión e irritabilidad. (10).

Un estudio realizado a niños con TEA confirmó que la composición de bacterias en heces era claramente distinta en aquellos que tenían problemas de sueño, correlacionando la composición microbiana con las alteraciones en el comportamiento. Por lo que determinó que existen cambios bidireccionales en el eje intestino-cerebro.(14)

5.1.1 Selectividad alimentaria: influencia en la alteración de la microbiota en TEA

Debemos tener en cuenta que la composición de la MI está influenciada por una combinación de factores como la genética, la dieta, el uso de antibióticos, el nacimiento o la enfermedad.(15). Uno de los más importantes en el caso de personas con TEA es la selectividad de los alimentos.

Los niños, sobre todo aquellos que padecen autismo, tienen cierta selectividad por determinados alimentos y conductas alimentarias difíciles y exigentes, llevando a problemas de alimentación o consecuencias negativas para la salud. Estudios recientes han indicado que la selectividad está determinada por factores como: textura, apariencia, sabor, olor y temperatura, así como renunciar a nuevos alimentos. (12) Las nuevas evidencias (16) sugieren que esto puede afectar a la estructura de la microbiota intestinal principalmente porque los niños con TEA suelen rechazar aquellos alimentos que contienen mayor cantidad de fibra como vegetales y frutas y primar el consumo de alimentos procesados. (13)

Concluyendo que estos problemas al miedo por la innovación y la obsesión por detalles van a disminuir la calidad de la dieta en niños con TEA en comparación a los niños sanos. (11) Por lo que las evidencias sugieren que todo este conjunto de problemas relacionados con los estímulos sensoriales, podrían implicar un mayor riesgo de deficiencias nutricionales que podrían, a su vez, afectar los síntomas gastrointestinales y la microbiota.(12)

Con respecto a la selectividad, también es importante tener en cuenta que estas terapias nutricionales, y por consiguiente, la introducción de nuevos alimentos, pueden suponer un conflicto para las personas con autismo y una obstaculización para las familias.(11)

Por lo que es muy importante que las personas autistas sigan una dieta controlada y guiada por nutricionistas y así conseguir una dieta equilibrada y variada, evitando en cierto modo posibles deficiencias nutricionales.

La dieta es uno de los reguladores más efectivos de la microbiota, pero por otro lado, también se debe tener en cuenta otros factores la lactancia materna durante 6 meses, parto natural o el consumo de antibióticos, afectado este último a las bacterias comensales que contribuyen a la homeostasis intestinal. (16) (17)

Tras estudiarse la composición de la microbiota intestinal de personas con TEA, se ha observado que existe un desequilibrio bacteriano de tal forma que puede justificar el desarrollo de los síntomas gastrointestinales presentes en estas personas. (12). Por lo que, a continuación, nos vamos a centrar en explicar más a fondo la microbiota gastrointestinal.

5.1.2 Microbiota intestinal en TEA

La microbiota intestinal juega un papel importante en la fisiología y patología humana, ya que determina la distribución bacteriana del intestino. Su composición en los humanos va a depender del lugar en el que nos encontremos del tracto gastrointestinal y de diferentes factores (pH, actividad del agua) (16)

La presencia de trastornos gastrointestinales en TEA se asocia con una composición alterada de la microbiota intestinal, posiblemente esto se deba a que es menos diversa. Varios estudios recopilados en un metaanálisis (13) confirmaron una menor abundancia de *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E. Coli* y *Enterococcus*, una mayor abundancia de *Faecalibacterium* y *Lactobacillus*, y una abundancia ligeramente mayor de *Ruminococcus* y *Clostridium* que los niños sin TEA. Además, determinaron que estos niveles bajos de *Bifidobacterium*, bacterias protectoras, combinados con niveles altos de *Lactobacillus* producían un desequilibrio pudiendo contribuir en el desarrollo de los síntomas autistas.

Por otro lado, varios estudios mostraron una alteración de la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* (17) correlacionándolo con afecciones inflamatorias como enfermedades inflamatorias del intestino y la obesidad.(18)

Sin embargo, un estudio de casos y controles determinó que la diferencia de proporción no fue significativamente diferente a los niños sanos. (19)

A pesar de que la mayoría de las investigaciones indican una variabilidad notoria en su composición, no es posible actualmente determinar la microbiota para el TEA, ya que los estudios son pequeños y existen aún muchas contradicciones.(17)

La evidencia que relaciona la microbiota con estos síntomas gastrointestinales, determina que podría suceder en parte, por la influencia en el metabolismo del huésped y el sistema inmunológico.(16) (20).

