

REVISIÓN

Relationship of dysbiosis with autism spectrum Disorder

Relación de la disbiosis con el trastorno del espectro autista

Camila Tamara Pereira de Arruda¹  , Patricia Susana Salguero ¹  

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires. Argentina.

Citar como: Pereira de Arruda CT, Salguero PS. Relationship of dysbiosis with autism spectrum Disorder. South Health and Policy. 2024; 3:107. <https://10.56294/shp2024107>

Enviado: 28-06-2023

Revisado: 01-10-2023

Aceptado: 22-01-2024

Publicado: 23-01-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Camila Tamara Pereira de Arruda 

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) encompasses neurological development disorders present from birth. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5, this neuropsychiatric condition manifests itself in two main areas, persistent deficits in social communication and interaction in multiple contexts (verbal or non-verbal languages and socio-emotional reciprocity) as well as restrictive patterns and repetitive behavior, interests or activities. A recent line of research on autism has focused on the microbiota-gut-brain axis. Alteration of the gut microbiota or Dysbiosis has been implicated in neurodevelopmental behavioral changes and gastrointestinal problems in patients with autism spectrum disorder (ASD).

Method: to carry out this review, a bibliographic search of scientific articles in computerized databases such as Pubmed and Scielo was used.

Conclusion: various studies have found that children with ASD present significant differences in the intestinal microbiota compared to neurotypical children. These differences not only seem to influence gastrointestinal symptoms, common in people with ASD, but also behavioral ones.

Keywords: Intestinal Dysbiosis; Gut-Brain-Microbiota Axis; Autism Spectrum Disorder; Social Brain; Alterations in Neurodevelopment.

RESUMEN

Introducción: el Trastorno del Espectro Autista (TEA) engloba trastornos del desarrollo neurológico presentes desde el nacimiento. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM-5, esta condición neuropsiquiátrica se manifiesta en dos áreas principales, déficits persistentes en la comunicación y la interacción sociales en múltiples contextos (lenguajes verbales o no verbales y reciprocidad socioemocional) así como en patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. Una línea de investigación reciente sobre el autismo se ha centrado en el eje microbiota-intestino-cerebro. La alteración de la microbiota intestinal o Disbiosis ha sido implicada en los cambios de comportamiento del neurodesarrollo y problemas gastrointestinales en pacientes con trastorno del espectro autista (TEA).

Método: para la realización de esta revisión se empleó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en base de datos informatizadas como Pubmed y Scielo.

Conclusión: diversos estudios han encontrado que los niños con TEA presentan diferencias significativas en la microbiota intestinal en comparación con niños neurotípicos. Estas diferencias no solo parecen influir en los síntomas gastrointestinales, comunes en personas con TEA, sino también en los comportamentales.

Palabras clave: Disbiosis Intestinal; Eje Intestino- Cerebro- Microbiota; Trastorno del Espectro Autista; Cerebro Social; Alteraciones en el Neurodesarrollo.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) abarca un conjunto de condiciones del desarrollo neurológico que suelen manifestarse en etapas tempranas, generalmente en la infancia. Bajo esta clasificación, se incluyen diagnósticos como: El autismo infantil, el autismo clásico (anteriormente conocido como autismo de Kanner), el síndrome de Asperger, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y el trastorno desintegrativo infantil. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (referencia mundial para criterios diagnósticos), las personas dentro del espectro pueden presentar déficits en la comunicación social o interacción social (como lenguajes verbales o no verbales y reciprocidad socioemocional) y patrones restringidos y conductas repetitivas, como movimientos continuos, intereses altamente restringidos y anormal en su intensidad o foco, así como reacciones inusuales a estímulos sensoriales, como hipersensibilidad a ciertos sólidos o texturas. Cada paciente se verá afectado en forma particular en algunas de las áreas en grado e intensidad distintos. Aunque todavía se le llama autismo infantil, ya que el diagnóstico es común en niños e incluso bebés, el trastorno del espectro autista - TEA es una condición permanente que acompaña a la persona en todas las etapas de la vida. A lo largo de este trabajo, se utilizarán los términos “autismo” y “TEA” como sinónimos.^(1,2)

A nivel mundial se estima que existe aproximadamente un caso de autismo por cada 100 personas, según datos recientes de la OMS (Organización mundial de la salud). Reconocemos que el diagnóstico del TEA ha crecido exponencialmente en la última década, con una prevalencia más alta entre niños varones menores de 6 años. Existe evidencia de que este crecimiento en el diagnóstico está asociado en parte a un mayor acceso a servicios de salud y a una mayor conciencia en entornos con niveles sociales altos.

