

**Universidad Europea De Madrid**



**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**Máster de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

**Papel de la microbiota en trastornos de neurodesarrollo:  
Trastorno del espectro autista y Trastorno de déficit de atención  
e hiperactividad.**

Autor: April Ramos Saavedra

Tutor: Guillermo Álvarez Calatayud

Curso: 2024-2025

## **Resumen**

La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal, ha cobrado un interés creciente en la comunidad científica debido a su impacto en la salud humana. Tradicionalmente considerada relevante solo para la digestión y el metabolismo, investigaciones recientes han revelado su papel fundamental en la modulación del sistema inmunológico y, sorprendentemente, en la comunicación bidireccional con el sistema nervioso central, fenómeno conocido como el eje microbiota-intestino-cerebro.

En los últimos años, múltiples estudios han sugerido que alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal pueden estar asociadas con el desarrollo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, especialmente aquellos que afectan a la población pediátrica. Entre estos, los trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista (TEA), y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), han sido objeto de especial atención.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar la evidencia actual sobre la influencia de la microbiota intestinal en la fisiopatología de los trastornos de neurodesarrollo, explorando los posibles mecanismos de interacción y las perspectivas terapéuticas emergentes. Asimismo, se discutirán las limitaciones de los estudios actuales y se señalarán futuras áreas de investigación en este campo prometedor.

Palabras claves: microbiota intestinal, trastornos del neurodesarrollo, autismo, trastorno del espectro autista, TEA, trastorno por déficit de atención e hiperactividad TDAH, eje intestino-cerebro.

## Summary

The gut microbiota, composed of trillions of microorganisms that inhabit the gastrointestinal tract, has gained growing interest in the scientific community due to its impact on human health. Traditionally considered relevant only to digestion and metabolism, recent research has revealed its fundamental role in modulating the immune system and, surprisingly, in bidirectional communication with the central nervous system, a phenomenon known as the microbiota-gut-brain axis.

In recent years, multiple studies have suggested that alterations in the composition and function of the gut microbiota may be associated with the development of various neurological and psychiatric disorders, especially those affecting the pediatric population. Among these, neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), have received special attention. The purpose of this literature review is to analyze the current evidence on the influence of the gut microbiota on the pathophysiology of neurodevelopmental disorders, exploring potential mechanisms of interaction and emerging therapeutic prospects. It will also discuss the limitations of current studies and identify future areas of research in this promising field.

Keywords: gut microbiota, neurodevelopmental disorders, autism, autism spectrum disorder, ASD, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), gut-brain axis.

## ÍNDICE

1) Introducción	5
2) Objetivos	19
2.1) Objetivo general	19
2.2) Objetivos específicos	19
3) Metodología	19
3.1) Búsqueda bibliográfica	20
3.2) Criterios de inclusión y exclusión	20
3.3) Selección y análisis de artículos	20
3.4) Síntesis de la información	20
4) Resultados	20
4.1) Características de los estudios seleccionados	23
4.2) Principales efectos de las intervenciones	24
5) Discusión	28
6) Conclusiones	29
7) Bibliografía	31

## **1) Introducción**

### **1.1) Epidemiología**

Los trastornos del neurodesarrollo comprenden un grupo diverso de condiciones que se originan por múltiples factores, comienzan en las primeras etapas de la vida y tienden a ser crónicas. Estas alteraciones son muy frecuentes y generan dificultades en el funcionamiento individual, social, académico o laboral, lo que implica importantes repercusiones tanto a nivel personal y familiar como en el ámbito social.

La prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo varía según el trastorno específico, pero en general, se estima que afectan entre el 5% y el 15% de la población infantil. (López et al., 2022)

La prevalencia global del Trastorno del espectro autista (TEA) ha aumentado en las últimas décadas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 1 de cada 100 niños en el mundo presenta TEA. Sin embargo, la prevalencia puede variar significativamente según la región y los métodos diagnósticos utilizados. Mientras que en países desarrollados, la prevalencia reportada puede ser mayor debido a una mejor detección y registro de casos, la prevalencia del autismo en muchos países de ingresos bajos y medianos es hasta ahora desconocida.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en población infantil y adolescente, pero también puede persistir en la adultez.

La prevalencia global estimada de TDAH en niños es variable, pero se sitúa entre el 5% y el 7%, dependiendo de los criterios diagnósticos y la población estudiada. En adultos, las cifras de prevalencia son menores, pero se reconoce que muchos casos no son diagnosticados en la infancia y persisten a lo largo de la vida. (Carballal et al., 2017)

## **1.2) Trastornos del neurodesarrollo**

Según la Asociación Americana de Pediatría (2013) los trastornos del neurodesarrollo comprenden un conjunto de condiciones que comienzan durante las etapas iniciales del desarrollo. Estas alteraciones suelen aparecer en los primeros años de vida, frecuentemente antes del ingreso del niño a la escuela primaria, y se caracterizan por dificultades en el desarrollo que afectan el desempeño personal, social, escolar o laboral. La gravedad de estos déficits puede ir desde problemas muy específicos, como en el aprendizaje o en el manejo de funciones ejecutivas, hasta dificultades más amplias, como en las habilidades sociales o en el nivel intelectual.

### **1.2.1) Factores que influyen en el neurodesarrollo**

- Factores Genéticos
  - Herencia y mutaciones genéticas: variaciones en genes específicos aumentan la susceptibilidad a trastornos del neurodesarrollo como autismo, TDAH, discapacidad intelectual.
  - Epigenética: cambios en la expresión génica sin alteración del ADN, influidos tanto por factores internos como externos (ambiente, nutrición, estrés).
  - Mutaciones de novo: alteraciones genéticas que no están presentes en los padres pero surgen en el embrión.
  - Genes reguladores del desarrollo cerebral: controlan el crecimiento, migración y diferenciación neuronal son fundamentales para un neurodesarrollo adecuado. (Arroyo, 2022)
- Factores Ambientales