Más del 50% de estas manifestaciones gastrointestinales y conductuales en el autismo, pueden deberse a una microbiota intestinal disbiótica.(13) (21)

Recientemente se ha observado en diferentes estudios con ratones, que aquellos que tenían una escasa microbiota tenían comportamientos relacionados con la ansiedad y estrés, demostrando que ciertos comportamientos inducidos por ausencia de microbiota intestinal se correlacionan con cambios sociales. (22)

5.1.3 Disbiosis intestinal y permeabilidad en personas con TEA

Cuando se produce un desequilibrio de la microbiota intestinal queda como resultado un aumento de microbios no comensales (disbiosis), por lo que se interrumpe la homeostasis de la microbiota intestinal(15)

De este modo se genera un aumento de la permeabilidad intestinal, de tal forma que las sustancias exógenas, en algunos casos neurotóxicas, pueden ingresar el torrente sanguíneo afectando a función cerebral y deteriorando el comportamiento social (16)(12) Esto es precisamente lo que se ha observado en individuos con TEA, de tal forma que permite la entrada de moléculas que normalmente no podían atravesar la membrana.(23)

Varios estudios confirman a partir de pruebas como la de la lactulosa que los pacientes con TEA presentan una permeabilidad mayor que controles sanos.(16) (20). Por lo que se van a producir alteraciones a nivel del eje microbiota-intestino-cerebro.

Esto es debido a que la permeabilidad va a permitir el aumento de toxinas derivadas de bacterias circulantes por la pared intestinal deteriorada, lo que conduce a una respuesta inmunológica inflamatoria, aumentando la concentración de citocinas proinflamatorias sistémicas. Además, incluir que, niveles altos de ciertas citocinas se ha asociado en niños con TEA llevan una comunicación deteriorada.(12) La presencia de estas citocinas, contribuye a la degradación de la barrera intestinal, conduciendo así a un mayor tránsito de productos bacterianos intestinales en los niños con TEA.(20)

Se ha observado, que en los niños con TEA hay un aumento de los niveles sanguíneos de lipopolisacáridos. Se trata de endotoxinas encontradas en bacterias gramnegativas, como las anteriormente descritas en la microbiota de individuos con TEA que tienen la capacidad de romper la barrera cerebral e interferir en la comunicación. Están asociadas a una mayor producción de IL-6. De esta forma podría comunicarse con el sistema nervioso central y deteriorar el comportamiento en los niños con TEA. (20).

Se puede asegurar de forma convincente gracias a la evidencia actual, que la composición del microbioma tiene un impacto más allá de la enfermedad, determinando el estado de ánimo, la respuesta al estrés y varios aspectos del comportamiento. Sugiriendo así, la existencia de un vínculo entre la dieta, la composición de la microbiota intestinal y los trastornos mentales.(24)

5.1.4 Eje microbiota- intestino-cerebro.

En la actualidad las enfermedades neuro inmunes, no pueden definirse por un solo órgano o sistema individual, sino que se debe considerar un punto de vista más sistémico. (15) por lo que no vamos hablar de la vía bidireccional intestino-cerebro, si no de la unión con la microbiota.

El eje microbiota-intestino-cerebro, supone una comunicación del intestino y el cerebro con el microbioma a través de varias rutas que involucran el sistema nervioso neuroendocrino, neuro inmune y autónomo. (16). Esta comunicación se va a establecer gracias la secreción de sustancias por parte de la microbiota.

Varios artículos han dado una descripción completa de las complejas interacciones entre este eje y las secreciones normales de la microbiota para su comunicación. Se ha sugerido que existen al menos tres vías para vincular la función cerebral con el microbioma. En primer lugar, a través del nervio vago, que comunica el intestino con el cerebro gracias a una serie de efectos inmunomoduladores, como el control básico gastrointestinal (motilidad, secreción de mucosa, flujo sanguíneo. (24) Esta vía es una de las principales para transmitir información, ya que dependiendo de la integridad vagal va a depender el comportamiento de los individuos.

