



NUTRICIÓN Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA



PAULA NÚÑEZ SANTIAGO

FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TFG: Paula Núñez Santiago



Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado: **NUTRICIÓN Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA**

Grado en Farmacia

Nombre: **PAULA NÚÑEZ SANTIAGO**

Lugar y fecha de presentación: 10/07/2020 09:30

<https://eu.bbcollab.com/guest/69dbe05e5d1f44eab7136bcd33bbae8d>

Departamento: Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal

Área: Nutrición y Bromatología

Tutor/a: Raquel M^a Callejón Fernández

Tipología del proyecto realizado: Revisión bibliográfica

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo de origen neurobiológico que se inicia en la infancia, afecta al desarrollo de la comunicación social y de la conducta, con la presencia de comportamientos e intereses repetitivos y restringidos. Presenta una evolución crónica, con diferentes grados de afectación, adaptación funcional y momento evolutivo.

Los individuos con TEA presentan una serie de alteraciones fisiológicas a nivel del sistema gastrointestinal, concretamente relacionadas con modificaciones en la microbiota gastrointestinal, donde se da una variación en el número de microorganismos habituales, produciéndose una alteración en el eje intestino-cerebro en el que tienen lugar los mecanismos y las interacciones de las señales sensoriales y bioquímicas que se dan entre el alimento, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso; así como alteraciones metabólicas en la metilación, sulfatación, estrés oxidativo y excreción de aminoácidos, afectándose los niveles de glutamato y glutamina, entre otros. Todo esto da lugar a la inflamación y aumento de la permeabilidad del intestino, aumentándose la sensibilidad y la alergia a los alimentos.

Además, los individuos con TEA suelen presentar selectividad alimentaria, término que se utiliza para hacer referencia a la comida que rechazan, la escasa variedad y las ingestas restrictivas en algunos alimentos que se ingieren habitualmente. Por tanto, es muy importante el diagnóstico temprano de la patología, para poder hacer una intervención nutricional precoz con el fin de evitar desequilibrios nutricionales.

Uno de los tratamientos propuestos para intentar solucionarlo es un tratamiento basado en la dieta, en la que se incluye la dieta libre de gluten y caseína, dieta cetogénica, dieta de carbohidratos específicos y dieta baja en oxalato, así como el aporte de suplementos alimenticios como ácidos grasos omega-3, prebióticos y probióticos, o vitaminas.

Palabras clave: TEA, nutrición, sistema gastrointestinal, microbiota, permeabilidad intestinal.

ÍNDICE

1. Introducción
 - 1.1. Trastorno del espectro autista (TEA)
 - 1.2. Factores de riesgo del trastorno del espectro autista
2. Objetivos
3. Metodología
4. Resultados y discusión
 - 4.1. Sistema gastrointestinal en personas con trastorno del espectro autista
 - 4.1.1. Aparato gastrointestinal
 - 4.1.2. Microbiota gastrointestinal
 - 4.1.2.1. Neurohormonas
 - 4.1.2.2. Ácidos grasos de cadena corta
 - 4.1.2.3. Eje hipotálamo-pituitario-adrenal
 - 4.2. Eje intestino-cerebro
 - 4.3. Alteraciones metabólicas en personas con trastorno del espectro autista
 - 4.3.1. Metilación, sulfatación y estrés oxidativo
 - 4.3.2. Glutamato, glutamina y otros aminoácidos
 - 4.4. Inflamación intestinal
 - 4.5. Selectividad alimentaria en personas con trastorno del espectro autista
 - 4.6. Intervención nutricional en personas con trastorno del espectro autista
 - 4.6.1. Dieta libre de gluten y caseína (LGLC)
 - 4.6.2. Dieta cetogénica
 - 4.6.3. Dieta de carbohidratos específicos (SCD)
 - 4.6.4. Dieta baja en oxalato
 - 4.6.5. Suplementos dietéticos
 - 4.6.5.1. Ácidos grasos omega-3
 - 4.6.5.2. Prebióticos y Probióticos
 - 4.6.5.3. Vitaminas
5. Conclusiones
6. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastorno del espectro autista (TEA)

La palabra autismo fue definida por primera vez a finales de la Segunda Guerra Mundial, en 1943, por el psiquiatra austriaco Léo Kanner, que describió un síndrome comportamental caracterizado por la alteración del lenguaje, de las relaciones sociales y de los procesos cognitivos (Lara, 2012). La definición la extrajo a partir de la observación de once niños pequeños que presentaban un patrón conductual similar.

En la década de los ochenta del siglo XX el autismo se concibe como un síndrome conductual que afecta tanto al desarrollo cognitivo como al afectivo, considerándolo como un trastorno generalizado del desarrollo (TGD) (Balbuena, 2007), recogido en las clasificaciones nosológicas, como se observa en la Figura 1.

CIE-10	DSM-IV
F84.0 Autismo infantil	299 Trastorno autístico
F84.1 Autismo atípico	299.10 Trastorno desintegrativo de la infancia
F84.2 Síndrome de Rett	299.80 Síndrome de Rett
F84.3 Otro trastorno desintegrativo de la infancia	
F84 Hiperactividad asociada a un retraso mental y a movimientos estereotipados	
F84.5 Síndrome de Asperger	299.80 Síndrome de Asperger
F84.8 Otros trastornos invasores del desarrollo	299.80 Otros trastornos invasores del desarrollo no especificados en otro lugar
F84.9 Otros trastornos invasores del desarrollo no precisados	

Figura 1. Comparación de las categorías codificadas F84 en la CIE-10 y 299 en el DSM-III. Fuente:(Lara, 2012)

El modelo de autismo se consolidó según lo definió Kanner (Artigas-Pallarès y Paula, 2012) y se fue perfilando cada vez con más precisión. En 1979, Lorna Wing, usó el término “Síndrome de Asperger” para describir a un subgrupo de pacientes dentro del

espectro autista. Definió lo que se conoce como “la triada de Wing”, triada de características presentes en todas las personas con trastornos del espectro autista: deficiencia en relaciones sociales, en la comunicación y en la capacidad de crear juegos de ficción.

En los inicios del siglo XXI aparece el DSM 5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales 5) sustituyendo la denominación actual de trastornos generalizados del desarrollo por la de trastornos del espectro autista (TEA) incluyendo el trastorno autista, el trastorno de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno autista no especificado (Artigas-Pallarès y Paula, 2012).

El TEA se puede definir, según el DSM 5, como “un trastorno del neurodesarrollo de origen neurobiológico e inicio en la infancia, que afecta tanto al desarrollo de la comunicación social como de la conducta, con la presencia de comportamientos e intereses repetitivos y restringidos. Presenta una evolución crónica, con diferentes grados de afectación, adaptación funcional y funcionamiento en el área del lenguaje y desarrollo intelectual, según el caso y momento evolutivo” (Hervás et al., 2017).

Los síntomas básicos del autismo se suelen acompañar de otras enfermedades y trastornos como se observa en la Figura 2.

