



Artículo de revisión

Relación entre el autismo infantil y la microbiota intestinal
Relationship between Childhood Autism and Gut Microbiota

Iris Dany Carmenate Rodríguez¹  

Conrado R. Álvarez Borges¹ 

Ailed Plasencia Díaz¹ 

Maury Clemente Molina² 

¹ Hospital Pediátrico Provincial Docente José Martí. Sancti Spíritus.

² Hospital Psiquiátrico Provincial. Sancti Spíritus.

Recibido: 20/03/2023

Aceptado: 11/04/2023



Resumen

Introducción: Muchas enfermedades guardan relación con la microbiota intestinal por el papel que esta desempeña en diferentes procesos fisiológicos. De su equilibrio depende el buen funcionamiento del organismo en general. La ruptura del mismo influye en la aparición y exacerbación de enfermedades mentales como el autismo infantil. **Objetivos:** Describir las características, composición funciones e importancia de la microbiota intestinal así como el funcionamiento del eje microbiota -intestino – cerebro y su relación con enfermedades mentales como el autismo infantil.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a través de una búsqueda en bases de datos bibliográficas como PubMed, Lilacs, Google académico, Cumed. Se utilizaron descriptores en inglés y español.

Análisis e integración de la información: Una vez revisada la literatura se resumen los aspectos fundamentales en los que coinciden los autores con respecto a la microbiota y su relación con enfermedades mentales como el autismo.

Conclusiones: Una alimentación adecuada refuerza una vez más la teoría de “Somos lo que comemos”, mantener un equilibrio en los hábitos alimenticios garantiza un balance en la microbiota que ayuda al buen funcionamiento del organismo. Múltiples son las funciones de la microbiota y dentro de estas se destaca su papel en el metabolismo y la inmunidad. Esta varía a lo largo de la vida y su desequilibrio genera un desbalance de los neurotransmisores y así suscitan una serie de enfermedades que afectan al individuo.

Palabras clave: microbiota, autismo, disbiosis, simbiosis

ABSTRACT

Introduction: Many diseases are related to the gut microbiota due to the role it plays in different physiological processes. The proper functioning of the organism in general depends on the microbiota balance. Its breaking influences the appearance and exacerbation of mental illnesses such as childhood autism. **Objective:** Describe the characteristics, composition, functions and importance of the gut microbiota, as well as the functioning of microbiota-gut-brain axis, and its relationships with mental illnesses such as childhood autism.

Methods: A narrative literature review was carried out through a search in PubMed, Lilacs, Academic Google and Cumed databases. Descriptors were used in English and Spanish.

Analysis and integration of information: Once the literature was reviewed, the main aspects in which the authors agreed regarding the microbiota and its relationship with mental illnesses such as autism were summarized.

Conclusions: An adequate diet once again reinforces the theory of “We are what we eat”; maintaining a balance in eating habits guarantees a balance in the microbiota that helps the proper functioning of the organism. There are multiple functions of microbiota, and within these, its role in metabolism and immunity stands out. It varies throughout life and its imbalance generates an imbalance of neurotransmitters, and thus causes a series of diseases that affect the individual.

Keywords: microbiota, autism, dysbiosis, symbiosis,

Introducción

A lo largo de la historia son muchos los científicos que han puesto atención a la importancia de la flora intestinal para tener una buena salud. La microbiota se define como una comunidad de organismos incluidos virus, bacterias y unicelulares eucariotas que forman una gran muralla que recubre la mucosa intestinal y cuya localización varía a lo largo del tracto gastrointestinal, aunque la mayoría se encuentra en el intestino grueso. Los géneros de bacterias intestinales más comúnmente reconocidos son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* y *Ruminococcus*.^(1,2)

La microbiota está presente en todos los individuos desde antes del nacimiento, puesto que se empieza a modular a través de la alimentación de la madre durante la gestación, siendo un entorno prenatal adverso un riesgo para su equilibrio. El parto por vía vaginal favorece el desarrollo y la proliferación de estas bacterias. Así como, la alimentación de la madre durante la lactancia y durante la etapa infantil. De esta manera, cada persona adquiere un perfil microbiano propio como si de un grupo sanguíneo se tratara.⁽³⁾