- Nutrición prenatal y posnatal: Deficiencias de micronutrientes (hierro, yodo, ácido fólico) afectan el desarrollo cerebral.
- Exposición a tóxicos: Consumo materno de alcohol, drogas, tabaco o exposición a pesticidas y metales pesados puede provocar alteraciones cognitivas y conductuales.
- Infecciones maternas: Infecciones durante el embarazo (como Zika, CMV) pueden afectar el desarrollo cerebral fetal.
- Estrés psicosocial: Altos niveles de estrés, violencia, y ambientes familiares desfavorables impactan negativamente el neurodesarrollo.
- Estimulación ambiental: Ambientes enriquecidos (estímulos sensoriales, interacción social, educación) favorecen la plasticidad y el desarrollo cerebral.
- Factores perinatales: Prematuridad, bajo peso al nacer, hipoxia perinatal. (Arroyo, 2022; Femat, 2024)

### **1.2.2) Trastorno del espectro autista**

El trastorno del espectro autista se define por ser un conjunto de dificultades persistentes en la comunicación y la interacción social en diversos entornos. Estas dificultades incluyen problemas con la reciprocidad social, el uso de la comunicación no verbal en las interacciones y la capacidad para establecer, mantener y comprender relaciones interpersonales. Además de estos desafíos en la comunicación social, el diagnóstico de TEA también requiere la presencia de conductas, intereses o actividades que sean restringidas o repetitivas. Dado que los síntomas pueden cambiar con el tiempo y, en algunos casos, ocultarse mediante

estrategias compensatorias, el diagnóstico puede basarse en antecedentes, siempre que los síntomas actuales provoquen un impacto funcional importante.

Dentro del diagnóstico, se utilizan especificadores clínicos para detallar características individuales, como la presencia o ausencia de discapacidad intelectual o problemas del lenguaje, la asociación con condiciones médicas, genéticas o ambientales conocidas, o la coexistencia con otros trastornos del desarrollo, mentales o conductuales. (Asociación Americana de Pediatría, 2013)

Los criterios diagnósticos del trastorno del espectro autista son:

A. Dificultades persistentes en la comunicación y la interacción social: Las personas con TEA suelen tener problemas para relacionarse con los demás en distintos entornos.

B. Comportamientos, intereses o actividades repetitivos o restringidos

C. Aparición desde la infancia: Estas características suelen estar presentes desde una edad temprana, aunque a veces se hacen más evidentes cuando las demandas sociales aumentan.

D. Impacto significativo en la vida diaria: Las dificultades afectan de manera importante el funcionamiento en la escuela, el trabajo u otras áreas importantes de la vida.

E. No se explican mejor por otra condición: Los síntomas no se deben a una discapacidad intelectual o a retrasos globales en el desarrollo, aunque pueden coexistir con estas condiciones.

### **1.2.3) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

El TDAH es una condición del neurodesarrollo que se caracteriza por niveles clínicamente significativos de inatención, desorganización y/o hiperactividad-impulsividad. Los síntomas de inatención y desorganización se manifiestan como dificultad para mantener la concentración, parecer distraído o no escuchar, y perder objetos con frecuencia, conductas que no corresponden al nivel de madurez esperado para la edad. Por otro lado, la hiperactividad-impulsividad se presenta a través de una actividad física excesiva, inquietud constante, dificultad para permanecer sentado, interrupciones en actividades ajenas y poca

tolerancia para esperar turnos, comportamientos también inapropiados para la etapa del desarrollo.

Durante la infancia, el TDAH suele coincidir con otros trastornos del comportamiento considerados como "trastornos externalizantes", como el trastorno negativista desafiante o el trastorno de conducta. En muchos casos, los síntomas del TDAH continúan en la edad adulta, generando dificultades en áreas importantes de la vida, como las relaciones sociales, el rendimiento académico y el ámbito laboral. (Asociación Americana de Pediatría, 2013)

Los criterios diagnósticos del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, son:

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, caracterizado por:

-Inatención: Dificultad frecuente para mantener la atención, cometer errores por descuido, parecer no escuchar cuando se le habla, no seguir instrucciones, dificultad para organizar tareas, evita tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, pierde objetos, se distrae fácilmente y es olvidadizo en las actividades diarias.

-Hiperactividad e impulsividad: Se observa inquietud (por ejemplo, mueve las manos o pies, se levanta cuando se espera que permanezca sentado), corre o trepa en situaciones inapropiadas, dificultad para jugar o realizar actividades tranquilamente, habla en exceso, responde abruptamente antes de que terminen de hacerle una pregunta, tiene dificultades para esperar su turno e interrumpe a otros.

B. Los síntomas están presentes antes de los 12 años de edad.

C. Los síntomas están presentes en dos o más contextos, como en la escuela, el trabajo, la casa o en otras situaciones sociales.

D. Los síntomas afectan negativamente el rendimiento social, académico o laboral.

E. Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental, como ansiedad, trastornos del estado de ánimo u otros.

### **1.3) Microbiota intestinal**

#### **1.3.1) Microbiota**

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo y que, según su interacción con el organismo, pueden clasificarse como comensales, mutualistas o patógenos. En las distintas regiones del cuerpo humano existen ecosistemas microbianos complejos, siendo el del sistema digestivo el más abundante, diverso y denso. Estas comunidades microbianas establecen relaciones con nuestras células, resultando esenciales para el funcionamiento adecuado del organismo. Además, participan activamente en la regulación del sistema inmunológico y en la conservación del equilibrio interno (homeostasis), lo que influye directamente en nuestra salud. (Sokol, 20219)

En particular, la microbiota intestinal está compuesta por los microorganismos que colonizan el tracto digestivo. Su desarrollo comienza tras el nacimiento y alcanza una composición estable y considerada "adulta" hacia los tres años de edad. Esta microbiota puede verse influenciada por diversos factores, tanto del entorno como genéticos. Cuando se produce un desequilibrio en su composición —conocido como disbiosis—, se ha observado su asociación con múltiples enfermedades humanas, aunque su implicación varía según el tipo de patología. (Shanahan, 2020)