En segundo lugar, a través de interacciones con el sistema inmunológico a través de la producción de metabolitos inmunomoduladores. Por último, la composición de la microbiota bacteriana, ya que pueden sintetizar una serie de neurotransmisores que juegan un papel importante en la regulación gastrointestinal.(24)

Por otro lado, el desarrollo de este eje ocurre temprano en la vida, ya que la colonización bacteriana comienza con el nacimiento. Se pueden establecer guías paralelas entre el desarrollo del microbioma y del sistema nervioso, por lo que periodos críticos del neurodesarrollo podrían estar relacionados con periodos críticos de la colonización del microbioma. (24)

Cuando existe una disbiosis se generan cambios en la motilidad que afectan a las secreciones, también se producen alteraciones inmunitarias, como el aumento de la producción de citocinas y una alteración en el TGF- β que podrían contribuir a un funcionamiento cerebral desregulado.(25)

Todavía se necesitan estudios longitudinales, con relación a la alteración de la microbiota en individuos con TEA, para investigar si estos cambios en la microbiota tienen relación con los trastornos neuropsiquiátricos. Pero hasta ahora varios estudios han sugerido la intervención con pro y prebióticos para regular la secreción inflamatoria y endocrina (22) demostrando que el suministro de bacterias intestinales comensales, reduce los síntomas gastrointestinales y alteraciones del comportamiento relacionadas con TEA. (24)

- **METABOLITOS RELACIONADOS CON LOS SINTOMAS DEL TEA**

Debido a la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, la influencia de los metabolitos producidos por bacterias ya ha quedado aclarada gracias a las investigaciones actuales.(17)

Muchos de los neurotransmisores secretados por las bacterias intestinales van a inducir a las células a liberar moléculas que tienen la capacidad de modular la señalización neural dentro del sistema nervioso entérico y, controlar la función y el comportamiento del cerebro, a través del eje microbioma-intestino-cerebro. (12)

Los productos de la microbiota intestinal incluyen una gran variedad de metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, compuestos fenólicos y amino ácidos que afectan al comportamiento de los pacientes con TEA, además se cree que este efecto esta mediado por las vías vagales. (16)

Los AG de cadena corta incluyen ácido acético, ácido propiónico, butirato, ácido isobutírico. ácido valérico y ácido isovalérico, como productos de la fermentación de carbohidratos no digeribles por bacterias intestinales en el colon y se ha sugerido que tienen varios efectos saludables relacionados con el control de peso, los perfiles de lípidos y la salud del colon. (12) (16)

Sin embargo, los ácidos grasos de cadena corta influyen en el intestino y otros órganos actuando como moléculas de señalización, reduciendo la motilidad gastrointestinal y modulando células inmunes. (20)

También se ha demostrado que la acumulación de AGCC, específicamente de propionato, tiene amplios efectos sobre la fisiología del sistema nervioso y está asociada a la patogenia de los TEA. De hecho, se han informado que niveles más altos de ácido acético y propiónico pueden inducir comportamientos autistas en niños con TEA. Por lo que la translocación a través de la barrera hematoencefálica por transportadores o por difusión pasiva podría causar efectos potenciales en el cerebro y conducir al desarrollo de algunos síntomas de TEA (12)

El ácido propiónico producido por bacterias puede atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir la bomba sodio potasio, además de desencadenar la activación inmunitaria y cambios en la expresión génica. Además de los efectos directos sobre el cerebro, se ha demostrado que el propionato modula la secreción de serotonina en el intestino y dopamina en el cerebro, lo que podría contribuir a la hiperserotonemia observada en niños con TEA.(16)

Diversos estudios demostraron que la administración intracerebroventricular de ácido propiónico aumentaba los comportamientos estereotipados y repetitivos en ratas, lo que influía en el metabolismo de neurotransmisores clave.(17)

Es cierto que se desconocen los mecanismos precisos de cómo los AGCC alteran el comportamiento en los TEA, pero pueden estar implicados efectos sobre la función mitocondrial, como el ciclo de Krebs, o alteraciones epigenéticas. (12)

Tras la realización de un estudio experimental, un nivel bajo de AGCC se relacionó con el uso de probióticos, una menor fermentación sacarolítica por parte de bacterias beneficiosas o una mayor permeabilidad intestinal, lo que posteriormente eliminó muchos de los síntomas autistas (13). También se ha confirmado en diversos estudios que la privación de alimentos ricos en propiónico o la reducción de bacterias productoras de este inducida por antibióticos mejoró su condición clínica. (17) Es por esto que esta aumentando el uso de terapias dietéticas relacionadas con pre y probióticos.