Muchos factores inciden en el mantenimiento del equilibrio de la microbiota pero en los últimos años se le ha dado mucho valor a la conciencia alimentaria donde mantener hábitos y estilos de alimentación sanos es la base para lograr un buen estado de salud. El intestino sintetiza vitaminas y numerosas sustancias como la acetilcolina, la melatonina, GABA, dopamina y además fabrica el 95% de la serotonina, neurotransmisor que regula el estado de ánimo y bienestar psicológico. Este grupo de sustancias son esenciales para la correcta comunicación entre las neuronas y el sistema de vigilancia que regula los movimientos peristálticos.^(1,4)

El eje intestino – cerebro participa en esta relación y tiene una comunicación bidireccional. Existen numerosos mecanismos por los que la microbiota puede afectar al cerebro, estos incluyen: la activación del nervio vago, la producción de antígenos microbianos, la producción de metabolitos, es decir ácidos grasos de cadena corta y la comunicación entero-endocrina. A través de estas vías de comunicación el eje controla procesos fisiológicos centrales como la neurotransmisión, la neurogénesis y la neuroinflamación. Es así, como se pueden presentar diferentes trastornos si este equilibrio se fractura.

Los neurotransmisores y la afectación del triptófano uno de los elementos básicos para su producción justifica la hipótesis de que muchos trastornos de ansiedad y depresión pueden presentarse. De igual manera el comportamiento disruptivo en niños con trastornos del espectro autista se hace notable pues la disbiosis intestinal es frecuente en estos casos y la degradación de algunos alimentos de manera incompleta son la razón por la cual el niño se muestra irritable, ensimismado, enajenado, repetitivo y con comportamientos llamativos que se alejan de la norma.^(5,6)

El hecho de que la población en general tenga dominio de temas relacionados con la microbiota y la salud mental es de sumo interés ya que motivaría a la búsqueda de factores que sean protectores y contribuyan al fortalecimiento de esta microbiota. La práctica de una dieta saludable desde etapas

tempranas de la vida es sin dudas algo que está en las manos de todos. Es así que los autores deciden realizar esta revisión bibliográfica con el objetivo de describir las características, composición, funciones e importancia de la microbiota intestinal así como el funcionamiento del eje microbiota - intestino – cerebro y su relación con enfermedades mentales como el autismo infantil.⁽⁵⁾

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica temática a través de una búsqueda en bases de datos bibliográficas como PubMed, Lilacs, Google académico, Cumed. Se utilizaron descriptores en inglés y español.

Análisis e integración de la información

Mantener una buena salud requiere de trabajar en factores de prevención y promoción y enfocarse en llevar un estilo de vida saludable. La dieta y una alimentación sana demandan de un esfuerzo individual y centrarse en los elementos que pueden afectar la microbiota será una meta para evitar los desequilibrios de la misma y garantizar de esa manera un buen funcionamiento. El estilo de vida influye en la calidad de la salud. Un estilo de vida poco saludable potencia un círculo vicioso de estrés, ansiedad, insomnio y depresión que desencadena una pérdida de orden en el individuo, inhibiendo la motivación por el ejercicio físico y los hábitos saludables y potenciando los hábitos tóxicos, como el consumo de drogas, alcohol y tabaco.

El conocimiento de los factores y comportamientos que puedan ser beneficiosos para el mantenimiento de la salud en general es la base para que las personas puedan aplicarlo. Si se logra concientizar con una base científica demostrada y con elementos claros, las personas tomarían más conciencia de lo importante que es contribuir desde lo personal en la salud individual. Si bien se conoce que múltiples factores influyen en la formación y conservación de una microbiota saludable no cabe dudas que la influencia del tipo de parto vaginal y la leche materna permanezcan como factores protectores para el desarrollo final de la microbiota del adulto.⁽⁷⁾

Microbiota intestinal

No existe un lugar en el planeta tierra donde no se encuentren bacterias. El conjunto de bacterias y microorganismos presentes en cada hábitat se conoce como Microbiota. Al interactuar con estos microorganismos se introduce el término de Microbioma. El estudio de la Microbiota se inició con Leeuwenhoek a mediados del siglo XVII con la observación de los primeros microorganismos.^(1,8)