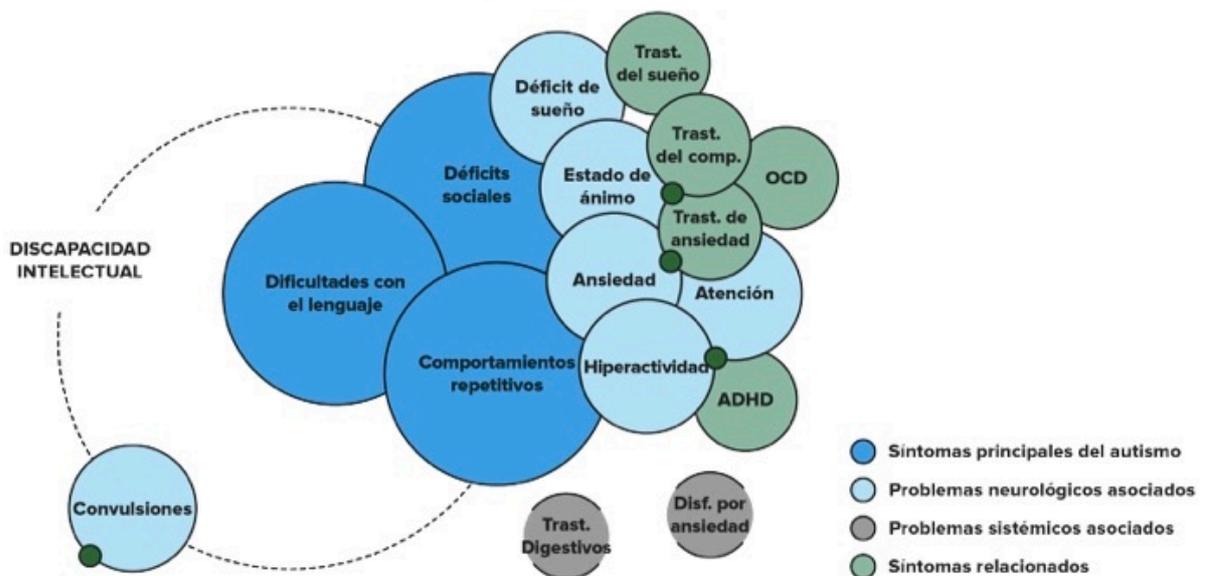


Figura 2. Gráfica donde se muestran los síntomas principales del autismo acompañados de otras enfermedades y trastornos. Fuente: (Bretones, 2018)

El autismo se divide en primario y secundario:

- El autismo primario es de etiología multifactorial en el que influyen factores genéticos y medioambientales, además de alteraciones a nivel bioquímico.
- El autismo secundario puede deberse a esclerosis tuberosa, rubéola intrauterina, Síndrome X frágil, Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Angelman, encefalitis por herpes simple, fenilcetonuria, uso de fármacos durante el embarazo, etc.

Los datos histopatológicos más relevantes apuntan a una mayor afección prefrontal, cerebelosa y temporal (Rogel-Ortíz, 2005).

En cuanto a la prevalencia, existe un caso de trastorno del espectro autista por cada 100 nacimientos en el mundo. En Estados Unidos alrededor de 1 de cada 68 niños está identificado con algún trastorno del espectro autista. Este dato ha aumentado en los últimos años debido a la mejora en el diagnóstico y a la concienciación sobre el trastorno (Bretones, 2018), tal y como se observa en la Figura 3.

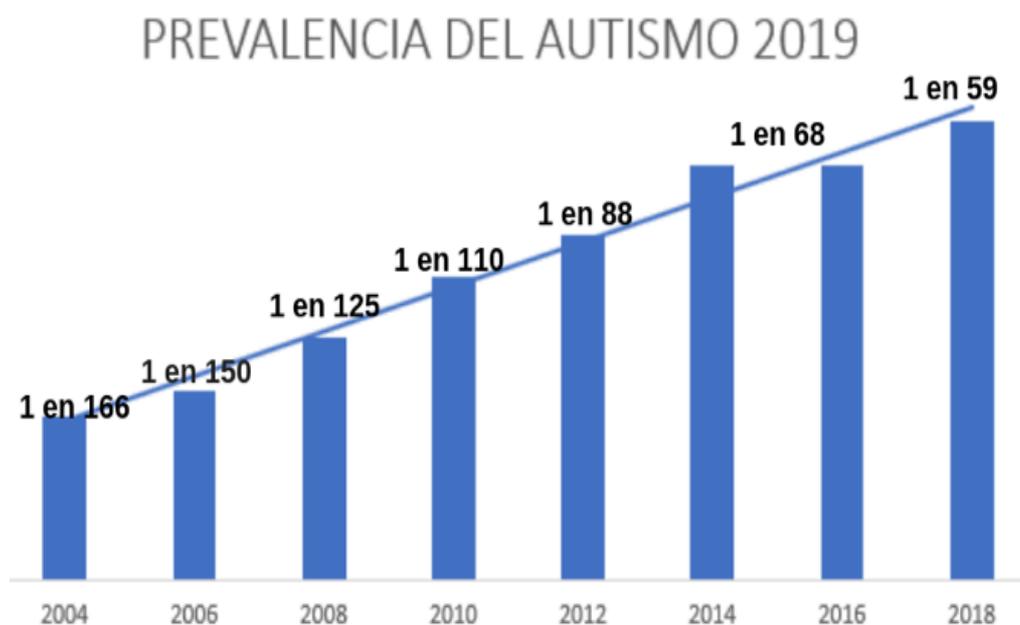


Figura 3. Prevalencia del Trastorno del Espectro Autista en Estados Unidos desde 2004 hasta 2018. Fuente: Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) (2018)

1.2. Factores de riesgo del trastorno del espectro autista

Existen una serie de factores de riesgo comunes para el TEA: factores genéticos y factores ambientales.

- Factores genéticos: el más importante es tener uno o varios familiares con TEA. En tal caso, el riesgo de tener otro hijo con TEA está entre 10 y 20 veces más que en la población general. Si hay un hermano afectado por TEA, la probabilidad de padecerlo aumenta hasta un 50%. Cuando se trata de gemelos monocigotos (mismo material genético), la probabilidad de que ambos padezcan un TEA es del 60% pudiéndose incrementar al 90% si hay una alteración en la capacidad de interacción social.
- Factores ambientales: pueden darse antes y durante el parto
 - Edad avanzada tanto del padre como de la madre.
 - Enfermedades de la madre durante el embarazo que activen reacciones inmunológicas, como el lupus eritematoso sistémico.
 - Nacimiento prematuro y con bajo peso.
 - Problemas durante el parto, sobre todo, falta de suministro de oxígeno al cerebro del bebé.
 - Exposiciones prenatales a medicamentos, como el ácido valproico durante la gestación para tratar la epilepsia.
 - Exposición de madres embarazadas a altos niveles de pesticidas y contaminación del aire.

Estos factores por sí solos no causan TEA, es la combinación de ambos lo que aumenta el riesgo de padecerlo (Bretones, 2018).

Existen hipótesis que incluyen en los factores ambientales antes mencionados, la alteración en la composición de la microbiota gastrointestinal, considerándola como una de las mayores causas del trastorno. El estudio se centra en el eje intestino-cerebro, donde tienen lugar los mecanismos y las interacciones de las señales sensoriales y señales bioquímicas que se dan entre el alimento, el tracto

gastrointestinal y el sistema nervioso (Van de Sande et al., 2014). Este eje lo podemos observar en la Figura 4.