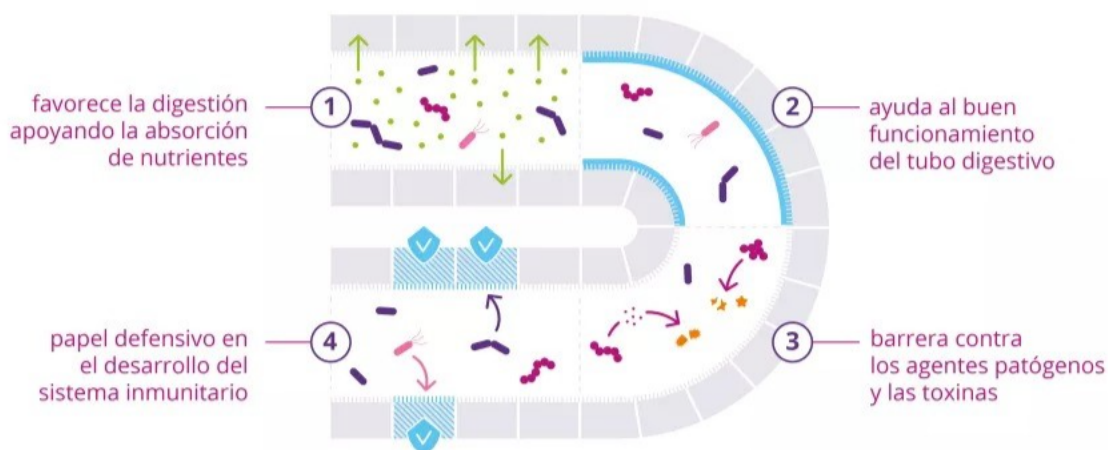
### **1.3.2) Microbioma**

El microbioma es el conjunto total de genes microbianos presentes en una comunidad microbiana específica, que puede influir en la fisiología y salud del hospedador a través de la producción de metabolitos, modulación del sistema inmunológico y otras funciones biológicas. El microbioma incluye tanto la composición microbiana como su repertorio genético y funcional, desempeñando un papel clave en la salud y la enfermedad del hospedador. (The Human Microbiome Project Consortium)

### **1.3.3) Funciones de la microbiota**

- Digestión y metabolismo de nutrientes: la microbiota ayuda a descomponer compuestos complejos no digeribles por enzimas humanas, como fibras y polisacáridos, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con efectos beneficiosos para el metabolismo y la salud intestinal.
- Síntesis de vitaminas y compuestos bioactivos: produce vitaminas esenciales como la vitamina K, biotina, folato y algunas del complejo B.
- Modulación del sistema inmunológico: regula la maduración y funcionamiento del sistema inmunitario, promoviendo la tolerancia inmunológica y protegiendo contra patógenos.
- Protección frente a patógenos: la microbiota compite con bacterias patógenas por nutrientes y espacio, produciendo sustancias antimicrobianas y fortaleciendo la barrera intestinal.
- Mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal: favorece la producción de mucinas y uniones estrechas entre células epiteliales, previniendo la translocación de microorganismos y toxinas.
- Comunicación a través del eje intestino-cerebro: Influye en la función cerebral y el comportamiento mediante la producción de neurotransmisores, metabolitos y la modulación de vías neuronales, endocrinas e inmunológicas. (Valdes et al, 2018)

Figura 1. Funciones principales de la microbiota intestinal. (Biocodex, 2022)



#### 1.3.4) Composición de la microbiota

La composición de la microbiota intestinal humana está formada por trillones de microorganismos, principalmente bacterias, aunque también incluye virus, hongos y arqueas. (Bosque et al, 2024; Bouza et al, 2024) De acuerdo con estudios recientes, las bacterias predominantes pertenecen a los siguientes grandes filos:

- Firmicutes: Incluye géneros como *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Es uno de los filos más abundantes y participa en la fermentación de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta.
- Bacteroidetes: Incluye los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*. Este filo ayuda en la degradación de polisacáridos complejos y también es muy abundante.
- Actinobacteria: Principalmente representada por el género *Bifidobacterium*, importante en la infancia y asociado a efectos beneficiosos para la salud.
- Proteobacteria: Incluye géneros como *Escherichia* y *Helicobacter*. Aunque están presentes en menor proporción, su aumento puede estar relacionado con estados de disbiosis.
- Verrucomicrobia: Especialmente *Akkermansia muciniphila*, bacteria relacionada con el mantenimiento de la barrera mucosa intestinal.

- Otros componentes: Además de bacterias, la microbiota incluye arqueas (como *Methanobrevibacter smithii*), hongos (*Candida*, *Saccharomyces*) y virus (bacteriófagos).

Tabla 1: distribución de la microbiota intestinal

Filo (Phylum)	Géneros representativos	Abundancia relativa (%)
Firmicutes	<i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Ruminococcus</i>	40-60%
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i>	20-40%
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	3-10%
Proteobacteria	<i>Escherichia</i> , <i>Helicobacter</i>	1-10%
Verrucomicrobia	<i>Akkermansia</i>	<1%
Otros (arqueas, hongos, virus)	<i>Methanobrevibacter</i> , <i>Candida</i> , bacteriófagos	<1%

### 1.3.5) Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal

- Tipo de parto: Los bebés nacidos por parto vaginal adquieren microbiota principalmente de la madre (vaginal y fecal), mientras que en la cesárea predomina la microbiota de la piel y el ambiente hospitalario. (Becker et al, 2018)
- Alimentación en la infancia: La lactancia materna favorece el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que la alimentación con fórmula conduce a una microbiota más diversa y similar a la del adulto. (Becker et al, 2018)
- Dieta: El consumo de fibras, proteínas, grasas y alimentos fermentados influye en la diversidad y composición microbiana. Dietas occidentales ricas en grasas y azúcares reducen la diversidad bacteriana. (Valdes et al, 2018)
- Uso de antibióticos y otros medicamentos: Los antibióticos alteran la composición y diversidad de la microbiota, a veces de forma duradera. Otros medicamentos, como inhibidores de bomba de protones y metformina, también pueden afectar la microbiota. (Odamaki et al, 2016)

- Edad: La microbiota evoluciona desde el nacimiento hasta la adultez, alcanzando su máxima diversidad en la adolescencia/adulthood y disminuyendo en la vejez. (Odamaki et al, 2016)
- Genética del huésped: La genética individual puede determinar la susceptibilidad a ciertas composiciones microbianas, aunque el ambiente tiene un papel predominante. (Instituto de genómica para la salud humana, 2025)
- Factores ambientales: El lugar de residencia (rural vs. urbano), el contacto con animales y la higiene influyen en el desarrollo de la microbiota.