Hay que destacar que la prevalencia del autismo parece depender del país en el que se realiza el estudio, de la demografía, del año en que se manejan los datos y de los criterios diagnósticos utilizados.

Factores de riesgos y causas del autismo

La Organización Mundial de la Salud sitúa al autismo bajo la categoría de trastorno del desarrollo y plantea su estudio en tres dimensiones que permiten una amplia visión de los factores que explicarían la presencia del trastorno. En primer lugar, menciona al grupo de enfermedades llamadas condiciones genéticas, debido a la presencia de retrasos en el desarrollo de procesos, habilidades y comportamientos. En su segunda categoría, la OMS menciona al llamado grupo de enfermedades metabólicas, aquellos trastornos del comportamiento producidos por alteraciones bioquímicas en el organismo de origen genético y que afectan al metabolismo celular. Como tercer ítem, menciona el trastorno en el espectro autista secundario a lesiones prenatales, perinatales, posnatales o cuando hay condiciones patológicas que interfieren en la adquisición y el perfeccionamiento de las habilidades durante el desarrollo normal.⁽²⁾

El estudio del autismo plantea la coherencia de diversos enfoques metodológicos y adopta una postura en la vida desde distintas ciencias: biológicas, médicas, psicológicas, sociales y educativas, para el esclarecimiento de las complejas relaciones recíprocas entre lo constitucional- genético, orgánico, lo ambiental, lo educacional o emocional que conforman la totalidad del ser humano. No obstante, el tema de las causas del autismo sigue siendo complejo e incompleto. Las condiciones subyacentes al autismo son extremadamente diversas. Aunque no se conoce un factor de riesgo absoluto, es muy probable que el autismo resulte ser multifactorial.

Manifestaciones clínicas del autismo

Estos pacientes generalmente presentan un comportamiento repetitivo que pueden realizar de manera obsesiva, incesante, perfeccionista, siempre igual y rígida. En algunos momentos aparecen conductas de resistencia. También suelen ser tímidos y les cuesta relacionarse con los demás.

Las manifestaciones clínicas y síntomas dentro del espectro autista varían mucho de unas personas a otras, llegando a presentar en el nivel extremo, grados de incapacidad en la comunicación, en la capacidad de comprensión de la sociedad que le rodea o al comportamiento repetitivo que perturba gravemente su condición de vida y el de la gente que le rodea. También pueden presentarse algunas limitaciones (bloqueo, alteración de las capacidades intuitivas y dificultad para ir más allá de lo literal) de la capacidad de imaginar cosas, hechos, maneras posibles de actuar, sensaciones, etc.

Relación microbiota y TEA

El eje cerebro-intestino-microbiota ha sido identificado como un mecanismo clave en la regulación de varias funciones fisiológicas y psicológicas. Este eje establece una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, influenciada por la microbiota intestinal, la cual desempeña un papel crucial en la homeostasis del sistema nervioso central (SNC). Recientes investigaciones han comenzado a explorar cómo la disbiosis intestinal —un desequilibrio en la composición microbiana— podría estar implicada en la patogénesis de trastornos neuropsiquiátricos, incluidos los trastornos del espectro autista (TEA).

Estudios muestran que los niños con TEA presentan una mayor prevalencia de disbiosis intestinal en

comparación con niños neurotípicos. Esta alteración en la microbiota parece correlacionarse con la gravedad de los síntomas gastrointestinales y comportamentales asociados con el TEA.^(3,4) Además, la modulación de la microbiota mediante probióticos o dietas especializadas ha demostrado ser una estrategia prometedora para mejorar la calidad de vida de los niños con TEA al reducir los síntomas tanto gastrointestinales como neurológicos.^(5,6)

Existe una correlación significativa entre la disbiosis intestinal y la severidad de los síntomas autistas. Las intervenciones que modifiquen la microbiota pueden mejorar tanto los síntomas gastrointestinales como los comportamentales.