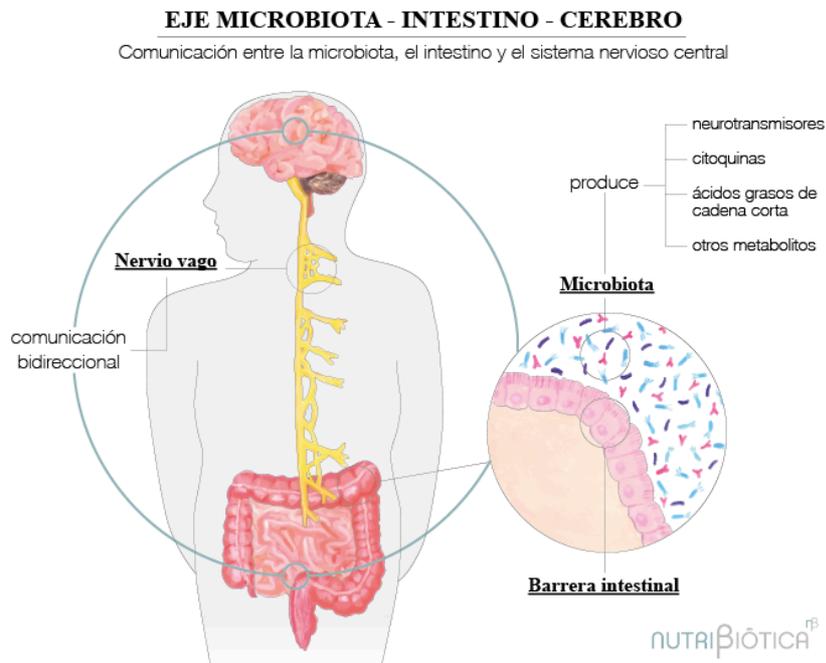


Figura 4. Representación del funcionamiento del eje intestino-cerebro. Fuente: (Arponen, 2019)

Una alteración permanente en la composición o función de la microbiota, conocida como disbiosis, puede alterar las funciones inmunológicas, el metabolismo, la permeabilidad intestinal y la motilidad digestiva, produciéndose un estado proinflamatorio que conlleva a la aparición de enfermedades digestivas, neurológicas, autoinmunes y neoplásicas (Passos y Moraes-Filho, 2017).

Por todo ello, han aumentado los estudios que relacionan los TEA con las alteraciones intestinales y de la microbiota. Esta relación podría constituir una alternativa nutricional para prevenir y tratar los síntomas del TEA.

Existen una amplia variedad de tratamientos, entre los que podemos encontrar aquellos que se centran en la dieta y en la salud intestinal, utilizando dietas sin caseína y sin gluten, suplementos con pre- y probióticos y suplementos multivitamínicos (Van de Sande et al., 2014).

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo general realizar una revisión bibliográfica que trata los siguientes objetivos específicos:

- Profundizar en el papel de la nutrición en el TEA.
- Conocer las alteraciones o deficiencias nutricionales que presentan en común las personas con TEA.
- Entender la relación que se da entre los alimentos, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso.
- Encontrar nuevas alternativas para el tratamiento y la prevención del TEA a través de la dieta y el cuidado de la salud intestinal.

3. METODOLOGÍA

Para realizar el trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos "Pubmed" y a través de la base de datos del gestor bibliográfico "Mendeley", así como también se han empleado libros de texto y páginas relacionadas con el TEA y la nutrición, como la página web del Hospital Clinic de Barcelona. La búsqueda de artículos y revisiones científicas se ha realizado utilizando las siguientes palabras claves: "autism", "nutrition", "microbiome", "dietary", "TEA", "factores de riesgo", "microbiota", "caseína y gluten", "aparato gastrointestinal", "eje intestino-cerebro".

La selección de los estudios a revisar se ha hecho, en primer lugar, en base a la fecha de publicación (desde 2002 hasta la actualidad). De todos ellos, se seleccionaron aquellos que presentaban texto disponible completo, tanto en inglés como en español.

Se excluyeron aquellos textos que solo tuviesen disponible el "abstract", los que tenían una fecha de publicación anterior al 2002 y los que presentaban un idioma distinto al español o al inglés.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Sistema gastrointestinal en personas con trastorno del espectro autista

4.1.1. Aparato gastrointestinal

Las alteraciones en el aparato gastrointestinal son características de las personas con TEA, siendo la prevalencia de los síntomas cuatro veces mayor que en las personas sin TEA. Los síntomas más comunes incluyen estreñimiento crónico, diarrea, dolor abdominal, inflamación, además de un desequilibrio en la microbiota gastrointestinal (Sanctuary et al., 2018).

Estos síntomas están relacionados con la gravedad del TEA. Las anomalías gastrointestinales incluyen mala absorción, mala digestión, sobrecrecimiento microbiano y permeabilidad intestinal anormal (Van de Sande et al., 2014).

La mayoría de los estudios demuestran que los niños con TEA tienen una mayor diversidad microbiana, por ello, nos vamos a centrar en la microbiota gastrointestinal.

4.1.2. Microbiota gastrointestinal

La microbiota gastrointestinal en humanos consiste en un grupo de microorganismos que viven en el tracto digestivo. Está formada por un ecosistema metabólicamente activo y complejo, que consta de cientos de miles de microorganismos (bacterias, virus y algunos eucariotas) que colonizan el tracto digestivo tras el nacimiento. La microbiota produce una simbiosis con el organismo humano ya que mantiene el sistema inmunológico normal, el metabólico y las funciones motoras, además de la correcta digestión y absorción de nutrientes.

La microbiota actúa como una barrera protectora ante los agentes agresivos, ya que compete con los patógenos por los nutrientes y los sitios de unión produciendo sustancias inhibitoras y previniendo su penetración en la mucosa intestinal.

Una alteración permanente en la composición o función de la microbiota puede alterar la sensibilidad visceral, motilidad intestinal, la permeabilidad y la respuesta

inmune ocasionando la aparición de varias enfermedades (Passos y Moraes-Filho, 2017).

La microbiota intestinal se desarrolla durante la infancia, en paralelo al desarrollo del cerebro, por tanto, influye significativamente en el neurodesarrollo.

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la microbiota gastrointestinal en pacientes con TEA, demostrando las alteraciones (disbiosis) de ésta en dichos individuos. Se ha observado que hay una abundancia de *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, Enterobacterias y lactobacilos, así como una disminución de *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Coprococcus* y *Veillonella* (Berding y Donovan, 2016).

- *Desulfovibrio*, es una bacteria resistente a antibióticos como las cefalosporinas, bastante común en los individuos con TEA debido a que cuando estos individuos reciben tratamiento con antibióticos, se favorece la aparición de disbiosis y sobrecrecimiento de esta bacteria (Arponen, 2019).
- *Clostridium*, es un género de bacterias anaerobias, en el que ciertas cepas producen metabolitos tóxicos como fenoles, p-cresol e indoles, por lo que su exceso da lugar a un efecto tóxico global sobre el aparato digestivo y el cerebro. Los individuos tratados con vancomicina contra *Clostridium difficile*, mejoran sus síntomas digestivos y neuroconductuales (Arponen, 2019).
- *Candida albicans*, es un hongo que, según varios estudios, es bastante abundante en individuos con TEA, lo que puede dar lugar a la producción de amonio y otros tóxicos (Arponen, 2019).

Todos estos metabolitos microbianos, así como la disbiosis intestinal provocan alteraciones metabólicas con un efecto directo sobre el funcionamiento intestinal y el eje intestino-cerebro (Arponen, 2019).