#### **1.4) Eje intestino cerebro microbiota**

El eje intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional que conecta el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central, en el que la microbiota intestinal juega un papel fundamental. Este eje involucra mecanismos neurales, hormonales, inmunológicos y metabólicos, permitiendo que factores provenientes del intestino (como metabolitos microbianos y señales inmunitarias) influyan en la función cerebral y, de igual manera, que el cerebro pueda modular la actividad gastrointestinal y la composición de la microbiota. Se ha demostrado que alteraciones en este eje pueden estar relacionadas con trastornos neurológicos, psiquiátricos y del neurodesarrollo.

Esta compleja red de comunicación demuestra la importancia de la microbiota intestinal no solo en la salud digestiva, sino también en la salud mental y neurológica. (Gómez-Eguílaz, 2018)

##### **1.4.1) Vías del eje intestino-cerebro**

Nervio vago:

El nervio vago es la principal vía neural que conecta directamente el intestino con el cerebro, permitiendo una comunicación rápida y bidireccional. Además, el sistema nervioso entérico,

conocido como el "segundo cerebro", coordina funciones gastrointestinales y envía señales al sistema nervioso central. (Gómez-Eguílaz, 2018)

Vía inmunológica:

La microbiota intestinal modula el sistema inmunitario mediante la producción de citocinas y otros mediadores inmunológicos. Estas sustancias pueden influir en la función cerebral y contribuir a la inflamación neurogénica, afectando el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. (Gómez-Eguílaz, 2018)

Vía endocrina/hormonal:

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) regula la respuesta al estrés a través de hormonas como el cortisol. El estrés puede alterar la permeabilidad intestinal y la composición de la microbiota, mientras que metabolitos bacterianos pueden influir en la producción y liberación de hormonas. (Carabotti, 2015)

Vía metabólica:

La microbiota produce metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, propionato y acetato, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y modular la función cerebral y el comportamiento Carabotti, 2015)

#### **1.4.2) Papel de los metabolitos microbianos en la función cerebral**

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son metabolitos producidos principalmente por la fermentación bacteriana de fibras dietéticas en el colon. Estos compuestos son clave en la comunicación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC). (Kenneth et al, 2019) Sus funciones son:

- **Comunicación intestino-cerebro:** Los AGCC (acetato, propionato y butirato) producidos por la fermentación bacteriana de fibras dietéticas son clave en la señalización del eje intestino-cerebro, modulando la función neuronal y la respuesta inflamatoria cerebral. Los AGCC viajan por la circulación sistémica, pueden cruzar la barrera hematoencefálica, e intervienen en la señalización neuroendocrina e inmune, influyendo en el desarrollo y funcionamiento cerebral. (Chahri, 2025)
- **Regulación de la neuroinflamación:** El butirato, en particular, tiene efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. Puede cruzar la barrera hematoencefálica, modulando la expresión génica y reduciendo la neuroinflamación, lo que es relevante en trastornos del desarrollo neurológico. El propionato tiene propiedades antiinflamatorias, actuando sobre células gliales y neuronas. Pueden reducir la activación microglial (células inmunes del cerebro) y la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que podría proteger contra trastornos neurodegenerativos y del desarrollo. (Joven et al, 2025)
- **Influencia en neurotransmisores y plasticidad sináptica:** Los AGCC pueden estimular la producción de neurotransmisores (como serotonina, dopamina y GABA) esenciales para la regulación del ánimo, la conducta y la cognición. Favorecer la plasticidad sináptica y modulan la expresión de genes implicados en la plasticidad sináptica y el crecimiento neuronal (neurogénesis). (Borges, 2023)
- **Integridad de la barrera hematoencefálica:** El butirato y otros AGCC contribuyen a mantener la integridad de la barrera hematoencefálica, protegiendo el cerebro de toxinas y agentes inflamatorios. (Chahri, 2025)

## **1.5) Microbiota y trastornos del neurodesarrollo**

### **1.5.1) Microbiota y Trastorno del espectro autista**

Sydney et al analizaron la flora microbiana fecal de 33 participantes con distintos niveles de autismo que presentaban síntomas gastrointestinales, así como de 7 hermanos sin síntomas autistas (controles hermanos) y 8 controles no relacionados, empleando la técnica de pirosecuenciación de amplicones FLX con etiquetas bacterianas. Los hallazgos nos ofrecen una descripción de la microflora intestinal en niños pequeños y revelan un perfil distintivo de la microbiota fecal en aquellos con autismo y problemas gastrointestinales. Las diferencias más marcadas entre los grupos con distintos grados de autismo se encontraron en Bacteroidetes estuvo más presente en el grupo con autismo severo, mientras que Firmicutes predominó en los controles. También se detectaron diferencias menores pero significativas en los filos Actinobacterium y Proteobacterium.

Iglesias- Vásquez et al llevaron a cabo una revisión sistemática con metaanálisis para integrar los hallazgos de 18 estudios calificados sobre la abundancia relativa de bacterias correspondientes a 8 filos y 17 géneros en cerca de 500 niños con TEA y más de 400 sujetos control. Este metaanálisis identificó un perfil bacteriano alterado en niños con TEA. Al comparar a estos niños con sus pares neurotípicos, se observó una mayor presencia de Bacteroidetes (especialmente de los géneros Bacteroides y Parabacteroides) y de algunos géneros de Firmicutes (como Clostridium, Faecalibacterium y Phascolarctobacterium), así como una menor abundancia de Coprococcus y Bifidobacteria. Los hallazgos clínicos sugieren que tanto la inflamación como la disfunción inmune, influenciadas por la composición microbiana intestinal, son factores clave en el desarrollo de trastornos gastrointestinales y otras afecciones extraintestinales, incluido el TEA. Así, los niños con TEA presentan una disbiosis específica en comparación con los neurotípicos. Las modificaciones en la microbiota no solo se asociaron con problemas gastrointestinales coexistentes, sino también con la severidad de los síntomas autistas, lo que apunta a que la actividad microbiana y sus metabolitos pueden influir en la aparición y gravedad del TEA. Con base en estos resultados, los dos principales desafíos en cuanto a la disbiosis en el TEA son la elevada cantidad de bacterias perjudiciales y la escasa presencia de bacterias beneficiosas.