Otros de los metabolitos importantes son los aminoácidos, unos de los principales compuestos que contienen nitrógeno. Los AA derivados del hospedador o de los alimentos ingresan al intestino y las bacterias intestinales los metabolizan en una amplia variedad de productos. Se ha confirmado que la microbiota va a tener la capacidad de regular el grupo y composición de amino ácidos disponibles para el huésped. De esta forma podría definirse que las alteraciones en la disponibilidad de amino ácidos pueden conducir a cambios en las vías inflamatorias.(25)

Finalmente, se ha observado que los pacientes con TEA tienen un alto nivel de aminoácidos libres, que derivan de la hidrólisis de proteínas y péptidos, como el glutamato, y pueden estar implicados en la etiopatogenia de los trastornos del neurodesarrollo (12)

- **NEUROTRASMISORES IMPLICADOS EN EL COMPORTAMIENTO DEL CEREBRO EN TEA**

La señalización de los neurotransmisores puede ocurrir directamente a través del nervio vago a través de moléculas de señalización como la serotonina, GABA y citocinas antiinflamatorias. Pero como se ha comentado anteriormente, la señalización también puede ocurrir indirectamente por metabolitos que actúan de forma endocrina como 5'-HT, GABA o los producidos por la fermentación bacteriana como ácidos grasos de cadena corta, así como butirato y propionato.(15)

Se ha descubierto que la alteración de estos neurotransmisores, contribuye a la sintomatología de los individuos con TEA, ya que la microbiota produce una gran cantidad de compuestos neuro activos que activan o inhiben las neuronas centrales.(16)

El primer biomarcador identificado fue la serotonina, esta molécula se produce en el tracto gastrointestinal y tiene la capacidad de modular el desarrollo neurológico con una importante relación en la función social y conducta repetitiva.(12)

Niveles altos de serotonina pueden estar causados por la hipersecreción gastrointestinal producido por las células del intestino implicando un aumento de la función de motilidad intestinal. Además, se cree que la disbiosis y el deterioro del sistema inmunológico podrían estar involucrados en el aumento de sus niveles.(16)

Por otro lado, la disbiosis puede disminuir el número de AA absorbidos en la dieta y reducir la disponibilidad de triptófano (el precursor de la serotonina) en el tracto gastrointestinal de los niños con TEA asociándolo a síntomas conductuales de TEA más graves y con una menor disponibilidad y síntesis de serotonina en el cerebro. Por lo tanto, la disbiosis de la microbiota intestinal afecta la disponibilidad de triptófano para el huésped y empeora el deterioro cognitivo.(12) (16)

Un estudio actual observó que, en comparación a los neurotípicos, los niveles promedio de serotonina en sangre, eran significativamente en los niños autistas, y una reducción de los niveles de melatonina. Tras la realización de este estudio, se observó que un desequilibrio en la microbiota con una reducción de las bacterias que producían butirato, produjo un aumento de serotonina y disminución de melatonina. De tal forma que esta

alteración de la microbiota también podría tener relación con los problemas del sueño en personas con TEA. (14)

Por otro lado, vamos a hablar del ácido gamma-aminobutírico. Es el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro y se ha observado que un patrón de GABA alterado es una característica clave de la neurofisiología de los TEA. Si la transmisión inhibitoria GABAérgica está alterada en pacientes con TEA, puede resultar en un equilibrio anormal de excitación / inhibición en el cerebro, alteración de la señalización neural, procesamiento de información y comportamiento de respuesta. (16)

Además de la serotonina, los AGCC y GABA las bacterias intestinales también son capaces de producir una serie de otros compuestos neuroactivos e inmunomoduladores, que incluyen dopamina, histamina y acetilcolina.(24)

En general los estudios refuerzan la correlación entre los síntomas del TEA, la microbiota intestinal y los niveles de neurotransmisores. Por todo ello, se sugiere que las intervenciones para regular la disbiosis intestinal podrían mejorar los síntomas de comportamiento del TEA.

5.1.5 Eje inmunitario-cerebro en TEA: alergias alimentarias

A partir de diferentes informes de los padres, se ha demostrado que las alergias alimentarias se observan con mayor frecuencia en individuos autistas que en la población general. Múltiples estudios investigaron la relación de las alergias alimentarias y observaron que los niños autistas tienen mayores niveles de IgA, IgG e IgM.(25)

Por lo que el intestino y el cerebro también pueden influirse a través de las vías inmunológicas, ya que está vinculado al desarrollo del tejido linfoide, que se encarga de reconocer microorganismos patógenos.(16)