Disbiosis

La disbiosis hace referencia a un desequilibrio que interrumpe el estado de simbiosis normal evidenciado por cambios tanto cualitativos como cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota.⁽³⁾ Definir lo que constituye una microbiota normal, en términos de su composición y funciones, es complicado debido a la influencia de diversos factores y a la considerable variabilidad entre individuos y condiciones fisiológicas. Los estados de disbiosis suelen caracterizarse por la disminución o la falta de especies beneficiosas que típicamente son predominantes, por un aumento en la presencia de especies minoritarias que pueden incluir patógenos oportunistas, y que pueden llevar a una alteración global en la estructura de la microbiota, así como a la pérdida de adquisición de especies particulares.

En el TEA, se reconoce que hay una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmunitario a través de los ganglios linfáticos noradrenérgicos y la circulación entero- intestinal e innervación parasimpática del intestino.⁽⁴⁾ Consecuentemente, el microambiente inmunológico y neuroendocrino del intestino puede influir en las funciones cerebrales que dependen en gran medida de condiciones neuroquímicas como el estado de ánimo, nivel de alerta, y funcionamiento cognitivo y conductual. Por otra parte, el cerebro tiene la capacidad de influir en la fisiología y patofisiología del sistema gastrointestinal, su función inmunológica y microbiota.

En un estudio piloto aleatorio⁽⁵⁾ sobre el uso de probióticos en niños con trastornos del espectro autista y síntomas gastrointestinales, que tuvo como objetivo evaluar el impacto de probióticos en la calidad de vida en niños con TEA y síntomas gastrointestinales. Trece niños (3-12 años) fueron asignados aleatoriamente a un ensayo cruzado de 8 semanas con VISBIOME (probiótico) y placebo, separados por un periodo de lavado de 3 semanas. Los resultados mostraron una retención del 77 % (10 niños completaron el estudio), con alta adherencia al tratamiento (96 %) y sin eventos adversos graves. Concluyendo que se encontró una mejoría significativa en síntomas gastrointestinales con VISBIOME en comparación con el placebo.

En el ensayo clínico Niu et al.⁽⁶⁾ se exploraron diferencias entre niños con trastorno del espectro autista (TEA) y neurotipos (NT), así como el impacto del entrenamiento en análisis de comportamiento aplicado (ABA) combinado con probióticos frente a ABA solo. Se encontraron diferencias significativas en la microbiota intestinal entre los grupos TEA y NT, incluyendo una menor abundancia de *Bacteroides* y varios géneros bacterianos en el grupo TEA. Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal difiere entre niños con TEA y NT, destacando la posible utilidad de los probióticos como complemento al tratamiento ABA para mejorar los resultados EN TEA.

En el control randomizado realizado por Sanctuary et al.⁽⁷⁾ con niños con TEA y problemas gastrointestinales, se evaluó la tolerabilidad de un tratamiento combinado de

probiótico (*Bifidobacterium infantis*) y prebiótico (calostro bovino). Los resultados indicaron que el tratamiento fue bien tolerado, con leve flatulencia como efecto secundario más común. Algunos participantes mostraron reducción en síntomas gastrointestinales y comportamiento atípicos, posiblemente relacionados con la disminución de IL-13 y TNF- alfa. Concluyendo que estos hallazgos sugieren beneficios potenciales del tratamiento combinado en esta población.

La secuencia avanzada del microbioma para comparar la composición de la microbiota intestinal entre niños con TEA y niños neurotípicos fue evaluado en el estudio por Plaza-Díaz et al.⁽⁸⁾ Se encontró que los niños con TEA mostraron niveles elevados de ciertos grupos bacterianos como *Acinetobacterias*, *Proteobacterias*, *Bacillus* y *Gammaproteobacteria* en comparación con el grupo control. Además, se identificó un aumento específico de *Proteobacterias* en niños con TEA que experimentaron regresión mental. Estos hallazgos sugieren que la disbiosis intestinal podría estar relacionada con el TEA, subrayando la importancia de investigaciones adicionales en cohortes más grandes y la consideración de subtipos clínicos dentro del TEA.