De Angelis et al, ejecutaron una investigación que se enfocó en 30 niños (14 niños y 16 niñas, de entre 4 y 10 años) que fueron remitidos a la Unidad de Neurología y Psiquiatría Infantil del Hospital Universitario de Bari debido a síntomas relacionados con trastornos del espectro autista. El objetivo fue analizar tanto la microbiota fecal como el perfil metabólico de niños diagnosticados con Trastorno Generalizado del Desarrollo No Especificado (PDD-NOS) y autismo (AD), en comparación con un grupo de niños sanos (HC). Se observaron cambios significativos ( $P < 0,05$ ) en los principales filos bacterianos—Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria y Verrucomicrobia—entre los tres grupos evaluados. En comparación con los niños con autismo, el género *Ruminococcus* fue más abundante en los controles sanos. Además, el estudio identificó que las especies de Clostridiaceae alcanzaron sus niveles más altos en los niños con autismo, siendo este un grupo bacteriano importante por su capacidad de sintetizar diversos metabolitos. Es común encontrar mayores niveles de Bacteroidetes en las heces de niños afectados por enfermedades inflamatorias gastrointestinales y autismo. Asimismo, casi todas las bacterias de la familia Sutterellaceae y Enterobacteriaceae (como *Proteus* y *Shigella*) se detectaron en mayores cantidades en las muestras de niños con autismo en comparación con los grupos de niños con trastornos del desarrollo y niños sanos.

### **1.5.1) Microbiota y trastorno Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**

Arts et al, llevaron a cabo la secuenciación del gen marcador ARNr 16S para identificar los taxones bacterianos y las funciones genéticas previstas en 19 personas con TDAH y 77 controles. Encontraron un incremento nominal del género *Bifidobacterium* en los individuos con TDAH, así como un aumento en la función predicha del microbioma intestinal relacionada con la síntesis de precursores de dopamina en comparación con los controles. Este incremento en la función del microbioma se asoció con una reducción en las respuestas neuronales durante la anticipación de la recompensa, una característica distintiva del TDAH.

Shirvani-Rad et al, realizó una búsqueda en donde incluyeron estudios observacionales, casos y controles, transversales y de cohortes que investigaron las correlaciones entre la microbiota intestinal y el TDAH. Identificaron un incremento en los géneros *Enterococcus*, *Bifidobacterium* y *Odoribacter*, lo cual podría estar relacionado con alteraciones en las

funciones dopaminérgicas del sistema nervioso central. Por otro lado, una menor presencia de *Faecalibacterium* en personas con TDAH podría favorecer el aumento de la permeabilidad intestinal y facilitar el paso de citocinas inflamatorias. En cuanto a las bacterias responsables de la producción de ácidos grasos de cadena corta, se reportó una disminución en la familia *Ruminococcaceae* y un aumento en las especies *Bacteroides uniformis* y *Bacteroides ovatus*.

Sukmajaya et al, realizaron una revisión bibliográfica, en donde hallaron que en pacientes con TDAH se observó una mayor presencia del género *Bifidobacterium*; sin embargo, otro estudio reportó una reducción de esta bacteria en individuos con TDAH tras recibir tratamiento con micronutrientes. Este hallazgo sugiere que los micronutrientes podrían influir en la composición de la microbiota intestinal, modulando la abundancia de *Bifidobacterium* y contribuyendo a la mejora del comportamiento. Además, se identificó una menor concentración de *Dialister* en pacientes no medicados, la cual aumentó luego de la administración de tratamiento farmacológico. También se detectó una reducción de *Faecalibacterium* en individuos con TDAH, lo cual podría estar vinculado con la fisiopatología del trastorno, dado que esta bacteria produce compuestos con propiedades antiinflamatorias.

## **2) Objetivos**

### **2.1) Objetivo General**

- Determinar la relación entre la microbiota y los trastornos del neurodesarrollo.

### **2.2) Objetivos Específicos**

- Revisar estudios recientes que vinculen la microbiota y los trastornos del neurodesarrollo.
- Determinar cómo la alteración en la microbiota puede alterar el desarrollo neurológico.

## **3) Metodología**

### **3.1) Búsqueda bibliográfica**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en bases de datos como PubMed, Google Scholar. Se utilizaron palabras clave como “microbiota intestinal”, “trastornos del neurodesarrollo”, “autismo”, “TEA”, “TDAH”, “eje intestino-cerebro” y combinaciones de estas. La búsqueda se limitó a artículos publicados entre 2019 hasta 2025, a excepción de algunos artículos dentro de los últimos 15 años, escritos en inglés y español.

### **3.2) Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron artículos originales, revisiones, metaanálisis y estudios clínicos que abordaran la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos de neurodesarrollo en humanos, así como modelos animales relevantes. Se excluyeron artículos no disponibles en texto completo, publicaciones duplicadas, resúmenes de congresos y estudios no pertinentes al objetivo de la revisión.

### **3.3) Selección y análisis de artículos**

La selección de los artículos se realizó en dos fases: primero, se revisaron los títulos y resúmenes para identificar los estudios potencialmente relevantes; luego, se realizó una lectura completa de los textos seleccionados para asegurar su pertinencia y calidad metodológica. Los datos extraídos incluyeron el tipo de estudio, población estudiada, principales hallazgos y limitaciones. Los textos completos de los estudios potencialmente elegibles se revisaron siguiendo criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