La microbiota juega un papel fundamental en el mantenimiento de las mucosas, ya que el sistema inmunológico innato detecta los microorganismos de la pared intestinal y un epitelio intestinal comprometido y la traslocación bacteriana van a llevar a una mayor inflamación sistémica y una activación innata, incluyendo una regulación de las citoquinas. Esto conlleva a promover respuestas patológicas que se relacionan con la enfermedad del autismo, disfunción neurocognitiva, anomalías del sueño y fatiga crónica.(15)

En un estudio de casos y controles, se observó un aumento de citocinas en niños con TEA y problemas gastrointestinales. Un aumento de IL-5 lo que es muy importante ya que se encarga del cambio de clase de anticuerpos y promueve el cambio de clase a IgA. Estos anticuerpos se encuentran en los tejidos de las mucosas y se encargan de la protección intestinal frente a bacterias, virus y toxinas patógenas, manteniendo la homeostasis intestinal. (20)

También se observó un aumento de IL-15 relacionado con la sobre expresión en la mucosa intestinal de aquellos que presentan enfermedad celiaca y un aumento de la IL-17 en niños con TEA y trastornos gastrointestinales relacionándolo con la enfermedad de Crohn, celiaca y la enfermedad inflamatoria intestinal y consecuencias en el comportamiento.(20)

Esta respuesta autoinmune en individuos con TEA se relaciona, por lo tanto, con reacciones alérgicas o sensibilidad con ciertos alimentos. Especialmente podemos hablar de que el aumento de linfocitos y de citocinas está relacionado con la gastritis crónica. (23)

En varios estudios, se ha observado un aumento del TNF- α y el TGF- β relacionándolos también con la gravedad de los síntomas del TEA.(16). Además, estas respuestas inmunes se asocian con aumentos de mastocitos lo que resulta una liberación elevada de mediadores inflamatorios, lo que a su vez puede influir en el comportamiento a través de interacciones con las neuronas.(25)

Es posible que la formación de compuestos bacterianos llegue al torrente sanguíneo, generando la producción de ciertas citocinas y que estas envíen señales directamente al sistema nervioso central. Por lo que repercute en la plasticidad neuronal, y por consecuencia en el estado de ánimo y comportamiento.(17)

El conjunto, esto puede sugerir que las respuestas alérgicas intestinales pueden afectar a los circuitos cerebrales implicados en el comportamiento social de pacientes con TEA con alergias alimentarias.

Ya que existe alguna indicación de que el TEA está relacionado con alergia alimentaria o hipersensibilidad, las dietas sin gluten y/o caseína podrían tener una explicación posible con respecto a su tratamiento. (26)

5.2 Intervención nutricional en individuos con TEA

El uso de la medicina complementaria y alternativa (MCA) está aumentando entre los niños y es común en aquellos con enfermedades o trastornos crónicos, como el TEA. (27) El objetivo principal del tratamiento en personas con TEA es aumentar su calidad de vida, así como su independencia funcional. Sin embargo, no se ha mostrado que ningún tratamiento farmacéutico mejore estos problemas, por lo que muchos padres han recurrido a probar dietas alternativas.(23)

Estos tratamientos han surgido debido al interés de remodelar la microbiota intestinal y mediar la disbiosis, para poder corregir los déficits sociales asociados al eje microbiota-intestino-cerebro.(18) Además, también han surgido para conseguir paliar estos problemas gastrointestinales como diarrea o síndrome del intestino irritable, tan comunes en TEA.(23)

La relación etiológica entre la nutrición y los síntomas del TEA ha llevado a optar por combinar las terapias convencionales con dietas adecuadas para mejorar la salud intestinal y aliviar la gravedad de la enfermedad, teniendo en cuenta una alimentación individualizada y controlada por nutricionistas. (17)

La alternativa cada vez está más extendida, pero sin embargo no existe mucha la evidencia que defienda su eficacia y seguridad, además las investigaciones son muy limitadas en cuanto a la calidad.(28)

Basándonos en la hipótesis de que algunos de los síntomas del TEA son causados por hipersensibilidades dietéticas, las dietas de eliminación van a tener el objetivo de mejorar los síntomas conductuales al restringir las ingestas de los componentes que causan este problema.(23)(17)

5.2.3 Dieta sin gluten y/o caseína

Se caracteriza por la exclusión de alimentos que contienen trigo, avena, cebada o centeno, como el pan, pasta u otros productos de panadería elaborados con estos cereales junto con la eliminación de aquellos alimentos que contienen caseína, es decir, la no ingesta de productos lácteos (leche vaca o materna, yogures, queso, entre otros)(12)