MÉTODO

La búsqueda de los artículos de esta revisión se realiza mediante el buscador “PubMed”. En la búsqueda se incluyen los términos: (axis gut brain microbiota) OR (intestinal dysbiosis) AND (autism) OR (autism spectrum disorder). Se aplican algunos filtros: artículos publicados en los últimos años (2010-2024); y según el tipo de publicación, se selecciona estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de intervención y revisiones bibliográficas.

Como criterios de elegibilidad se estableció:

- Artículos de investigación que incluyan pacientes diagnosticados con TEA asociado a patologías gastrointestinales.
- Artículos publicados en idioma inglés, español y portugués.
- Estudios Eje cerebro-intestino- microbiota y psiconeuroinmunología .
- Estudios observacionales y casi- experimentales.
- Estudios clínicos que comparen la microbiota de niños con TEA y niños neurotípicos.
- Investigaciones sobre intervenciones probióticas, dietas sin gluten/caseína, y otros enfoques de modulación de la microbiota.

Como criterios de exclusión se estipuló:

- Ensayos clínicos abiertos u cruzados.
- Que hayan incluidos pacientes hospitalizados por enfermedades crónicas gastrointestinales.
- Pacientes diagnosticados con disbiosis intestinal no relacionado al TEA.
- Estudios con datos incompletos o sin grupos controlados.
- Investigaciones observacionales sin un análisis de la microbiota intestinal en profundidad.

Finalmente se encontraron 51 artículos. Tras una lectura inicial de los títulos se excluyen 26 publicaciones, bien por estar enfocados en otras enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas, centrarse en alteraciones epigenéticas u por no cumplir con dichos criterios y aquellos duplicados fueron eliminados. Por lo que finalmente quedaron 25 artículos elegibles para la realización de la revisión.

RESULTADOS**Microbiota y TEA**

El vínculo entre la microbiota intestinal y el Trastorno del Espectro Autista (TEA) ha sido objeto de un creciente número de investigaciones, que sugieren que la alteración en la composición microbiana del intestino (disbiosis) podría desempeñar un papel importante en la aparición y exacerbación de los síntomas de TEA. Diversos estudios han encontrado que los niños con TEA presentan diferencias significativas en la microbiota intestinal en comparación con niños neurotípicos. Estas diferencias no solo parecen influir en los síntomas gastrointestinales, comunes en personas con TEA, sino también en los comportamentales.^(9,10)

Reducción en la diversidad bacteriana

Uno de los estudios más relevantes sobre la disbiosis en TEA fue realizado por Kang et al.⁽⁴⁾ quienes encontraron una disminución significativa en la diversidad bacteriana en niños con TEA, junto con un aumento en

bacterias proinflamatorias como Clostridia. Este estudio evaluó muestras fecales de niños con TEA y observó una prevalencia elevada de bacterias del género Clostridium, conocidas por su capacidad de producir metabolitos neurotóxicos como el ácido propiónico. Estos metabolitos tienen el potencial de dañar la barrera intestinal, aumentando su permeabilidad, lo que facilita el paso de sustancias tóxicas al torrente sanguíneo. Este fenómeno, comúnmente denominado “intestino permeable”, ha sido asociado con una mayor inflamación crónica y podría contribuir al deterioro de los procesos cerebrales, exacerbando los síntomas del TEA.⁽¹⁰⁾

Alteración de bacterias beneficiosas

Un estudio llevado a cabo por Moreno et al.⁽¹¹⁾ encontró una mayor prevalencia de bacterias patógenas como Klebsiella pneumoniae y Proteus mirabilis en niños con TEA, en comparación con niños neurotípicos. Estas bacterias están relacionadas con procesos inflamatorios intestinales, lo que sugiere una conexión entre la disbiosis y los síntomas gastrointestinales observados frecuentemente en personas con TEA. Además, los niños con TEA presentaron concentraciones significativamente más bajas de bacterias beneficiosas como Bifidobacterium y Prevotella, que desempeñan un papel fundamental en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el ácido butírico. Este AGCC es clave para mantener la integridad de la barrera intestinal y prevenir la inflamación crónica.⁽¹²⁾

Aumento en la relación Bacteroidetes/Firmicutes

Otro aspecto importante de la disbiosis en TEA es la alteración en la proporción de ciertos filos bacterianos. Fattorusso et al.⁽¹²⁾ documentaron un aumento en la relación Bacteroidetes/Firmicutes en niños con TEA, en comparación con niños neurotípicos. Esta relación elevada está asociada con un incremento en la producción de lipopolisacáridos (LPS), moléculas que activan el sistema inmunológico y promueven la inflamación sistémica. El estudio también sugirió que los LPS pueden exacerbar los síntomas conductuales del TEA, como la irritabilidad, los comportamientos repetitivos y los problemas de interacción social.