4.1.2.1. Neurohormonas

Las neurohormonas (serotonina, catecolaminas, dopamina...) se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino y actúan en la modulación del comportamiento, por tanto, participan en el eje intestino-cerebro.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) está regulada por la microbiota y su función es regular el estado anímico y la producción de melatonina, implicada en el sueño. La 5-HT generada por las células intestinales no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), pero existe una interconexión indirecta. Esto se debe a que la microbiota actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de 5-HT, que participan en la activación y la modulación de la serotonina central. De igual modo, el triptófano, que es precursor de la síntesis de 5-HT central, también interviene en la interconexión indirecta. Su producción está regulada por enzimas metabolizadas por la microbiota intestinal, y es capaz de atravesar la BHE para formar parte de la síntesis de serotonina central (Gómez-Eguílaz et al., 2019). En individuos con TEA, la permeabilidad intestinal anormal podría permitir que la 5-HT se transloque en la circulación sistémica, lo que lleva a niveles elevados de 5-HT en sangre. Además, la 5-HT no puede cruzar la BHE y, por lo tanto, debe producirse en las neuronas serotoninérgicas a partir del triptófano. El aumento de la producción de 5-HT por parte de algunas especies de la microbiota intestinal en personas con TEA podría agotar la disponibilidad de triptófano periférico. Esto corresponde a datos que muestran una capacidad disminuida para la síntesis de 5-HT central en personas con TEA, así como estudios que muestran un empeoramiento de los comportamientos repetitivos en individuos con TEA después del agotamiento de triptófano (Berding y Donovan, 2016). También se ha descrito que niveles elevados de 5-HT en sangre pueden estar relacionados con la inflamación intestinal. Por lo tanto, se puede establecer que la respuesta inflamatoria intestinal en personas con TEA se ve exaltada por la microbiota intestinal, conduciendo a un aumento adicional en los niveles de 5-HT en sangre, y en última instancia, a un aumento de los efectos conductuales en el cerebro (Berding y Donovan, 2016).

Por otro lado, la microbiota también interviene en la liberación del GABA (ácido gamma aminobutírico) que se produce debido a que ciertas bacterias poseen la glutamato descarboxilasa, que actúa sobre el glutamato que contienen algunos alimentos, transformándolo en GABA. Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento (Gómez-Eguílaz et al., 2019). Se ha establecido una relación entre las variaciones en el número de copias de los genes de receptor GABA

(un tipo de mutación) y los TEA. Estudios postmortem de tejido cerebral de personas con TEA muestran una menor cantidad de las subunidades de receptor GABA (Rosa, 2016). Por ello es frecuente que los niños con TEA presenten reacciones de excitación, bien por estar hiperestimulados o saturados de información. En estos casos se ha visto que el GABA colabora en regular estos índices excitatorios y mejorar el umbral de tolerancia al estrés (Rosa, 2016).

4.1.2.2. Ácidos grasos de cadena corta

La microbiota participa en la hidrólisis de los polisacáridos en ácidos grasos de cadena corta (propionato, butirato y acetato). Estos ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino atraviesan la BHE, llegando al hipotálamo, donde regulan los niveles de GABA, glutamato o glutamina, además de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos. Por tanto, contribuyen a mantener la integridad de la BHE (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

Un mecanismo potencial que vincula la microbiota intestinal con el comportamiento de personas con TEA es a través de los ácidos grasos de cadena corta, especialmente el propionato. Así, niveles elevados de propionato se correlacionan con perfiles alterados de fosfolípidos cerebrales. Además, se ha demostrado que el propionato modula la secreción de serotonina en el intestino y reduce los niveles de dopamina y serotonina en el cerebro, lo que podría contribuir a la hiperserotoninemia observada en personas con TEA (Berding y Donovan 2016).

4.1.2.3. Eje hipotálamo-pituitario-adrenal

Las personas con TEA cuando están sometidas a estrés generan una respuesta exagerada de citoquinas inflamatorias, esto puede impactar en el perfil de la microbiota y la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal que regula la liberación de cortisol. Hay estudios que demuestran que la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* (bacteria probiótica) se correlacionan con menores niveles de corticosterona, mejor control del estrés, menor depresión y menos liberación de citoquinas inflamatorias (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

4.2. Eje intestino-cerebro

Este eje está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central. El sistema nervioso entérico se encarga del funcionamiento gastrointestinal y el control central del intestino se lleva a cabo mediante el nervio vago.

Este eje forma un sistema de comunicación neurohumoral bidireccional. Cuando existe una disbiosis, común en personas con TEA, se generan cambios en la motilidad gastrointestinal, afectándose las secreciones y produciéndose una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que da lugar a diferentes enfermedades, como pueden ser trastornos del comportamiento, ansiedad, enfermedad del Alzheimer o TEA (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

4.3. Alteraciones metabólicas en personas con trastorno del espectro autista

En los individuos con TEA se han detectado anormalidades metabólicas, como alteraciones en la metilación, sulfatación y estrés oxidativo, además de concentraciones anormales de aminoácidos en plasma.

4.3.1. Metilación, sulfatación y estrés oxidativo

Existen numerosos estudios que demuestran que los individuos con TEA presentan niveles anormales de glutatión oxidado debido a una alteración del equilibrio redox de glutatión reducido/oxidado (Geier et al., 2009). Esto puede afectar a los procesos en los que este equilibrio está involucrado, como la eliminación de radicales libres de nitrógeno y oxígeno, el estado redox de las proteínas y la actividad enzimática, la integridad de la membrana celular, la transducción de señales y la expresión génica.

Un aumento de los niveles de glutatión oxidado da lugar a una transulfuración anormal y, en consecuencia, se dan niveles más bajos de glutatión total produciéndose estrés oxidativo, aumentando el riesgo de inflamación y de infección en individuos con TEA

(Geier et al., 2009). Estas alteraciones sistémicas en la transulfuración podrían amenazar la estabilidad de los sistemas transmisores de catecolaminas, la integridad del revestimiento intestinal y, de esta forma, aumentar la vulnerabilidad a la sobrecarga xenobiótica transmitida por los alimentos a los tejidos (Van de Sande et al., 2014).

4.3.2. Glutamato, glutamina y otros aminoácidos

Se ha encontrado con frecuencia una alteración en la excreción de aminoácidos en la orina en personas con TEA. Se dan niveles bajos de aminoácidos en orina tales como, taurina, lisina, fenilalanina, metionina, tirosina, leucina, glutamina, valina y asparagina. Sin embargo, en el plasma de las personas con TEA se encontraron niveles elevados de ácido glutámico, fenilalanina, lisina, asparagina, tirosina y alanina. Esto puede reflejar una capacidad reducida para eliminar los aminoácidos del sistema o una BHE relativamente permeable. Además, se encontró que el equilibrio entre el ácido glutámico y la glutamina en plasma era diferente en personas con TEA (Shimmura et al., 2011).

El ácido glutámico es un excitador esencial para la plasticidad neuronal y el mantenimiento del funcionamiento cognitivo. Este ácido se elimina de la sinapsis después de que se active un receptor, siendo transportado por proteínas transportadoras a los astrocitos. Aquí se almacena como glutamina a través de la glutamina sintetasa, y luego se transporta de nuevo a las neuronas presinápticas, reconvirtiéndose en glutamato a través de la glutaminasa (Van de Sande et al., 2014).

La glutamina es necesaria para el metabolismo de los enterocitos, y niveles bajos pueden tener efectos nocivos sobre la función intestinal o una composición alterada de la microbiota.

La glutamina sintetasa está regulada negativamente por los astrocitos activados. La glutaminasa es activada por las neuronas necróticas en la microglia. Los astrocitos activados y las neuronas necróticas en la microglia caracterizan la gliosis (Van de Sande et al., 2014). Cuando se produce un deterioro del tejido nervioso, ya sea en situaciones de lesión traumática, neurodegeneración e incluso envejecimiento, la glia posee la

capacidad de responder experimentando cambios morfológicos y funcionales de manera gradual y estereotípica, acompañados por la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que se denomina “gliosis reactiva o glía activada” (Burda y Sofroniew, 2014). La proteína translocadora TSPO, que se expresa en la microglia y astrocitos, se ha encontrado en una mayor cantidad en los cerebros de personas con TEA, algo que también se ha comprobado posteriormente en tejido procedente de autopsias (Alonso, 2017). No está claro si es un cambio específico de la microglia o es un indicador general de gliosis e inflamación. Se ha demostrado que, si se induce una actividad inmunitaria materna, mediante un componente bacteriano como el lipopolisacárido se genera un perfil de citoquinas proinflamatorio en el cerebro fetal y ese perfil se mantiene hasta la primera madurez de la amígdala. La inflamación activa células en el cerebro fetal produce alteraciones en dos poblaciones gliales: microglia y astrocitos. Además, las citoquinas y sus efectos sobre la glía pueden tener consecuencias negativas para la viabilidad de las neuronas. Estos cambios inducidos por la respuesta inmunitaria y mediados por astrocitos y microglia pueden explicar una predisposición a algunos trastornos donde está implicada la amígdala, como la ansiedad y la depresión, y también a trastornos del neurodesarrollo, como el TEA (Alonso, 2017).