La microbiota intestinal es el conjunto de millones de microorganismos vivos ubicados en el tracto gastrointestinal. Es indispensable en múltiples funciones del organismo, regulación de la inmunidad, en aspectos nutricionales y procesos de inflamación sistémica entre otros. La disbiosis es la alteración del equilibrio de la microbiota normal, debido a cambios en la composición, funcionamiento, orden o su

distribución; esta ruptura predispone al individuo a la adquisición de enfermedades gastrointestinales, alérgicas y metabólicas, neuropsiquiátricas, entre otras.^(8,9)

La microbiota intestinal sana se define a partir de la presencia de grupos de microorganismos que potencian el metabolismo del huésped. Estos microorganismos le confieren resistencia ante las infecciones, así como ante procesos inflamatorios y frente al desarrollo de neoplasias o autoinmunidad. Además, favorecen las funciones endocrinas y colaboran con la función neurológica a través del eje intestino-cerebro. La microbiota intestinal consta de numerosas bacterias, virus y hongos que viven en el contenido intestinal (masa fecal), así como en el moco que cubre la mucosa intestinal. Estos dos hábitats constituyen dos ecosistemas comensales microbiológicos separados, que tienen diferentes funciones en la interferencia entre ellos y el organismo del huésped. En la actualidad, se han identificado más de 1000 géneros de bacterias intestinales.⁽⁵⁾

Composición de microbiota

El desarrollo fetal humano transcurre en la cavidad uterina la cual se considera un ambiente relativamente estéril. La composición de la microbiota varía a lo largo de la vida de una persona. El tracto digestivo de los recién nacidos es rápidamente colonizado por microorganismos provenientes principalmente de la madre y su composición varía en función del tipo de alimentación del recién nacido. Al momento del parto, la rotura del saco amniótico y posteriormente el contacto con el canal vaginal y la flora fecal, realizan las primeras siembras de microorganismos. La población microbiana del recién nacido también se adquiere con el contacto "piel a piel" y el medio ambiente que lo rodea.

Al iniciar la lactancia materna exclusiva durante la primera hora y hasta el tercer día de vida, el recién nacido es colonizado en mayor parte por *Bifidobacterium*; debido a la alta concentración de oligosacáridos de la leche materna (OLM) que actúan como prebióticos para el crecimiento de estas cepas; generando un ambiente favorable y garantizando el desarrollo normal del sistema inmune. La microbiota intestinal del niño alimentado con leche materna tiene presencia de Lactobacilos que garantiza recuentos bajos de anaerobios, *Bacteroides* y enterobacterias.^(2,10)

Otras especies aparecen después con la alimentación complementaria como *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Veilonella* y *Prevotella*. Desde el sexto mes y luego del segundo año de vida hay un incremento por la introducción de la alimentación complementaria así como la dieta familiar y a la exposición a factores ambientales; la microbiota experimenta aumentos de la cantidad y calidad de sus especies bacterianas y cepas, al final de este periodo se logra una composición estable que mantendrá hasta la edad adulta. Algunas situaciones promueven una disminución en la abundancia y diversidad de la microbiota por ejemplo, el uso de antibióticos en etapas tempranas, el aumento en las tasas de nacimientos por cesárea y la alimentación con leches de fórmula en vez de leche materna, se asocian al desarrollo precoz de enfermedades alérgicas como asma, dermatitis, y enfermedades crónicas como obesidad.^{1,11}

Funciones de la microbiota

Ayudan a la transformación de fibra dietética o mucopolisacáridos en azúcares simples, ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos. Producen vitaminas K, B12 y ácido fólico y contribuyen al metabolismo y recirculación de ácidos biliares así como transformación de carcinógenos potenciales como los compuestos N-nitroso y aminas heterocíclicas. La síntesis de vitaminas es una de las funciones principales al igual que la absorción de iones (Ca, P, Mg, Fe). Favorecen la degradación de sustancias cancerígenas y mutágenos los cuales resultan tan dañinos al ser humano. Participa en la activación de algunos compuestos bioactivos como los fitoestrógenos. Su función protectora es uno de los que más se destaca.