### **3.4) Síntesis de la información**

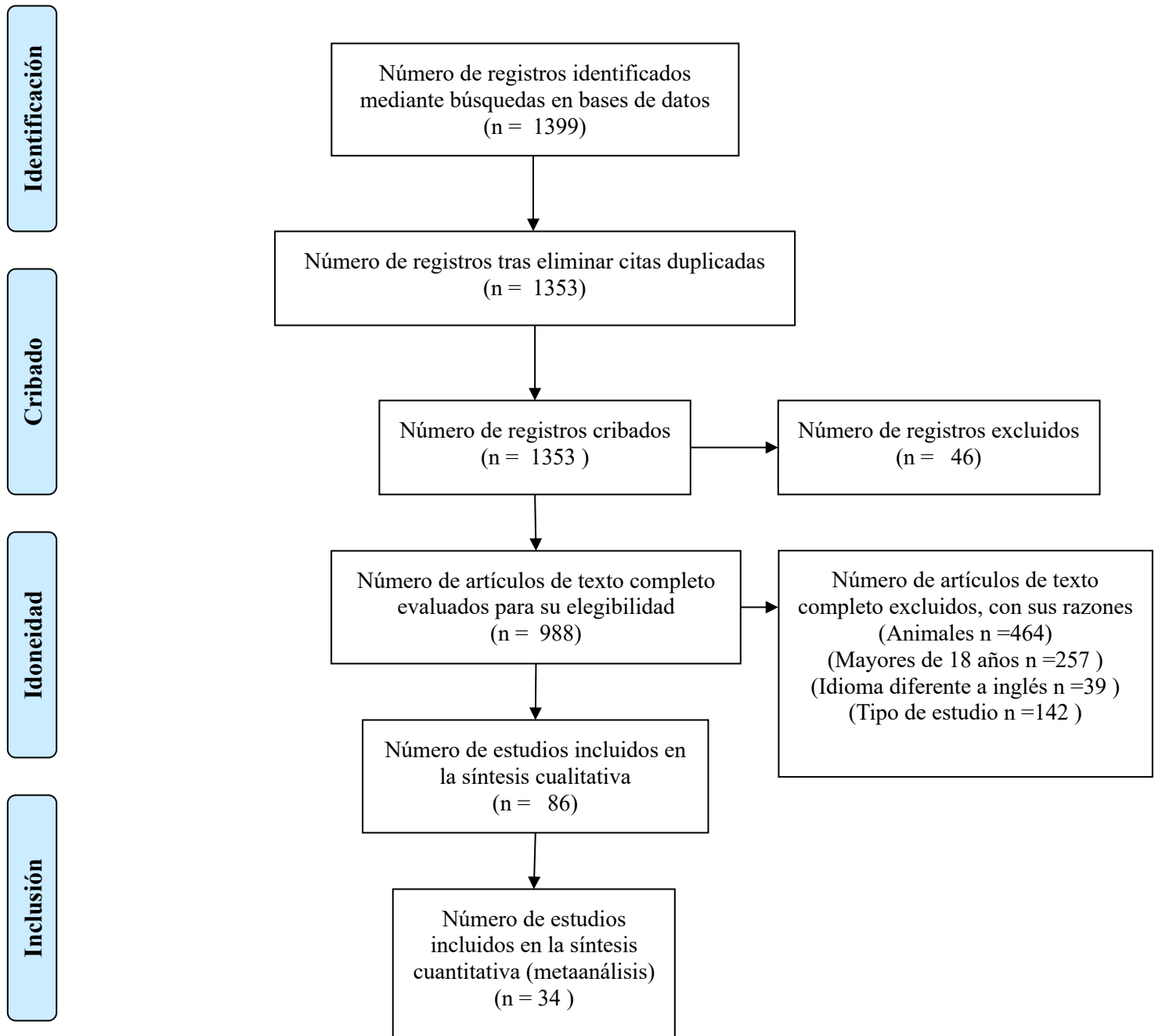
La información relevante fue organizada y sintetizada en función de los mecanismos propuestos de interacción entre la microbiota y el sistema nervioso, los hallazgos en diferentes trastornos del neurodesarrollo y las posibles implicaciones terapéuticas.

## **4) Resultados**

La búsqueda inicial identificó 1399 artículos en PubMed. Tras la eliminación de duplicados (n=1399) y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 46 estudios para su revisión completa. Este proceso se plasma en el siguiente flujograma,

donde se identifican los 46 artículos que finalmente forman parte de la investigación. (Figura 1, flujograma PRISMA).

**Figura 1: Flujograma PRISMA: Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios**



#### 4.1) Características de los estudios seleccionados

<b>Autor / Año</b>	<b>País</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Población / muestra</b>
Ristori MV <i>et al.</i> , 2019	Italia	Revisión sistemática narrativa	Niños con autismo
Iglesias-Vázquez L <i>et al.</i> , 2020	España	Revisión sistemática con metaanálisis	18 estudios; total: 493 niños con ASD y 404 controles neurotípicos
Kang DW, et al., 2017	EEUU	Estudio abierto	18 niños con autismo
Kang DW, et al., 2019	EEUU	Seguimiento longitudinal	18 niños con autismo
He J, et al., 2023	China	Estudio transversal	40 Niños con autismo y estreñimiento vs controles
Srikantha & Mohajeri, 2019	Suiza	Revisión narrativa	Niños con autismo
Bundgaard-Nielsen et al., 2020	Dinamarca	Revisión sistemática	20 estudios
Lewandowska-Pietruszka, 2023	Polonia	Revisión sistemática	Niños con autismo
Checa-Ros et al., 2021	España	Revisión narrativa	Estudios previos en niños con TDAH
Sivamaruthi et al., 2020	Tailandia	Revisión narrativa	Literatura en microbioma, dieta y probióticos en TEA

Hrciarova et al., 2024	República Checa	Ensayo clínico aleatorizado	Niños con TEA (muestra pequeña)
Kang et al., 2020	EE.UU.	Estudio clínico abierto	Niños con TEA
Santocchi et al., 2016	Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Niños con TEA
Takyi et al., 2025	EE.UU.	Revisión	Niños con TEA
Arnold et al., 2019	EE.UU.	Ensayo clínico aleatorizado	33 niños con TEA
Kong et al., 2021	Singapur	Ensayo clínico aleatorizado	Niños con TEA
Peralta-Marzal et al., 2021	Francia	Revisión narrativa	Literatura sobre metabolitos derivados de microbiota en TEA
Ligezka et al., 2021	EE.UU.	Revisión sistemática	Niños y adolescentes con trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo TEA)
Zhang et al., 2022	China	Ensayo clínico aleatorizado	Niños con TEA
Yang et al., 2024	China	Meta-análisis	Niños con TEA y neurotípicos
Lagod & Naser, 2023	EE.UU.	Revisión narrativa	Literatura sobre SCFA y microbiota en TEA
Vuong & Hsiao, 2017	EE.UU.	Revisión narrativa	Evidencias emergentes sobre microbioma y TEA
Novau-Ferré et al., 2025	España	Ensayo clínico aleatorizado	Niños con TDAH y TEA
Liber & Więch, 2025	Polonia	Revisión sistemática	Niños y adolescentes con TEA
West et al., 2022	EE.UU.	Meta-análisis	Niños con TEA
Zeng et al., 2024	China	Meta-análisis	Niños con TEA