Por lo tanto, niveles de aminoácidos anormales en personas con TEA pueden deberse a alteraciones metabólicas o a una mala nutrición, secundaria a la selectividad alimentaria (Van de Sande et al., 2014), la cual se explicará en el punto 4.5.

4.4. Inflamación intestinal

La función adecuada de la barrera mucosa del intestino contrarresta la entrada de microorganismos y moléculas, preservando así su capacidad para absorber los nutrientes. La barrera mucosa tiene características físicas, bioquímicas e inmunológicas que le permiten asegurar el flujo de sustancias a través de la vía paracelular, que está asociada con el transporte a través de la vía intracelular (Lázaro et al., 2016).

La permeabilidad intestinal a pequeñas moléculas solubles en agua está determinada por uniones estrechas, que se abren y cierran constantemente en respuesta a estímulos como la dieta, la señalización humoral o neuronal, y a través de mediadores inflamatorios. Existen evidencias de que la familia de las claudinas (proteínas transmembranas) y zonulina están involucradas en la regulación de la permeabilidad selectiva (Lázaro et al., 2016).

La inflamación crónica del intestino puede dañar la capa de células epiteliales, y esto puede explicar el aumento de la permeabilidad intestinal que se da en individuos con TEA (Gómez-Cortés et al., 2015).

Dentro de los factores que modifican la permeabilidad intestinal encontramos la alteración del equilibrio de la microbiota intestinal normal (disbiosis). La disbiosis se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos, así como, por la liberación de una variedad de mediadores con potencial antigénico como endotoxinas y patrones moleculares asociados con patógenos que contribuyen al incremento de la permeabilidad intestinal asociado con inflamación local y sistémica. Estos cambios permiten el acceso de moléculas como lipopolisacáridos, patrones moleculares asociados con patógenos, ADN bacteriano, adhesinas e invasinas, cuya liberación en la circulación portal desencadena la respuesta inmunológica del hígado, induciendo mecanismos de defensa y eliminación de daño, así como mecanismos de reparación que pueden mantenerse a medio y largo plazo (Gómez- Cortés et al., 2015).

Cuando se produce un estado patológico, la expresión de zonulina aumenta en condiciones autoinmunes y está asociada con la disfunción de las funciones estrechas. Además, si se aumenta la exposición del intestino a bacterias y al gluten también se desencadena la liberación de zonulina. Algunos estudios sugieren que la función epitelial está dañada en individuos con TEA, mientras que otros consideran que las personas con TEA son propensas a la alergia al gluten y a la caseína, por tanto, la zonulina podría estar involucrada en este proceso (Lázaro et al., 2016).

El aumento de la permeabilidad intestinal está relacionado con la sensibilidad y alergia a los alimentos. En la alergia alimentaria, la presentación del antígeno alimentario

conduce a una respuesta de las células T y, posteriormente al inicio de una respuesta inmune mediada por alimentos. Se produce un aumento de diferentes moléculas como inmunoglobulinas, citoquinas inflamatorias contra proteínas alimentarias específicas y anticuerpos como lactoglobulina, caseína y β -lactoglobulina. Esto podría explicar los síntomas gastrointestinales comunes en los individuos con TEA y los beneficios que podríamos conseguir mediante intervenciones dietéticas (Van de Sande et al., 2014).

4.5. Selectividad alimentaria en personas con trastorno del espectro autista

Los problemas conductuales propios del TEA juegan un papel importante en sus hábitos alimentarios. Las dificultades relacionadas con la alimentación incluyen problemas de conducta como las rabietas, lanzar alimentos o levantarse de la mesa durante la comida. La característica más común es la selectividad alimentaria.

El término “selectividad alimentaria” en individuos con TEA, se utiliza para hacer referencia a la comida que rechazan, la escasa variedad y las ingestas restrictivas en algunos alimentos que se ingieren habitualmente, centrándose en la elección de los alimentos según su composición nutricional (proteínas, hidratos de carbono...) y aspectos sensoriales (textura, olor, sabor...). Hay numerosos estudios que sugieren que los niños con TEA tienen factores de riesgo para una ingesta inadecuada de nutrientes y esto se asocia a la selectividad alimentaria (Zimmer et al., 2012; Schreck et al., 2004; Evans et al., 2012). Este comportamiento alimentario se traduce a un consumo elevado de alimentos de alta densidad energética, como zumos, snacks y bebidas azucaradas, así como un bajo consumo de frutas y verduras.

La causa de la selectividad alimentaria es desconocida. En algunos casos puede deberse a problemas orgánicos, como un funcionamiento anormal del sistema sensorial, dificultades oromotoras o problemas gastrointestinales. Cuando no se dan problemas orgánicos, la selectividad alimentaria puede deberse a intereses restringidos y a la rigidez conductual característica en personas con TEA.

Es muy importante un diagnóstico temprano de la patología, para poder hacer una intervención nutricional precoz y ampliar el rango de alimentos consumidos, así como una correcta educación nutricional para las familias con el fin de evitar desequilibrios nutricionales (Siles et al., 2016).

4.6. Intervención nutricional en personas con trastorno del espectro autista

4.6.1. Dieta libre de gluten y caseína (LGLC)

El comportamiento característico manifestado en individuos con TEA se encuentra directamente ligado a alimentos particulares, como el trigo y los productos lácteos.

Existen diversas investigaciones que señalan la posible relación entre el consumo de leche de vaca y cereales con gluten con una serie de trastornos que van desde las alergias, las intolerancias alimenticias y los efectos opiáceos de estos alimentos, pudiendo provocar deficiencias alimentarias y algunos síntomas conductuales en individuos dentro del TEA (Higuera, 2010).

La caseína y el gluten por su estructura particular no pueden ser digeridas por completo en individuos con TEA, generando una serie de péptidos que pueden actuar como opiáceos. Esto podría deberse a una deficiencia enzimática en muchas personas con este trastorno que les impide desdoblar adecuadamente las proteínas. En consecuencia, se generan dos sustancias derivadas de la digestión incompleta de las proteínas del gluten y la caseína, la gluteomorfinina y la caseomorfinina. Ambos péptidos bioactivos podrían atravesar la membrana intestinal y llegar a tejidos periféricos vía circulación sistémica, pudiendo alterar el metabolismo celular como inductores hormonales y neurotransmisores.

En el caso de la caseomorfinina, la única enzima que la divide es la Dipeptidil Peptidasa IV (DDP-IV), la cual se encuentra ausente o reducida en personas con TEA. Esta enzima puede estar ausente por mecanismos genéticos o porque ha sido desactivada, posiblemente, mediante un mecanismo autoinmune.

En algunos individuos que no pueden metabolizar el gluten, se produce una Gliadina-A, la cual se une a los receptores opiáceos C y D, asociados con alteraciones en el estado de ánimo y en la conducta.