Estudios en modelos animales

Los modelos animales también han arrojado luz sobre el papel de la disbiosis en el TEA. Hsiao et al.⁽⁶⁾ demostraron que ratones inoculados con microbiota disbiótica de niños con TEA presentaron comportamientos alterados, incluyendo una reducción en la interacción social y un aumento en las conductas repetitivas. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la microbiota intestinal puede influir en el sistema nervioso central y desempeñar un papel en la aparición de los síntomas conductuales del TEA. La investigación sugiere que la disbiosis puede alterar la producción de neurotransmisores clave como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina, que están implicados en la regulación del comportamiento.⁽¹³⁾

Sintomatología Gastrointestinal

La sintomatología gastrointestinal es un aspecto relevante y a menudo subestimado en los niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Numerosos estudios han demostrado que las afecciones gastrointestinales como la diarrea, el estreñimiento y el dolor abdominal son mucho más comunes en niños con TEA que en aquellos con desarrollo neurotípico. Esta disfunción intestinal parece estar directamente relacionada con la alteración en la microbiota intestinal, la cual afecta no solo la integridad de la barrera intestinal, sino también su interacción con el sistema nervioso central (SNC), a través del eje microbiota- intestino-cerebro.⁽¹²⁾

Prevalencia de problemas gastrointestinales en niños con TEA

Los problemas gastrointestinales en niños con TEA han sido documentados con una prevalencia considerablemente alta. Un estudio realizado por Marler et al.⁽¹⁴⁾ estimó que entre el 46 % y el 84 % de los niños diagnosticados con TEA experimentan síntomas gastrointestinales recurrentes, siendo el estreñimiento y la diarrea los más comunes. Además, la inflamación intestinal, acompañada de dolor abdominal, ha sido ampliamente reportada. En comparación, los niños neurotípicos presentan una prevalencia mucho menor de estas afecciones, lo que sugiere que la disfunción gastrointestinal podría estar asociada con los trastornos conductuales que caracterizan al TEA.

Relación entre la disbiosis intestinal y la sintomatología gastrointestinal

La alteración de la microbiota intestinal en niños con TEA, conocida como disbiosis, es un factor clave para entender la prevalencia de los problemas gastrointestinales en este grupo. Fattorusso et al. (2019) destacaron que los niños con TEA presentan una mayor incidencia de bacterias patógenas como *Clostridium* y *Desulfovibrio*, las cuales producen metabolitos tóxicos que alteran la función de la barrera intestinal, promoviendo su permeabilidad. Esta condición, conocida como “intestino permeable”, facilita el paso de moléculas inflamatorias al torrente sanguíneo, lo que puede desencadenar respuestas inmunitarias e influir en la conexión bidireccional entre el intestino y el cerebro. Esto contribuye no solo a los síntomas gastrointestinales, sino también a la exacerbación de comportamientos autistas, como la irritabilidad, el aislamiento social y las conductas repetitivas.⁽¹⁰⁾

La disbiosis intestinal observada en los niños con TEA se caracteriza por un desequilibrio en las especies bacterianas. Mientras que las bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, responsables de mantener la salud intestinal, están significativamente reducidas, las bacterias proinflamatorias aumentan. Estas bacterias patógenas no solo alteran la digestión, sino que también desencadenan inflamación crónica, lo que puede agravar tanto los síntomas digestivos como los neurológicos asociados al TEA.⁽¹¹⁾