La caseína, es una de las proteínas que con mayor frecuencia causa una reacción inmunitaria, además según estudios se descubrió que la enfermedad celiaca era tres veces mayor en niños con autismo. Una de las teorías se basa en que se produce una reacción con estas proteínas asociado a la formación de autoanticuerpos o citocinas proinflamatorias. (11)

Se ha demostrado que los niños con TEA que consumían leche de vaca o alimentos con gluten, presentaban mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias y un aumento de los síntomas.(23)

Un estudio de cohortes determino que, tras el estudio de polimorfismos de los loci HLA de clase II, antecedente que predispone la enfermedad celíaca en la población autista, existe cierta correlación genotipo-fenotipo, en el que al menos en un subtipo de autismo se consideraría un trastorno relacionado con el gluten. (29)

Las pruebas en sujetos sanos de esta dieta sugieren que se produce una reducción de las poblaciones bacterianas beneficiosas, el aumento de patógenos oportunistas y efectos inmunosupresores, por lo que esta dieta podría recomendarse solamente cuando se diagnostique una intolerancia o alergia en personas con TEA. (12) Mari-Bauset et al también recomienda esta dieta a personas con TEA que estén diagnosticadas intolerancias o alergias al gluten o caseína, ya que no hay suficiente evidencia para respaldar esta dieta.(30)

Otro de los enfoques de esta dieta en TEA tiene su origen en los problemas de la microbiota, y el metabolismo anormal de estas proteínas, posiblemente debido a la ausencia de peptidasa.(17)

Según la *“teoría del exceso de opioides”*, la digestión de las proteínas, gluten y caseína, producen péptidos con actividad opioide (gluteomorfina y caseomorfina) que pueden ingresar al torrente sanguíneo cuando la permeabilidad intestinal es alta. Estos péptidos tienen una estructura similar a las endorfinas y se pueden unir a receptores opioides neuroactivos que afectan directamente a los procesos del sistema central.(23) (24)

Uno de estos opioides exógenos, la caseomorfina, se conoce como agonista del receptor y tienen la capacidad de interactuar con el sistema morfina/serotonina. En niños con TEA, se ha observado que estos péptidos digeridos de forma incompleta atraviesan la mucosa llegando al torrente sanguíneo y luego al sistema nervioso central, teniendo efectos negativos sobre la atención, maduración del cerebro y el aprendizaje.(11)

Los datos para la evaluación de los efectos de esta dieta son muy limitados ya que las estrategias nutricionales y los resultados varían entre los diversos estudios, aunque muchos confirman la reducción de los síntomas conductuales en pacientes con TEA. (17)

Los hallazgos de una revisión sistemática sobre este tema, concluyeron que esta dieta no se asoció a ninguna mejora en los resultados del TEA. Determinó que no hay indicios de que tenga un efecto positivo sobre los síntomas centrales del autismo. Además, incluyen que existe un grado de incertidumbre debido a la muy baja calidad de la evidencia. (31)

Conjuntamente, los hallazgos de un ensayo actual confirman que no hay diferencias sintomáticas con la población sana. Por lo que se necesitan más evidencias futuras sobre el efecto del gluten en personas con TEA, para su comprensión y defensa. (32)

Por otro lado, también se ha observado en un estudio realizado a mujeres sanas que no existe asociación significativa entre la ingesta de gluten y cambios en la función cognitiva. (26)

Para finalizar, tras la realización de un ensayo clínico aleatorizado se concluyó que había hallazgos que apoyaban esta dieta en ciertos individuos con TEA. Sin embargo, se destaca la importancia de realizar más investigaciones sobre los factores biológicos y dietéticos. (33)

Uno de los principales problemas que se plantean es que la ausencia de leche y productos lácteos conduce a una deficiencia de calcio, fosfato y vitaminas. (17) Aunque no hay una conclusión clara de que haya algún riesgo ya que todavía no se ha aclarado. (11)

Además, cabe destacar que en estudios se concluye que se produce una disminución del apetito, pérdida de peso arriesgada, ya que se debe a la restricción dietética y no está controlada. Además, incluir despertarse por la noche, ya que las alteraciones del sueño en niños con TEA son muy comunes. (31)

Este tipo de dietas supone un aumento de preocupación y tiempo para los padres, e incluso un aumento en el costo de la compra, ya que los estudios informan que los alimentos sin gluten son más caros en un 240%. Otra de las desventajas es que esta dieta provoca aislamiento social. (11)