Normalmente estas moléculas son degradadas en el lumen del intestino delgado, de esta forma no ingresan en el torrente sanguíneo. Sin embargo, esta situación se ve afectada en personas con TEA, ya que se podría generar una respuesta inmune, con producción de anticuerpos o células dirigidas contra los componentes de dichas proteínas. La barrera hematoencefálica (BHE) impide el paso de estas proteínas al cerebro, sin embargo, en individuos con TEA se considera que existe una mayor tendencia a presentar errores del metabolismo que impiden degradar estas moléculas y/o presentar mayor permeabilidad en las barreras naturales (Audisio et al., 2013).

Por todo ello, se considera que la eliminación en la dieta tanto del gluten como de la caseína es una intervención muy eficaz para poder mejorar los síntomas característicos del TEA (Knivsberg et al., 2003) Así, se ha visto que con una dieta sin gluten ni caseína se disminuye la hiperactividad, los berrinches y los problemas gastrointestinales, además de aumentar el lenguaje, la atención, la maduración cerebral, la interacción social, el aprendizaje, el contacto visual, el funcionamiento cognitivo y las habilidades comunicativas en los individuos con TEA (Tabla 1) (Audisio et al., 2013).

4.6.2. Dieta cetogénica

Se trata de una dieta con un alto porcentaje de grasas, una baja cantidad de hidratos de carbono y un adecuado aporte de proteínas. Se diseña con una proporción específica de grasas frente a carbohidratos y proteínas. Existen cuatro tipos de dietas cetogénicas: la clásica, la que contiene triglicéridos de cadena mediana, la modificada de Atkins y la de bajo índice glucémico.

La dieta cetogénica está implicada en diversos mecanismos de acción, incluyendo, el efecto antiepiléptico directo de los cuerpos cetónicos, la acción antiinflamatoria, la estabilización de la membrana neuronal, la modificación de receptores y canales iónicos, y la regulación del metabolismo redox mitocondrial al aumentar la expresión de las proteínas desacopladas (García-Peñas, 2016).

Se ha considerado especialmente el efecto beneficioso de la dieta cetogénica sobre las alteraciones del metabolismo mitocondrial de las personas con TEA que presentan un aumento del estrés oxidativo, una alteración del metabolismo de los lípidos de membrana, una respuesta inmunoinflamatoria anómala y una alteración del equilibrio entre los mecanismos excitadores y supresores de actividad neuronal. Por tanto, la dieta cetogénica genera un efecto neuroprotector y antiepiléptico (Tabla 1), considerándola como una posible intervención dietética en pacientes con TEA (García-Peñas, 2016).

La dieta debe usarse durante 2-3 años después de un periodo inicial de ayuno, cuando la concentración de cetonas en la orina alcanza los niveles requeridos. Durante la dieta, el cuerpo se encuentra en el estado de cetosis, donde se produce un cambio metabólico por el uso de glucosa, y la principal fuente de energía son los compuestos cetónicos formados a partir de ácidos grasos en la sangre.

El tratamiento con dietas cetogénicas en pacientes con TEA requiere de un control tanto del médico como del dietista. Durante el tratamiento los pacientes deben controlar la concentración de cuerpos cetónicos en el suero sanguíneo, sino existe un alto riesgo de que ocurran trastornos metabólicos (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

4.6.3. Dieta de carbohidratos específicos (SCD)

Los individuos con TEA muestran una deficiencia de transcripciones ileales que codifican las disacaridasas y los transportadores de hexosa, lo que indica un deterioro de la vía primaria para la digestión y el transporte de carbohidratos en los enterocitos. La reducción de la digestión y absorción de carbohidratos puede conducir a la acumulación de sacáridos en la luz intestinal, produciendo diarrea, hinchazón y flatulencia. Según Van de Sande et al. (2014), las deficiencias en la expresión de ARN mensajero del transportador de hexosa y la disacaridasa parecen estar asociadas a una microbiota intestinal alterada en los pacientes con TEA.

La dieta de carbohidratos específicos tiene como propósito aliviar los síntomas de malabsorción y prevenir el crecimiento de la microflora intestinal patógena. En esta dieta se recomiendan principalmente monosacáridos, cuyas fuentes son la fruta,

algunas verduras y la miel, entre otros, mientras que se restringe el consumo de carbohidratos complejos.

El objetivo principal de esta dieta es restaurar la función normal del intestino y prevenir el desarrollo de microorganismos patógenos intestinales. Los alimentos que se recomiendan son carne, huevo, quesos naturales, yogur casero, verduras (repollo, coliflor, cebolla, espinacas, pimientos), fruta fresca, nueces y lentejas (Tabla 1) (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

4.6.4. Dieta baja en oxalato

En la disfunción del sistema gastrointestinal, ciertas sustancias como los oxalatos pueden afectar al desarrollo neurológico de los niños y causar anomalías en el sistema nervioso (Tabla 1). En pacientes con TEA se han encontrado concentraciones tres veces mayores de oxalato en plasma y en orina en comparación con los valores recomendados (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

Los alimentos especialmente ricos en oxalatos son las espinacas, remolachas, cacao, té negro, higos, ralladura de limón, manzanas verdes, uvas negras, kiwis, mandarinas, fresas, bayas, avena, trigo, anacardos, avellanas, almendras y arándanos (Tabla 1).

Los pacientes con TEA deben limitar la ingesta de oxalatos a 40-50 mg/día. Durante el tratamiento con dieta baja en oxalato, los pacientes deben recibir suplementos según corresponda, como arginina, taurina, vitaminas A y E, glucosamina, glutatión, tiamina, magnesio, CoA, citrato, calcio y zinc (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

4.6.5. Suplementos dietéticos

4.6.5.1. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos esenciales se obtienen de plantas u otros organismos que poseen las vías enzimáticas necesarias para su síntesis. Por lo tanto, son nutrientes dietéticos esenciales para la supervivencia de los humanos y otros mamíferos debido a la ausencia de las enzimas desaturasas $\Delta 12$ y $\Delta 15$ necesarias para insertar un doble enlace en la posición $\omega-6$ o $\omega-3$ de una cadena de carbonos de ácidos grasos.

Existen dos tipos de ácidos grasos esenciales naturales en el cuerpo, los de la serie ω -6 derivada del ácido cis-linoleico (LA, 18:2) y los de la serie ω -3 derivada del ácido α -linolénico (ALA, 18:3). Una vez obtenidos de la dieta, LA y ALA se metabolizan en el hígado por las enzimas Δ 6 y Δ 5 desaturasas para generar ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como ácido araquidónico (AA, 20:4, ω -6), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5, ω -3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6, ω -3).

Los productos metabólicos derivados de los ácidos grasos omega-3 dan origen a los eicosanoides antiinflamatorios. Los productos metabólicos derivados de los ácidos grasos omega-6 dan origen a eicosanoides proinflamatorios. Debe existir un equilibrio entre ambos productos.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se incorporan a los fosfolípidos de membrana y la incorporación de DHA se produce en niveles excepcionalmente altos en el sistema nervioso central. Esta acumulación en el cerebro comienza durante el crecimiento acelerado del cerebro en la etapa intrauterina y continúa hasta los dos años, y luego se mantienen altos niveles durante toda la vida, con suplementos dietéticos óptimos. Existen estudios que demuestran deficiencias en ácidos grasos omega-3 en personas con TEA (Mischoulon y Freeman, 2013; Assisi et al., 2006; Haag, 2003; McNamara et al., 2007). De ahí que esté recomendada la suplementación dietética de ácidos omega-3 en individuos con TEA, ya que se debe a que el cerebro está formado, en gran parte, por ácidos grasos omega-3 que han demostrado tener propiedades neuroprotectoras, especialmente en la producción de modificaciones de la sinapsis, además de modular la señalización de las células cerebrales y participar en la modificación de las propiedades del receptor o la activación de la transducción de la señal por los receptores. Así, con esta suplementación se mejora la capacidad lingüística, y de lectura, la pronunciación y las habilidades matemáticas de los pacientes con TEA (Tabla 1) (Agostoni et al., 2017).