Influencia de la microbiota en la interacción con el SNC

El eje microbiota-intestino-cerebro ha demostrado ser crucial para la regulación del comportamiento y el estado emocional. Se ha propuesto que la alteración de este eje debido a la disbiosis intestinal en niños con TEA podría alterar la producción de neurotransmisores, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina, que juegan roles importantes en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento. Modelos animales de ratones con disbiosis intestinal han mostrado comportamientos similares a los observados en el TEA, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría tener un papel causal en la aparición de los síntomas conductuales, además de los síntomas digestivos.⁽¹⁰⁾

Impacto de las Intervenciones Microbiológicas en Niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Las intervenciones que buscan modular la microbiota intestinal han mostrado resultados prometedores en la mejora tanto de los síntomas gastrointestinales (GI) como de los comportamentales en niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Entre estas intervenciones, el uso de probióticos, prebióticos, dietas especializadas y el trasplante de microbiota fecal (FMT, por sus siglas en inglés) han sido objeto de investigación, con algunos estudios reportando mejoras notables en los síntomas de los pacientes.^(4,15) No obstante, aunque los hallazgos iniciales son alentadores, la evidencia aún es limitada y se necesitan ensayos clínicos controlados a gran escala para confirmar la efectividad y generalización de estos tratamientos.

Uso de probióticos en el tratamiento del TEA

El uso de probióticos ha sido uno de los enfoques terapéuticos más estudiados para modificar la microbiota intestinal en niños con TEA. Los probióticos, que son microorganismos vivos que ofrecen beneficios para la salud intestinal, han mostrado potencial para mejorar tanto los síntomas GI como los conductuales. Un estudio de Shaaban et al. ⁽¹⁵⁾ evaluó la administración de una combinación de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus* en niños con TEA durante un período de cuatro meses. Los resultados revelaron una mejora significativa en la función intestinal, con una reducción en episodios de diarrea y estreñimiento, así como mejoras en los síntomas comportamentales, como una mayor sociabilidad y una disminución en las conductas repetitivas. Estos resultados sugieren que la modulación de la microbiota mediante probióticos podría ser una herramienta terapéutica viable para aliviar los síntomas asociados con el TEA.

Dieta libre de gluten y caseína: un enfoque en la microbiota

Otra intervención ampliamente explorada es la dieta libre de gluten y caseína, que ha mostrado beneficios en algunos niños con TEA. Varios estudios sugieren que esta dieta puede modificar favorablemente la composición de la microbiota intestinal al reducir la presencia de bacterias patógenas y promover el crecimiento de bacterias beneficiosas. Un estudio clínico demostró que niños sometidos a esta dieta presentaron una reducción en los síntomas gastrointestinales, como el dolor abdominal y la diarrea, junto con una mejora en la sociabilidad y una reducción en los comportamientos repetitivos. Aunque este enfoque ha mostrado efectos positivos en ciertos casos, la efectividad de la dieta varía entre individuos, y se requieren más estudios controlados para comprender mejor su impacto.⁽¹²⁾

Trasplante de microbiota fecal (FMT): resultados prometedores

Uno de los enfoques más innovadores en el tratamiento del TEA es el trasplante de microbiota fecal (FMT), que implica la transferencia de microbiota de un donante sano al intestino del paciente con el fin de restaurar el equilibrio microbiano. Un estudio abierto realizado por Kang et al.⁽⁴⁾ investigó los efectos del FMT en un grupo de niños con TEA. Los resultados mostraron mejoras notables en la función gastrointestinal, con una reducción significativa en los síntomas de diarrea y estreñimiento. Lo que es más relevante, el estudio también observó mejoras en la severidad de los síntomas conductuales, medidos por escalas de autismo. Los niños tratados con FMT mostraron una mayor interacción social y una disminución en las conductas repetitivas, lo que respalda la hipótesis de que la disbiosis intestinal puede influir en la sintomatología del TEA.