Las bacterias intestinales también son capaces de producir distintos neurotransmisores, como, por ejemplo; serotonina, GABA. La serotonina es un neurotransmisor mono amina implicado en muchas funciones cerebrales y modula muchos mecanismos fisiológicos; como el estado de ánimo, el sueño, el dolor o el comportamiento sexual. Su desregulación podría producir desórdenes psiquiátricos. Como se ha descrito, la mayor parte de la serotonina se produce mediante las células enterocromafines a partir del triptófano; la actividad de estas células está promovida por la actividad de los ácidos grasos de cadena corta producidos por bacterias intestinales.^(12,13,14)

Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro (o cerebro-intestino) es el nombre que recibe el conjunto de vías de comunicación entre estos órganos. En una conexión de tipo bidireccional, pues el sistema nervioso central envía información al intestino por vías neurógenas (nervio vago, o mediante mediadores solubles, entre ellos hormonas, neurotransmisores y citoquinas). Cambios generados a nivel intestinal pueden modular la función central utilizando similares estrategias de comunicación. En individuos sanos, el flujo de información entre intestino y cerebro es constante, al permitir la regulación de eventos tan cotidianos como la sensación de saciedad.^(5, 15,16)

El correcto funcionamiento del eje es vital en el mantenimiento de la homeostasia. Cuando el funcionamiento no es óptimo puede ser la causa de múltiples desórdenes metabólicos y mentales.¹⁶ Una vez más se refuerza lo expuesto en la literatura relacionado con el papel regulador de este eje.

Existen varias vías que son fundamentales para garantizar esta comunicación: el nervio vago, la vía sistémica a través de la liberación de hormonas, metabolitos, neurotransmisores y el sistema inmune por la acción de las citocinas. El eje en su conjunto está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central.^(5, 17)

El nervio vago constituye una de las principales vías para transmitir información desde la microbiota hasta el sistema nervioso central. En diferentes estudios se ha evidenciado cómo el comportamiento varía

en ausencia del nervio vago lo que justifica que no pueda ser transportado hasta el sistema nervioso central el ácido gamma amino butírico, uno de los principales neurotransmisores inhibitorios por excelencia. Por otro lado las neurohormonas se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino y actúan directa e indirectamente en la modulación del comportamiento. La serotonina se produce en un 90% en el intestino y estará regulado por la microbiota. ^(5, 12, 14)

Alteraciones en la microbiota y su vinculación con otras enfermedades mentales

Existe comorbilidad entre enfermedades gastrointestinales y algunos trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, la evidencia clínica indica que los trastornos afectivos se presentan con frecuencia en conjunto con desórdenes gastrointestinales, como diarrea o dolor abdominal. De igual manera se ha descrito que pacientes con problemas digestivos o consultan por malestar gastrointestinal se encuentran signos de ansiedad y depresión con más frecuencia que en la población general. ^(14, 18, 19)

En los últimos años se ha observado un aumento en las publicaciones científicas que postulan la disbiosis como un factor implicado en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas. Se explica que una microbiota disbiótica sobre todo cuando está disminuido el número de lactobacilos y bifidobacteria puede conducir a un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. Esto produce una translocación bacteriana desde la mucosa intestinal hacia los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo lo cual estimula la producción de citoquinas inflamatorias circulantes. Las citocinas liberadas tienen su efecto negativo sobre el sistema nervioso central donde se produce una reacción neuroinflamatoria de la microglia produciéndose así síntomas neuropsiquiátricos. ⁽¹⁷⁾

La enfermedad de Alzheimer parece estar asociada a la ruptura de este balance en la microbiota intestinal ya que el cerebro es capaz de generar una respuesta inmune frente a diferentes detonantes principalmente microorganismos patógenos que se hacen presentes ante estos estados de neuroinflamación. En estos estados neuroinflamatorios la microglia libera al torrente sanguíneo citoquinas proinflamatorias que se vinculan con el acúmulo en el cerebro de sustancias que inciden en la disfunción sináptica y en la aparición de desórdenes mentales. ^(8, 17)

El autismo infantil y su relación con la disbiosis intestinal

El autismo infantil hoy reconocido como trastornos del espectro autista se presenta en un grado de variabilidad clínica según la intensidad de los síntomas y las necesidades de apoyo. Es uno de los trastornos infantiles en los que la comunidad científica centra su atención. Muchas son las causas que se invocan pero sobre todo el estudio se ha enfocado en la búsqueda de aquellos factores que parecen estar relacionados con la exacerbación de la sintomatología y los cuadros de descompensaciones. Muchos estudios realizados han descrito variaciones en la composición de la microbiota intestinal. Como por ejemplo el realizado en la Habana que evidenció la presencia de gran cantidad de síntomas gastrointestinales en niños con trastornos del espectro autista. ⁽²⁰⁾