Muchos de los estudios defienden que puede haber mejoras en la enfermedad, sin embargo, no hay pruebas suficientes. (11) Además, Los resultados registrados son

contradictorios en cuanto a la dieta, ya que algunas pruebas apoyan el uso de esta dieta para mejorar los síntomas gastrointestinales y del comportamiento. Sin embargo, otros determinan que no es adecuada porque supone una eliminación de la fibra en la dieta por lo que provocaría estreñimiento.(12)

Según evidencias actuales, no parece haber ningún beneficio de proporcionar esta dieta a niños y adolescentes con TEA en relación a paliar los síntomas conductuales.(31)

Es por esto que la información es muy variable y poco consistente. Debemos de tener cuidado en la interpretación de las evidencias ya que se necesita aclarar los efectos de esta dieta. (34) (30)

5.2.4 Otras posibles terapias dietéticas en TEA.

Actualmente, también se está utilizando otra dieta de eliminación, la dieta cetogénica. Se utiliza para personas con epilepsia y se ha intentado utilizar en personas con TEA. Tras la comparación de esta dieta con la dieta sin gluten, se observó que ambas posiblemente disminuyesen las manifestaciones autistas. Sin embargo, siguiendo la misma línea de antes, se necesitan más investigaciones ya que los estudios se realizan con un número muy reducido de personas. (35)

Las terapias adyuvantes para los TEA incluyen dietas personalizadas y manipulación de la microbiota intestinal (es decir, el uso de probióticos y prebióticos), con el fin de corregir la disbiosis y restaurar una conversación saludable entre el intestino y el cerebro, lo que disminuiría parcialmente los síntomas gastrointestinales y neuroconductuales.(17)

La reconstrucción del microbioma por lo tanto está en constante investigación. Varios estudios sugieren que el tratamiento con probióticos presenta diferencias significativas en las heces y también presencia de un comportamiento no alterado.(12)

Los probióticos son microorganismos atenuados que van a tener la capacidad de mejorar la inmunidad, inhibir el crecimiento de bacterias no comensales, entre otros. El término psicobióticos, se define como cualquier organismo vivo que produce beneficio en aquellos pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas. La mayoría de estos tienen la capacidad de promover la síntesis de neurotransmisores que influyen en el eje intestino-cerebro y la salud mental.(15)

Un estudio de intervención prebiótica en TEA (suplementación con B-GOS) respalda la posibilidad de que esta dieta genera una reducción significativa de las puntuaciones de

anti sociabilidad y a la disminución en heces de amino ácidos en relación a la inflamación intestinal. Estos resultados refuerzan el papel beneficioso potencial de estas bacterias en el SNC y el impacto de estos enfoques dietéticos combinados.(36)

Por último, también vamos a hablar de los suplementos, ya que en la actualidad hay una alta tasa de uso. Las multivitaminas se consideran una terapia popular en los TEA, justificada por la deficiencia dietética de vitaminas y micronutrientes en estas personas. Sin embargo, todas ellas no tienen evidencias suficientes para ser respaldadas lo suficiente para conocer si producen efectos en el funcionamiento fisiológico y psicológico. (15) (27)

Es por ello que a medida que aumentan las evidencias sobre la conexión entre la microbiota intestinal con las enfermedades neuroinmunes y neuroinflamatorias, la posibilidad de modificar la microbiota como tratamiento es una progresión en la medicina.(31)

En resumen, a pesar de que muchos autores respalden el uso de este tipo de tratamiento para los síntomas del autismo, no hay evidencia suficiente para apoyar su uso, por lo que el un desarrollo de metodologías más rigurosas podrá permitir comprender la precisión y consistencia de esta intervención.

5 CONCLUSIONES

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo con una etiología de la microbiota. Los problemas más comunes son gastrointestinales como estreñimiento, diarrea, reflujo variando su prevalencia en función del grado de la enfermedad y conductuales como alteraciones del sueño, lo que se relaciona con el eje microbiota-intestino-cerebro.

Los factores de estos síntomas se relacionan con el desarrollo de la microbiota desde la infancia, así como la selectividad alimentaria y las hipersensibilidades alimentarias que frecuentemente padecen, lo que da lugar a definir la composición de la microbiota y la permeabilidad intestinal de ella.

Uno de los problemas más importantes en el autismo es la disbiosis macrobiótica lo que favorece el aumento de sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo y reacciones inflamatorias, generando así malestar gastrointestinal y generar efectos en el cerebro.

Muchas personas con autismo presentan hipersensibilidad alimentaria a diferentes proteínas, por lo que se aconseja seguir en este caso una dieta sin gluten y/o caseína, ya que se ha visto una mejora en estos casos los problemas intestinales.