Sin embargo, a pesar de los resultados positivos del FMT, los estudios en esta área aún se encuentran en fases preliminares y presentan varias limitaciones. En primer lugar, los tamaños de muestra de estos estudios suelen ser pequeños, lo que dificulta la generalización de los hallazgos. Además, la composición de la microbiota varía considerablemente entre los individuos, lo que puede afectar la respuesta a los tratamientos. Para validar estos resultados, se requieren ensayos clínicos controlados a mayor escala que exploren las variables individuales que pueden influir en la efectividad del FMT.⁽¹⁶⁾

DISCUSIÓN

A pesar del creciente interés en el estudio de la relación entre la microbiota intestinal y el Trastorno del Espectro Autista (TEA), los estudios realizados hasta la fecha presentan importantes limitaciones que deben considerarse al evaluar los hallazgos. Una de las principales barreras es la falta de estudios controlados a largo plazo. La mayoría de los estudios disponibles tienen diseños a corto plazo y, aunque han mostrado resultados prometedores, no permiten evaluar el impacto sostenido de las intervenciones sobre la microbiota en el tiempo.⁽¹⁷⁾ Esto es particularmente relevante para el uso de probióticos y trasplantes de microbiota fecal (FMT), intervenciones que podrían requerir un monitoreo prolongado para determinar su efectividad y seguridad a largo plazo.

Tamaño de muestra y heterogeneidad de las intervenciones

Una de las limitaciones más citadas en la literatura es el pequeño tamaño de las muestras estudiadas. Muchos estudios que investigan la relación entre la microbiota y el TEA incluyen pocos participantes, lo que reduce el poder estadístico y limita la generalización de los resultados. Además, la heterogeneidad en las intervenciones estudiadas, desde la administración de diferentes combinaciones de probióticos hasta dietas especializadas y FMT, dificulta la comparación directa entre estudios.⁽¹⁸⁾ Esta falta de uniformidad en las intervenciones y protocolos limita la capacidad de realizar meta-análisis concluyentes que integren los resultados obtenidos en diferentes estudios.

Por ejemplo, el estudio de Shaaban et al.⁽¹⁵⁾ que mostró mejoras en síntomas gastrointestinales y conductuales tras la administración de probióticos, utilizó una combinación específica de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus*, mientras que otros estudios han utilizado diferentes cepas o dosis, lo que dificulta la replicabilidad y comparación de los hallazgos. Del mismo modo, las diferencias

en las metodologías empleadas para evaluar la composición de la microbiota, como el uso de análisis fecales, que pueden no reflejar con precisión la microbiota del intestino delgado, añaden otro nivel de complejidad en la interpretación de los resultados.⁽¹²⁾

Variabilidad individual y factores confusores

La variabilidad en la composición de la microbiota entre individuos es otra limitación significativa. La microbiota intestinal está influenciada por una serie de factores, incluyendo la dieta, el uso de antibióticos, las condiciones ambientales y las diferencias genéticas. Esto significa que los resultados obtenidos en un grupo de estudio pueden no ser aplicables a otros debido a estas variaciones individuales. Además, muchos estudios no controlan adecuadamente estos factores confusores, lo que puede influir en los resultados y generar interpretaciones erróneas.⁽¹³⁾

Causalidad: ¿La disbiosis es causa o consecuencia?

Otro desafío clave es la falta de claridad en cuanto a la causalidad. No está completamente claro si la disbiosis intestinal es una causa de los síntomas del TEA o si, por el contrario, las alteraciones conductuales y dietéticas típicas de los niños con TEA provocan cambios en la microbiota intestinal. Algunos estudios sugieren que la disbiosis podría contribuir a la exacerbación de los síntomas del TEA, como los problemas gastrointestinales y conductuales,⁽¹⁸⁾ mientras que otros argumentan que estos cambios en la microbiota son una consecuencia de las características propias del TEA, como las restricciones alimentarias o el uso frecuente de antibióticos en algunos casos.

Esta ambigüedad sobre la dirección de la relación subraya la necesidad de más investigaciones que exploren los mecanismos subyacentes en esta interacción.

Necesidad de estudios longitudinales y ensayos clínicos a gran escala

Para superar estas limitaciones, es crucial que futuros estudios sobre la microbiota en el TEA incluyan tamaños de muestra más grandes y enfoques más estandarizados en las intervenciones. Además, se requieren estudios longitudinales que evalúen los efectos a largo plazo de las intervenciones en la microbiota, así como ensayos clínicos controlados a gran escala que permitan una mejor evaluación de la seguridad y efectividad de terapias como los probióticos y el FMT. Estas investigaciones son esenciales para determinar si la modulación de la microbiota puede ser una estrategia terapéutica viable y sostenida para el manejo de los síntomas del TEA.⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES

La disbiosis intestinal ha mostrado estar asociada con una mayor severidad de los síntomas gastrointestinales y conductuales en niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Alteraciones en la microbiota, como el incremento de bacterias patógenas y la disminución de bacterias beneficiosas, están vinculadas con síntomas frecuentes en estos pacientes, como diarrea, estreñimiento e inflamación intestinal, así como con comportamientos repetitivos y dificultades de interacción social.