La caracterización de niños con trastornos del espectro autista ha aportado que entre el 40 y el 70 % de los pacientes manifiestan trastornos digestivos entre los que destacan las diarreas, estreñimiento, vómitos, trastornos de alimentación, enfermedades por reflujo gastroesofágico y dolor abdominal. Es así se ha planteado que en niños con esta disbiosis y con predisposición genética para el autismo pueden desarrollar o facilitar su expresión fenotípica o agravar los síntomas conductuales como agresividad, irritabilidad y aislamiento.^(11,13)

Los autores consideran que en los pacientes atendidos en la consulta provincial de autismo se observa con frecuencia la aparición de manifestaciones digestivas que provocan cambios conductuales importantes como agresividad, síntomas regresivos, irritabilidad, caprichos y cambios en la rutina alimentaria. En estos casos las respuestas han sido positivas con el ajuste de la dieta de los pacientes y la administración antimicóticos vía oral como la nistatina y el fluconazol.

En un estudio realizado en Sancti Spíritus se caracterizó a la población infantil con autismo, y casi la totalidad de estos niños nacieron por partos distócicos por cesárea. Por lo tanto si la primera siembra de microorganismos ocurre en el momento del paso por el canal del parto ya desde ese momento se afecta la microbiota intestinal en niños nacidos por cesárea.⁽²¹⁾

Muchos estudios dedicados a caracterizar a niños con autismo han descrito en sus manifestaciones psicopatológicas los trastornos del sueño y si bien no hay evidencias de una asociación directa entre la microbiota intestinal de estos niños y los trastornos del sueño. Más del 90 % de la serotonina se produce en el intestino, por lo tanto en niños disbióticos se afectará este neurotransmisor y su metabolismo lo cual abre el campo de la investigación para abordar estas posibles asociaciones.^(22,23)

En un ensayo clínico realizado se observaron resultados muy alentadores en relación a propuestas de tratamientos que involucran los cambios o trasplantes de microbiota fecal. A los niños trasplantados se siguieron durante dos años. Al inicio del estudio un número importante de ellos manifestaba síntomas graves del autismo y luego del tratamiento muchos pasaron a síntomas leves o moderados. Se evidenció además mejoras en los síntomas gastrointestinales y comportamentales. Los autores de este estudio demostraron la eficacia del trasplante de microbiota fecal y dan sugerencias o proponen un ensayo a doble ciegas con placebo en el futuro.⁽²⁴⁾

La dieta y el uso de prebióticos o probióticos

Como se ha tratado en la revisión, la leche materna es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de la microbiota intestinal de los lactantes. Las bacterias presentes en la leche materna parecen tener un papel decisivo en la prevención de múltiples enfermedades y en la maduración del sistema inmunitario. Se ha brindado especial atención a la necesidad de crear bancos de leche para aquellos neonatos que tengan limitadas sus capacidades de recibir lactancia materna por cualquier motivo.²⁵

Si bien los pacientes con diagnóstico de autismo tienen asignada una dieta especial libre de gluten y caseína por la deficiencia de enzimas que le permitan digerir los alimentos que contienen estos elementos, ha sido de gran interés la indicación de probióticos y prebióticos en sus fórmulas basales o como suplementos nutricionales por los beneficios y seguridad que brindan. ⁽²⁶⁾

Los probióticos son organismos vivos que, en cantidades adecuadas, otorgan beneficio a la salud del hospedero. Los prebióticos, en cambio, son componentes no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de un número limitado de bacterias en el colon. Los simbióticos son la combinación de probióticos y prebióticos. La justificación del uso de probióticos se basa en su capacidad de remodelar comunidades microbianas y promover así el crecimiento de la flora comensal por encima del de los microorganismos patógenos. ⁽²⁷⁾

En Finlandia se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo a doble ciego en varios lactantes que recibieron alimentación enteral. La muestra fue dividida en tres grupos que recibieron: una mezcla de prebióticos, otro probióticos y placebo el tercer grupo. Los resultados fueron alentadores pues apreciaron que los lactantes que recibieron las fórmulas a base de prebióticos y probióticos presentaron mejoras en los síntomas de irritabilidad y llanto excesivo. Con sus recomendaciones abren las opciones de propuestas de fórmulas con estos componentes para optimizar el bienestar de estos niños. ⁽²⁸⁾