Navarro et al., 2016	EE.UU.	Revisión narrativa	Niños con TEA
Patusco & Ziegler, 2018	Brasil	Revisión narrativa	Niños con TEA
Allahyari et al., 2024	Irán	Revisión sistemática	Niños con TDAH
Payen et al., 2022	EE.UU.	Meta-análisis	531 niños con TDAH y 603 controles
Ast et al., 2025	EE.UU.	Ensayo clínico aleatorizado	44 Niños con TDAH (33 tratamiento, 11 placebo)
Wang et al., 2024	Taiwán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo	Niños con TDAH, 12 semanas de seguimiento
Stevens et al., 2019	Nueva Zelanda	Ensayo clínico aleatorizado	17 Niños con TDAH (10 trat., 7 placebo)(10 semanas de intervención)
Robinette et al., 2024	EE.UU.	Ensayo clínico aleatorizado	124 Niños con TDAH

#### 4.2) Principales efectos de las intervenciones

Autor	Intervención / enfoque	Principales hallazgos
Ristori MV <i>et al.</i>	Intervenciones nutricionales orientadas a modular la microbiota intestinal en niños con TEA	Muchos niños con TEA presentan síntomas gastrointestinales y disbiosis intestinal, como mayor permeabilidad, alteraciones microbianas y colonización por <i>Clostridium difficile</i> .
Iglesias-Vázquez L <i>et al.</i>	Comparación de composición de la microbiota (abundancia relativa de 8 filos y 17 géneros) entre niños con TEA y controles	Géneros con mayor abundancia en niños con TEA: <i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> .
Kang DW, et al.	Terapia de transferencia de microbiota	Mejoras GI y conductuales persistentes a 2 años; diversidad y abundancia bacteriana aumentada.

Kang DW, et al.	Terapia de transferencia de microbiota, seguimiento	Persisten mejoras GI y autismo, microbiota estable.
He J, et al.	Microbiota y SCFA	Diversidad ↓, géneros distintos, propionato ↑ correlacionado con síntomas.
Srikantha & Mohajeri	MGBA, metabolitos, probióticos en ASD	Disbiosis, alteraciones mucosas y metabólicas; probióticos como posibles moduladores terapéuticos.
Bundgaard-Nielsen et al.	Comparación microbiota entre casos y controles	Diferencias en β-diversidad; sin patrones claros por heterogeneidad; se requieren métodos estandarizados
Lewandowska-Pietruszka	Análisis de la composición del microbioma intestinal y evaluación del impacto de intervenciones como probióticos, prebióticos y terapia de transferencia de microbiota	Desequilibrios comunes en microbiota: aumento de Firmicutes, Pseudomonadota, disminución de Bacteroidetes.
Checa-Ros et al.	Revisión del rol de la microbiota intestinal en TDAH	Alteraciones en microbiota podrían estar implicadas en fisiopatología del TDAH; potencial terapéutico de probióticos y dieta.
Sivamaruthi et al.	Revisión de suplementos y probióticos en TEA	Probióticos y dieta influyen en síntomas gastrointestinales y comportamiento en TEA, pero evidencias limitadas.
Hrciarova et al.	Suplementación con modulador de respuesta biológica (BRM)	BRM modula microbiota y mejora algunos síntomas de TEA; resultados preliminares prometedores.
Kang et al.	Terapia de transferencia de microbiota (MTT)	Cambios en metabolitos fecales y plasmáticos tras MTT asociados a mejora de síntomas GI y conductuales.
Santocchi et al.	Suplementación con probióticos	Probióticos mejoraron parámetros GI, bioquímicos y neurofisiológicos; impacto en conducta menos claro.
Takyi et al.	Revisión de probióticos, dieta, MTT y otras terapias	Intervenciones en microbiota muestran potencial para mejorar síntomas GI y conductuales; falta evidencia.
Arnold et al.	Probióticos vs placebo (8 semanas)	Probióticos mejoraron síntomas GI y calidad de vida; sin diferencias claras en síntomas TEA.

Kong et al.	Probióticos vs placebo	Mejoras en síntomas sociales y reducción de problemas GI; resultados preliminares.
Peralta-Marzal et al.	Revisión de metabolitos microbianos	Metabolitos microbianos influyen en neuroinflamación y conducta en TEA.
Ligezka et al.	Revisión sobre microbiota y probióticos	Probióticos pueden modular microbiota y tener beneficios sintomáticos en TEA y otros trastornos.
Zhang et al.	Ensayo para evaluar probióticos vs placebo	Protocolo sin resultados aún; busca evaluar efectos de probióticos en síntomas GI y de conducta en TEA.
Yang et al.	Análisis de diferencias en microbiota intestinal	Identificaron diferencias consistentes en composición microbiana entre TEA y controles.
Lagod & Naser	Revisión de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y microbiota	Alteraciones en SCFA y composición microbiana pueden contribuir a fisiopatología del TEA.
Vuong & Hsiao	Síntesis de estudios preclínicos y clínicos	El microbioma intestinal influye en desarrollo neurológico, comportamiento y TEA.
Novau-Ferré et al.	Probióticos vs placebo	Probióticos modificaron microbiota y mejoraron algunos síntomas en TEA y TDAH.
Liber & Więch	Revisión sobre trasplante de microbiota fecal (MTT)	MTT puede mejorar síntomas gastrointestinales y conductuales; se necesitan más ECA.
West et al.	Análisis de múltiples datasets de microbioma	Identificaron subgrupos de pacientes según perfiles microbianos; heterogeneidad marcada.
Zeng et al.	Efecto de probióticos en TEA	Probióticos mejoraron síntomas gastrointestinales y algunos aspectos conductuales en TEA.
Navarro et al.,	Revisión de estudios sobre probióticos	Probióticos podrían beneficiar síntomas gastrointestinales y de comportamiento.
Patusco & Ziegler	Actualización para clínicos sobre probióticos en TEA	Probióticos muestran potencial en manejo de disfunción gastrointestinal.
Allahyari et al.	Probióticos, prebióticos y simbióticos	Efectos positivos en síntomas de TDAH y microbiota, evidencia limitada.
Payen et al.	Evaluación de biomarcadores periféricos (corazón y microbiota)	TDAH se asocia a diferencias cardíacas y gastrointestinales.