Uno de los tratamientos más actuales es la alimentación complementaria a partir de dietas de eliminación o el uso de pro y prebióticos o suplementos vitamínicos. En general, los hallazgos obtenidos en base al tratamiento son mixtos, pero sugieren que son necesarias más investigaciones. Por lo que se desconoce si la dieta tiene efectos beneficiosos o adversos en estos individuos, sobre todo a nivel conductual.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci.* 2020;21(13): e4726
2. Hervás Zúñiga A, Balmaña N, Salgado M. Los trastornos del espectro autista (TEA). *Pediatr Integral.* 2017;21(2):92-108.
3. Bretones Rodríguez A, Calvo Escalona RM. Factores de riesgo del Trastorno del Espectro Autista. 2018. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/trastorno-del-espectro-autista/factores-de-riesgo>
4. Yeob Kim J, Ji Son M, Yun Son C. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6:590-600.
5. Autism Spectrum Disorder. 2018:8.
7. L. Hyman S, Levy S. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Identif Eval Manag Child Autism Spectr Disord Pediatr.* 2020;145(1):e20193447.
8. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. *Rev Discapac Clínica Neurocienc.* 2017;4(2):52.
9. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista Cubana de Pediatría.* 2020;92(2): e1063.
10. Loyacono N, Sanz M, Gerbi M, Martínez L. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(3): e271-e277.
11. Baspinar B, Yardimci H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? *Eurasian J Med.* 2020;52(3):292-7.
12. 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).
13. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2019; 10:473.

14. Hua X, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, Chen J, et al. The Gut Microbiota and Associated Metabolites Are Altered in Sleep Disorder of Children with Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2020; 11:855.
15. Lombardi VC, Meirleir KLD, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, et al. Nutritional Modulation of the Intestinal Microbiota; Future Opportunities for the Prevention and Treatment of Neuroimmune and Neuroinflammatory Disease. *J Nutr Biochem*. 2018; 61:1-16.
16. Garcia-Gutierrez E, Narbad A, Rodríguez JM. Autism Spectrum Disorder Associated with Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Front Neurosci*. 2020; 14:578666.
17. Cristiano C, Lama A, Lembo F, Mollica MP, Calignano A, Mattace Raso G. Interplay Between Peripheral and Central Inflammation in Autism Spectrum Disorders: Possible Nutritional and Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2018; 9:184.
18. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):43.
19. Ma B, Liang J, Dai M, Wang J, Luo J, Zhang Z, et al. Altered Gut Microbiota in Chinese Children with Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Infect Microbiology*. 2019; 9:40.
20. Rose DR, Yang H, Serena G, Sturgeon C, Ma B, Careaga M, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018; 70:354-68.
21. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Migliano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1): 22.
22. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017;23(30):5486-98.
23. Hartman RE, Patel D. Dietary Approaches to the Management of Autism Spectrum Disorders. En: Essa MM, Qoronfleh MW, editores. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*. *Advances in Neurobiology*. 2020; 24:547-71.
24. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9):1067-79.

25. Van Sadelhoff JHJ, Perez Pardo P, Wu J, Garssen J, van Berghenegouwen J, Hogenkamp A, et al. The Gut-Immune-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders; A Focus on Amino Acids. *Front Endocrinol.* 2019; 10:247.
26. Wang Y, Lebwohl B, Mehta R, Cao Y, Green PHR, Grodstein F, et al. Long-term Intake of Gluten and Cognitive Function Among US Women. *JAMA Netw* 2021;4(5): e2113020.
27. Trudeau MS, Madden RF, Parnell JA, Gibbard WB, Shearer J. Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 2019;11(8): e1783.
28. Monteiro MA, Santos AAA dos, Gomes LMM, Rito RVVF. AUTISM SPECTRUM DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW ABOUT NUTRITIONAL INTERVENTIONS. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38: e2018262.
29. Rahmoune H, Boutrid N. Autism & Gluten: The Proof By Regression! *Pediatr Neurol Briefs.* 2018; 32:9.
30. Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, Marí-Sanchis A, Suárez-Varela MM. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(2):673-84.
31. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(2):470.
32. Piwowarczyk A, Horvath A, Pisula E, Kawa R, Szajewska H. Gluten-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *J Autism Dev Disord.* 2020;50(2):482-90.
33. 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.
34. Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2018;57(2):433-40.
35. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis.* 2017;32(6):1935-1941.
36. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018;6(1):133.