En la última década, las formulaciones y los productos alimenticios para niños han incorporado una cantidad cada vez mayor de probióticos, prebióticos y simbióticos. La investigación en este campo parece seguir en aumento ya que ha tenido una aceptación por los beneficios que se describen en los informes. Su uso se ha descrito con resultados positivos no solo en enfermedades relacionadas con el neurodesarrollo sino también en alergias, infecciones respiratorias, dermatitis, diarreas. ²⁷

Los alimentos funcionales muestran mayores beneficios que los tradicionales pues mejoran la respuesta inmunitaria, disminuyen la actividad pro carcinógena en las heces, se utilizan como tratamiento de la diarrea del viajero y secundaria a la terapia antibiótica. Además en el control de rotavirus y de la colitis, reducción de la absorción del colesterol, el tratamiento de los cólicos del lactante, la disminución de la prevalencia de las enfermedades alérgicas (asma y dermatitis atópica), el tratamiento del síndrome de intestino irritable y la constipación. Los más conocidos en Cuba son el yogurt natural, bifigurt y soyurt. ^(19,29)

Conclusiones

Muchas investigaciones tratan el papel de la microbiota y su relación con el eje intestino cerebro por las funciones que tiene y el marcado interés para la salud humana. Las variaciones en la composición de la microbiota intestinal influyen en todos los aspectos de la fisiología, incluyendo la función cerebral y el comportamiento. La composición de la microbiota varía a lo largo de la vida y muchos factores influyen

sobre la microbiota intestinal. La ruptura de su equilibrio da lugar a la aparición de trastornos mentales, como el autismo, trastornos digestivos, alergias, entre otros. La comunidad científica pone al descubierto la importancia de los alimentos funcionales y la contribución de los prebióticos y probióticos al equilibrio e integridad de la microbiota.

Recomendaciones

Se recomienda:

- Fortalecer las acciones de promoción y prevención relacionadas con una alimentación adecuada desde etapas tempranas de la vida.
- Brindar seguimiento a los estilos de alimentación que asumen los niños con autismo para corregir las deficiencias que se presentan.
- Ampliar las investigaciones relacionadas con esta temática para la búsqueda de políticas terapéuticas acertadas y beneficiosas para los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Cani, P D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. [internet] Pubmed, (2018), 67(9): 1716-1725 [Consultado el 1 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29934437>
2. Bozzi N, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. Therapeutic Microbiology: The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Pediatric Diseases. Nutrients. 2018; 10(11). [citado 16 enero 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10111723>
3. Nyangahu, D. and Jaspán, H. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity [internet] Pubmed (2019). [Consultado el 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31121057>
4. Wood J, Alpers D. and Andrews P. Fundamentals of neurogastroenterology. [internet] BMJ journals. (2019) 45:(2) [Consultado el 1 de Marzo de 2023] Disponible en: https://gut.bmj.com/content/45/suppl_2/II6
5. Gómez M, Ramón J, Pérez L. and Blanco J. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones Revista de Neurología [internet] (2019) 68(3) [Consultado el 2 de Marzo de 2023] Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
6. Moreno M, Valladares J, Halabe J. Microbioma humano. Rev la Fac Med. 2018;61(6):7–19. [citado 1 Mar 2023] Disponible en: http://www.scielo.org.mx/SciELO.php?scrip=sci_arttext&pid=S002617422018000600007&Ing=es.
7. He M, Sun J, Jiang ZQ, Yang YX. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. (internet)