4.6.5.2. Prebióticos y Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Tienen como objetivo

restaurar el equilibrio normal de la microbiota intestinal humana y han demostrado ser efectivos en el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales como la diarrea del viajero y el síndrome del intestino irritable.

Los probióticos reducen la inflamación intestinal a través de una variedad de mecanismos, como la reducción de la permeabilidad de la barrera intestinal, la regulación negativa de las citoquinas inflamatorias y otros efectos inmunomoduladores. Además, también influyen en varios metabolitos neuroactivos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina (Ng et al., 2019). Las exclusiones dietéticas y los suplementos de probióticos han sido investigados en el tratamiento de los síntomas del TEA (Ng et al., 2019), observándose que los probióticos pueden aliviar los síntomas gastrointestinales y mejorar los problemas de comportamiento en individuos con TEA (Ng et al., 2019).

Los pacientes con TEA poseen una microbiota intestinal alterada lo que origina problemas gastrointestinales. Los probióticos ayudan a restaurar la microbiota intestinal a niveles normales, aliviando los síntomas gastrointestinales. También previenen la colonización de *Candida* en el intestino y en uno de los estudios se encontraron niveles reducidos de D-arabiniol, un metabolito de las especies de *Candida*, en la orina de niños con TEA después de la suplementación con probióticos (Romeo et al., 2011). Otro estudio informó de una reducción de especies de *Clostridium* en las muestras de heces de niños que recibieron probióticos (Shaaban et al., 2018).

Además de los probióticos, no se debe olvidar el impacto de los prebióticos en la microbiota intestinal. Los prebióticos son sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped, lo que confiere un beneficio para la salud. Un ejemplo de prebióticos son los carbohidratos no digeribles.

Por todo esto, la suplementación prebiótica y probiótica ha mostrado mejorar el comportamiento y los síntomas de las personas con TEA (Tabla 1) (Ng et al., 2019).

4.6.5.3. Vitaminas

Vitamina B6 y magnesio

La vitamina B6 participa en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, el ácidoaminobutírico (GABA), dopamina (DA), noradrenalina (NE) y epinefrina (E). Los individuos con TEA pueden presentar una síntesis bioquímica anormal de estos neurotransmisores, así como una deficiencia de minerales y vitaminas asociada a una función intestinal anormal y sistemas inmunes dañados (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013). Es por ello que en un estudio se ha demostrado que al tratar a las personas con TEA con suplementos dietéticos de vitamina B6 y magnesio mejoraron significativamente su comportamiento en comparación con los que no lo tomaron (Tabla 1) (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

Vitamina C

La vitamina C es esencial para muchos procesos bioquímicos involucrados en la síntesis de neurotransmisores y también tiene propiedades antioxidantes para proteger el cuerpo contra los radicales libres. Se considera que la vitamina C previene la desregulación del cerebro reduciendo así la inflamación cerebral. Se han realizado estudios sobre el efecto de los suplementos multivitamínicos en dosis moderadas, que contienen vitamina C, y los especialistas consideran que los suplementos con vitamina C son apropiados para personas con TEA que presentan niveles bajos de esta vitamina en suero, ya que puede afectar positivamente al comportamiento patológico de personas con este trastorno (Tabla 1). La tolerancia de vitamina C en personas con TEA puede ser variable, por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados continuamente por un médico y un dietista (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

Vitamina A

La suplementación con vitamina A puede ser efectiva para tratar los síntomas del TEA, ya que, según un estudio (Megson, 2000), hay ausencia de un gen específico en pacientes con TEA que codifica una proteína esencial en la síntesis de vitamina A. Por ello, se observó que la terapia con suplementación de vitamina A mejoraba las

habilidades del lenguaje y la atención en personas con TEA (Tabla 1). Es importante tener en cuenta que cualquier suplemento de vitamina A debe realizarse bajo la supervisión del personal médico y de un nutricionista, ya que solo existe una pequeña diferencia entre las dosis terapéuticas y tóxicas del retinol (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

Vitamina D

La vitamina D tiene un efecto neuroprotector y participa en la interacción de los neurotransmisores en el cerebro y las hormonas (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013). Por ello, se ha estudiado si la deficiencia de vitamina D en madres embarazadas podría ser un factor de riesgo para el TEA (Grant y Soles, 2009), sugiriéndose que una ingesta adecuada de vitamina D o su suplementación puede reducir el riesgo de padecer TEA al participar en el desarrollo adecuado del cerebro y el sistema inmunitario (Tabla 1).

Vitamina B12 y ácido fólico

La deficiencia de vitamina B12 causa anemia megaloblástica y trastornos del sistema nervioso. Esta vitamina interactúa con el ácido fólico, cuya deficiencia es característica de las personas con disfunción intestinal y epilepsia. Los pacientes con TEA tienen deficiencia de ácido fólico en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este déficit puede explicarse por la acción de los anticuerpos circulantes en suero contra los receptores de folato (FR). Los anticuerpos para folato se unen a los receptores de folato y bloquean la síntesis de ácido fólico, lo que inhibe el transporte de folato al LCR en pacientes autistas con síndrome de deficiencia de folato cerebral (CFD). Este mecanismo puede ser un factor común en la patogénesis del TEA (Tabla 1) (Ramaekers et al., 2005).

Por lo tanto, una detección temprana de anticuerpos FR podría ser un factor clave en la prevención de TEA y en la elección de intervenciones terapéuticas adecuadas para aquellos que padecen TEA (Kawicka y Regulska-Ilow, 2013).

Por otra parte, la suplementación dietética de las mujeres durante el embarazo con multivitaminas que incluyen ácido fólico es necesaria para prevenir defectos del tubo

neuronal. El límite superior seguro tolerable de ácido fólico es de 1000 μg por día. Ningún estudio ha encontrado un efecto protector del ácido fólico por encima de las dosis recomendadas para el embarazo. Además, altos niveles de ácido fólico durante el embarazo pueden tener implicaciones en el desarrollo neuronal, aumentando el riesgo de padecer TEA (Wiens y Desoto, 2017).

Tabla 1. Resumen de las intervenciones nutricionales en niños con TEA, los beneficios que presentan y ejemplos de alimentos que pueden utilizarse en esas intervenciones nutricionales.

Intervenciones nutricionales en persona con TEA	Beneficios	Alimentos
Dieta libre de gluten y caseína	<p>↓ la hiperactividad, los berrinches y los problemas gastrointestinales</p> <p>↑ el lenguaje, la atención, la maduración cerebral, la interacción social, el aprendizaje, etc.</p>	Frutas y verduras, carnes, cereales, etc.
Dieta cetogénica	Genera un efecto neuroprotector y antiepiléptico	Carnes, pescados, huevos, verduras, grasas naturales, etc.
Dieta de carbohidratos específicos (SCD)	Restaura la función normal del intestino y previene el desarrollo de microorganismo patógenos intestinales	Huevos, pescados, vegetales frescos o congelados, etc.
Dieta baja en oxalato	Previene la afectación del desarrollo neurológico y anomalías en el sistema nervioso	Cereales, arroz, aguacate, cebolla, coliflor, leche, etc.