Las intervenciones basadas en la modulación de la microbiota intestinal, como el uso de probióticos y dietas específicas, han mostrado un impacto positivo en estos síntomas. En un estudio de Shaaban et al. la administración de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*) durante cuatro meses resultó en mejoras significativas tanto en los síntomas gastrointestinales como en los comportamentales en niños con TEA. Además, el trasplante de microbiota fecal (FMT), según el estudio de Kang et al. produjo resultados positivos en la mejora de la función intestinal y en la reducción de la gravedad de los síntomas del TEA.

Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones metodológicas. La mayoría de ellos tienen muestras pequeñas, lo que limita la capacidad para generalizar los resultados. Además, muchos estudios no controlan factores externos como la dieta o el uso de antibióticos, que pueden influir significativamente en la microbiota. Por otro lado, los estudios disponibles son principalmente de corto plazo, lo que no permite evaluar adecuadamente los efectos a largo plazo de las intervenciones sobre la microbiota. Por ello, se requieren más estudios longitudinales y ensayos clínicos a gran escala para validar estos hallazgos.

Otro desafío es establecer si la disbiosis intestinal es una causa o una consecuencia de los síntomas del TEA. Aunque algunos estudios sugieren que la disbiosis podría estar contribuyendo a la aparición de los síntomas del TEA, otros indican que los comportamientos y las dietas típicas del TEA podrían ser los responsables de las alteraciones en la microbiota. Esta ambigüedad en la dirección de la causalidad subraya la necesidad de investigaciones más profundas para aclarar el papel de la microbiota en la patogénesis del TEA.

En conclusión, aunque las intervenciones centradas en la modulación de la microbiota han mostrado resultados prometedores en la mejora de los síntomas gastrointestinales y comportamentales en niños con TEA, es necesario realizar más estudios rigurosos y de mayor envergadura para confirmar la efectividad y seguridad de estos tratamientos. A medida que se avanza en el conocimiento sobre el eje microbiota-intestino-cerebro,

es posible que surjan nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de los síntomas del TEA.

REFERENCIAS

1. ¿qué es el Autismo? [Internet]. Autismo e Realidade. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://autismoerealidade.org.br/o-que-e-o-autismo/>
2. Autismo [Internet]. Organización Mundial de la Salud; [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
3. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519-35.
4. 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*. 2017 Jan 23;5(1):10.
5. Berding K, Donovan SM. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2018;12:515.
6. Niu M, Li Q, Zhang J, Wen F, Dang W, Duan G, et al. Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. *Front Neurol*. 2019;10:1084.
7. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210064.
8. Plaza-Díaz J, Gómez-Fernández A, Chueca N, de la Torre-Aguilar MJ, Gil Á, Perez-Navero JL, et al. Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2):337.
9. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013.
10. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013 Dec 19;155(7):1451-63.
11. Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, de la Torre B, Garcés F, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen*. 2015 Jul;69(2):36-44.
12. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019 Feb 28;11(3):521.
13. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89.
14. Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E, et al. Association of rigid-compulsive behavior with functional constipation in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jun;47(6):1673-81.
15. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2018 Nov;21(9):676-81.
16. Kang DW, 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*. 2018 Feb;49:121-31.
17. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010 Jan;125 Suppl 1:S1-18.
18. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum

disorder: a meta-analysis. Pediatrics. 2014 May;133(5):872-83.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Curación de datos: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Análisis formal: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Investigación: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Metodología: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Administración del proyecto: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Recursos: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Software: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Supervisión: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Validación: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Visualización: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Redacción - borrador original: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.

Redacción - revisión y edición: Camila Tamara Pereira de Arruda, Patricia Susana Salguero.