- Pubmed 2017 25; 16 (1): 72.[Consultado el 4 de Feb de 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29070042>
8. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev. Gastroenterología Mex. 2013;78(4):240-8. [citado 1 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
 9. Gómez C, Salminen S. Chapter 7 Microbiota and the gastro-intestinal system in children. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood: Wageningen Academic Publishers; 2017. p. 1574-86. Disponible en: https://doi.org/10.3920/978-90-8686-839-1_7
 10. Pérez ME, Arrieta MC, Ramer AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017;5(1):48. [citado 1 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
 11. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. Nutrients. 2018;10(3). [citado 1 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10030274>
 12. Miller, I. Gut-Brain axis in history and culture. Journal Microbial Ecology in Health and Disease [internet]. Tandfonline.com.(2018), (29):2, [Consultado el 4 de Marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/16512235.2018.1542921>
 13. Argou I, Zeidán F. Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. Med Sci. 2018;6(2):1–11. [citado 1 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medsci6020029>
 14. Valles M. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression.[internet] PubMed (2019), 4(4):623-632 [Consultado el 2 de Marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718848>
 15. Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. Rev. Science and nutrition [Internet]. 2019 Ago [citado el 14 enero 2023]; 59(12):1927–36. Disponible en: <https://search.ebscohost.com.ezproxy.usal.es/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=137070011&site=ehost-live>
 16. Luca F, Kupfer SS, Knights D, Khoruts A, Blekhman R. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. Trends Genet. 2018;34(1):30-40. [citado 1 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.10.001>
 17. Zaman, S. and Naqvi, I. Role of Personal Growth Initiative as a Moderator between Stress and Mental Health among Adolescents,Pakistan.[internet] Journal of Psychological, (2018) 33(1):12–147. (Consultado el 2 de Feb de 2023) Disponible en: <http://search.ebscohost.com.accedys2.btbk.ull.es/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=131353896&lang=es&site=ehost-live>



18. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferri F, Franceschi F, et al. Bacillus clausii for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(8). [citado 8 Ene 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10081074>

19. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2018; 90(1):10-9. [citado 4 Feb 2023] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci_arttext&pid=S003475312018000100010&Ing=es.

20. Whilby M, Ravelo V, Ramos L. Autismo Infantil: Trastornos digestivos asociados. *Rev Hosp Psiq de La Habana* [Internet]. 2011 [citado 12 Mar 2023]; 8(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.revistahph.sld.cu/hph3-2011/hph01311.html>

21. Carmenate I.D, Salas Y. Perfil sociodemográfico de los trastornos del espectro autista en Sancti Spíritus. *Rev. REMIJ* 2020;21(1). [citado 12 Mar 2023] Disponible en: <https://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/275>

22. Karl P, Hatch A, Arcidiacono S, Pearce S, Pantoja I, Doherty L, et al. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Front Microbiol*. 2018;9:1–32. [citado 6 Oct 2023] disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>

23. Feitong Liu, Jie Li, Fan Wu, Huimin Zheng, Qiongling Peng, Hongwei Zhou. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019; 9:43. [citado 31 Oct 2022] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>

24. Kang, D.-W. et al. La terapia de transferencia de microbiota altera el ecosistema intestinal y mejora los síntomas gastrointestinales y del autismo: un estudio de etiqueta abierta. [citado 3 Feb 2023] Disponible en: [https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7\(2017\)](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7(2017)).

25. Morales S, Colmenares M, Cruz V. Recordemos lo importante que es la lactancia materna. *Rev. Fac Med UNAM*. 2022; 65(2): 9-25 [citado 23 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fm:24484865e.2022.65.2.02>

26. Herrera J. Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista: Una revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* [online].2022; 39(3):663-677 [citado 23 Mar 2023] disponible en: <https://doi.org/10.20960/nh.03898>.

27. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F. et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the rol of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016; 16 (183) [citado 23 Mar 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>

28. Pärtty A, Luoto R, Isolauri E. Effects Of Early Prebiotic and Probiotic Supplementation on Development of Gut Microbiota and Fussing and Crying in Preterm Infants: A Randomized,



- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J of Pediatr. 2013; 163(5):1272-1277. [citado 23 Mar 2023]disponible en: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/23915796/>
29. Andreo P, García N, Quesada J, Sánchez EP, Martínez AE. Candida spp. en la microbiota intestinal de las personas con autismo: revisión sistemática. Rev Neurol 2019; 68: 1-6. [citado 23 Mar 2023]disponible en: <https://doi.org/10.33588/m.6801.2018129>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Iris Dany Carmenate Rodríguez. Planteó la idea científica, Redactó el manuscrito, búsqueda y gestión de bibliografía, revisión del material bibliográfico. Análisis de la información. Elaboración del informe final.

Conrado Ronaliet Álvarez Borges: Búsqueda y gestión de bibliografía, revisión del material bibliográfico. Análisis de la información.

Roxany Enríquez Lago: Búsqueda y gestión de bibliografía, revisión del material bibliográfico. Análisis de la información.

Maury Clemente Molina: Búsqueda y gestión de bibliografía, revisión del material bibliográfico. Análisis de la información.