Tabla 1. Resumen de las intervenciones nutricionales en niños con TEA, los beneficios que presentan y ejemplos de alimentos que pueden utilizarse en esas intervenciones nutricionales.

Intervenciones nutricionales en persona con TEA	Beneficios	Alimentos
Suplementos dietéticos Ácidos grasos omega-3	Presentan propiedades neuroprotectoras, mejorando la capacidad lingüística, la de lectura, la pronunciación y las habilidades matemáticas	Aceite de oliva, pescado azul, aguacate, verduras de hoja verde, etc.
Prebióticos y probióticos	Alivian los síntomas gastrointestinales y mejoran los problemas de comportamiento	Verduras fermentadas, yogur de soja, kéfir de agua, etc.
Vitaminas Vitamina B6 y magnesio	Mejoran los problemas de comportamiento	Almendras, nueces, etc.
Vitamina C		Pimientos rojos, kiwi, etc.
Vitamina A		Carnes, frutas, lácteos, etc.
Vitamina D		Hígado, pescado azul, etc.
Vitamina B12 y ácido fólico		Hojas verdes, fruta fresca, etc.

5. CONCLUSIONES

- El trastorno del espectro autista (TEA) da lugar a importantes alteraciones sobre el sistema gastrointestinal, común en todos los individuos con TEA. Cuando se da una modificación de la microbiota se produce una proliferación anormal de bacterias que hace que pierda su principal función permitiendo la entrada de agentes extraños al sistema circulatorio, dando lugar a los principales problemas relacionados con el TEA.
- Como consecuencia se produce inflamación y aumento de la permeabilidad intestinal que conlleva a selectividad, sensibilidad, rechazo de alimentos y alergias alimentarias que condicionan la alimentación de los individuos con TEA. Por tanto, es recomendable que los niños con TEA sigan una dieta controlada por especialistas. Por ello el tratamiento propuesto es un tratamiento dietético.
- La alternativa más utilizada es la dieta libre de gluten y caseína, debido a la dificultad para metabolizar dichas proteínas por los individuos con TEA, que dan lugar a nuevas moléculas, las cuales suponen un problema y desencadenan las manifestaciones del trastorno. Otras dietas que se recomiendan son la dieta cetogénica que genera un efecto neuroprotector y antiepiléptico, la dieta de carbohidratos específicos que reestablece la función normal del intestino y previene el desarrollo de microorganismos patógenos, y la dieta baja en oxalatos.
- En último lugar, se recomienda el uso de suplementos dietéticos donde encontramos los ácidos grasos omega-3, los probióticos y prebióticos, y las vitaminas. Todos tienen en común que alivian los síntomas gastrointestinales y mejoran los problemas de comportamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Del Vecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 1-25.

Alonso JR. Microglía y autismo. *Autismo diario*, 2017. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://autismodiario.com/2017/12/31/microglia-y-autismo/>.

Arponen S. Eje intestino-cerebro: Trastornos del Espectro Autista. *Nutribiótica*, 2019. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://nutribiotica.es/blog/microbiota-y-disbiosis/eje-intestino-cerebro-tea/>.

Artigas-Pallarès J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Rev Asoc Neuropsiq.* 2012; 32 (115): 567-587.

Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Di Muzio V, Michelacci F, et al. Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(6): 319-336.

Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Lea M, Herrera J, Carranza C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. *Nutr clín diet hosp.* 2013; 33 (3): 39-47.

Balbuena F. Breve revisión histórica del autismo. *Rev Asoc Neuropsiq.* 2007; 27 (100): 333-353.

Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews.* 2016; 74 (12): 723-736.

Bretones A. Síntomas o signos del Trastorno del Espectro Autista. *Hospital Universitario Clinic Barcelona*, 2018. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en:

<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/trastorno-del-espectro-autista/diagnostico-y-pruebas>.

Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Nueron Review*. 2014; 81 (2): 229-248.

Departamento de relaciones con los medios de comunicación de los CDC. Prevalencia del autismo levemente más alta según informe de la Red ADDM de los CDC. Centros para el control y la prevención de enfermedades, 2018. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en:

https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_prevalencia-autismo_042618.html.

Evans EW, Must A, Must A, Anderson SE, Curtin C, Scampini R, et al. Dietary patterns and body mass index in children with autism and typically developing children. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6 (1): 399-405.

García-Peñas JJ. Trastornos del espectro autista y epilepsia: el papel de la dieta cetogénica. *Rev Nuerol*. 2016; 62 (1): 573-578.

Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Nataf R, et al. Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *J Neurol Sci*. 2009; 280 (1-2): 101-108.

Gómez-Cortés E, Pérez-Cabeza de Vaca R, Martínez-Hernández JE, Guerrero-Celis N, Mondragón-Terán P, Alcaráz-Estrada SL, et al. Permeabilidad intestinal y eje intestino-hígado. *Rev Esp Méd Quir*. 2015; 20: 83-89.

Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*. 2019; 68 (3): 111-117.

Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Derm Endocrinol*. 2009; 1 (4): 223-228.

TFG: Paula Núñez Santiago

Haag, M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*. 2003; 48 (3): 195-203.

Hervás A, Balmaña N, Salgado M. Los trastornos del espectro autista: aportes convergentes. *Pediatría integral*. 2017; 21 (2): 92-108.

Higuera M. Tratamientos biológicos del autismo y dietas de eliminación. *Rev Chil Pediatr*. 2010; 81 (3): 204-214.

Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zaki Hig*. 2013; 64 (1): 1-12.

Knivsberg AM, Reichelt KL, Hoiem T, Nodland M. Effect of dietary intervention on autistic behavior. Focus on autism and other developmental disabilities. 2003; 18 (4): 247-256.

Lara J.G. El autismo. Historia y clasificaciones. *Salud Mental*. 2012; 35 (3): 257-261.

Lázaro CP, Pondé MP, Rodrigues LEA. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016; 38 (3): 243-246.

McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Hahn CG, Richtand NM, et al. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 2007; 91 (1-3): 37-50.

Megson MN. Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A? *Med Hypotheses*. 2000; 54: 979-983.

Mischoulon D, Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2013; 36 (1): 15-23.

Ng Q, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*. 2019; 55 (5): 1-10.

Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54 (3): 255-262.

Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, Opladen T, Blau N, Quadros EV, et al. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352 (19): 1985-1991.

Rogel-Ortíz FJ. Autismo. *Gac Méd Méx.* 2005; 141 (2): 143-147.

Romeo MG, Romeo DM, Trovato L., Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the preventions of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011; 31 (1): 63-69.

Rosa A. GABA y autismo. Centro Kineos, 2016. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.centrokineos.com/gaba-autismo-a-14-es>.

Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, Geman JB. Dietary considerations in Autism Spectrum Disorders: The potencial role of protein digestion and microbial putrefaction in the gut-brain axis. *Frontiers in Nutrition.* 2018; 5 (40): 1-20.

Schreck KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord.* 2004; 34 (4): 433-438.

Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El Senousy WM, El Feki HS, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci.* 2018; 21: 676-681.

Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, Matsuzaki H, et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One.* 2011; 6 (10): e25340.

Siles S, Lorente A, Pineda O, Fernández-Cao JC, Arija V. Selectividad alimentaria en los trastornos del espectro autista: una revisión sistemática. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2016; 21 (2): 13-19.

TFG: Paula Núñez Santiago

Van de Sande MMH, Van Buul VJ, Brouns FJP. Autism and nutrition: The role of the gut-brain axis. *Nutrition Research Reviews*. 2014; 27 (2): 199-214.

Wiens D, Desoto MC. Is high folic acid intake a risk factor for autism? A review. *Brain Sci*. 2017; 7 (11): 1-10.

Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42 (4): 549-54.