Ast et al.	Suplementación con micronutrientes vs placebo	Micronutrientes cambiaron microbioma intestinal y mejoraron síntomas.
Wang et al.	Suplementación con Bifidobacterium bifidum	Mejora en síntomas y salud gastrointestinal.
Stevens et al.	Suplementación con micronutrientes vs placebo	Micronutrientes modificaron microbiota y síntomas de TDAH.
Robinette et al.	Suplementación con micronutrientes considerando calidad de dieta	Respuesta clínica independiente de la calidad de dieta

## 5) Discusión

La evidencia acumulada en los últimos años confirma que la microbiota intestinal desempeña un papel relevante en los trastornos del neurodesarrollo, en particular en el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Los hallazgos indican que las alteraciones en la composición microbiana y en los metabolitos derivados del intestino no solo se relacionan con síntomas gastrointestinales, frecuentes en estos pacientes, sino que también podrían modular procesos neurobiológicos que repercuten en la conducta, la cognición y la regulación emocional.

En el caso del TEA, la mayoría de los estudios coinciden en la existencia de una disbiosis caracterizada por un aumento de *Clostridium*, *Desulfovibrio* y *Bacteroides*, junto con una reducción de *Bifidobacterium* y *Prevotella* (Iglesias-Vázquez et al., 2020; West et al., 2022; Yang et al., 2024). Esta alteración se ha vinculado con cambios en metabolitos clave, como los ácidos grasos de cadena corta, que actúan sobre la permeabilidad intestinal y la señalización neuroinflamatoria (Lagod y Naser, 2023; He et al., 2023). Ensayos clínicos y estudios piloto, como los de Kang et al. (2017, 2019), demuestran que la modulación de la microbiota mediante trasplante fecal o probióticos puede mejorar síntomas gastrointestinales y, en algunos casos, disminuir la severidad de los síntomas conductuales, sugiriendo una interacción bidireccional entre microbiota y cerebro. Sin embargo, aunque intervenciones con probióticos específicos (Santocchi et al., 2016; Zeng et al., 2024) han mostrado beneficios preliminares, los resultados son heterogéneos y aún no permiten establecer protocolos terapéuticos estandarizados.

En el TDAH, la investigación es más incipiente pero igualmente prometedora. Revisión sistemática y estudios experimentales recientes muestran perfiles microbianos distintos en comparación con niños neurotípicos, con menor abundancia de *Bifidobacterium* y alteraciones en metabolitos como el triptófano y derivados de ácidos grasos que participan en la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos (Bundgaard-Nielsen et al., 2020; Checa-Ros et al., 2021). Ensayos clínicos controlados con probióticos, como el de Wang et al. (2024), sugieren mejoras en síntomas de inatención e impulsividad tras suplementación con *Bifidobacterium bifidum*, mientras que estudios de micronutrientes combinados con modulación de la microbiota (Stevens et al., 2019; Ast et al., 2025) también

señalan cambios favorables en la sintomatología. No obstante, los tamaños muestrales reducidos, la heterogeneidad de los diseños y la dificultad para diferenciar los efectos directos sobre el microbioma de los asociados al metabolismo nutricional limitan la interpretación de estos hallazgos.

En conjunto, los resultados apoyan la hipótesis del eje microbiota-intestino-cerebro como mediador en los trastornos del neurodesarrollo. Las alteraciones en la microbiota no deben considerarse un marcador aislado, sino parte de una red compleja que involucra la inmunidad, la permeabilidad intestinal y la modulación de neurotransmisores (Srikantha y Mohajeri, 2019; Peralta-Marzal et al., 2021). A pesar del entusiasmo generado, persisten interrogantes sobre causalidad versus asociación, la influencia de factores ambientales como dieta, antibióticos o tóxicos ambientales (Tizabi et al., 2023), y la variabilidad interindividual.

Por tanto, aunque la modulación de la microbiota se perfila como una estrategia terapéutica complementaria en TEA y TDAH, resulta necesario avanzar hacia estudios longitudinales, con mayor tamaño muestral y diseños multicéntricos, que permitan identificar perfiles microbianos específicos y biomarcadores metabolómicos útiles en la práctica clínica. Solo con esta evidencia será posible pasar de intervenciones experimentales a recomendaciones personalizadas y basadas en pruebas sólidas.

## **6) Conclusiones**

La disbiosis intestinal se plantea como un factor modulador del desarrollo neurológico a través de varios mecanismos: la producción alterada de metabolitos (particularmente ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que participan en la plasticidad sináptica), la modulación del sistema inmunológico (con aumento de la inflamación sistémica que podría impactar en el neurodesarrollo) y la alteración de la permeabilidad intestinal, que facilita el paso de moléculas proinflamatorias hacia el sistema nervioso central. Estos procesos han sustentado la hipótesis del eje microbiota-intestino-cerebro como un mediador relevante en los trastornos del neurodesarrollo.

En niños con trastorno del espectro autista (TEA), la mayoría de los estudios describen una menor diversidad microbiana, con reducción de géneros beneficiosos como *Bifidobacterium* y *Prevotella* y aumento de *Clostridium* y *Desulfovibrio*, cambios que se han vinculado tanto

a síntomas gastrointestinales como a manifestaciones conductuales. En el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), aunque la evidencia es más limitada y heterogénea, también se han identificado perfiles microbianos diferenciados en comparación con niños neurotípicos, lo que refuerza la hipótesis de una asociación, aunque no necesariamente de causalidad.

Ensayos clínicos recientes (Wang et al., 2024; Stevens et al., 2019; Ast et al., 2025) sugieren que la suplementación con probióticos o micronutrientes podría modular la microbiota y atenuar ciertos síntomas conductuales y gastrointestinales en TDAH. Asimismo, revisiones sistemáticas y metaanálisis (Allahyari et al., 2024; Checa-Ros et al., 2021) apoyan el potencial de probióticos, prebióticos y simbióticos como estrategias terapéuticas adyuvantes. No obstante, los resultados son heterogéneos, dependen de la cepa utilizada, la dosis y la duración del tratamiento, y muchas veces provienen de estudios con muestras pequeñas o periodos de seguimiento reducidos, lo que limita su generalización.

En este sentido, aunque los hallazgos actuales respaldan la necesidad de considerar la microbiota como un posible blanco terapéutico complementario en TEA y TDAH, la evidencia no permite aún derivar recomendaciones clínicas estandarizadas. La investigación futura debe orientarse a ensayos multicéntricos, con mayor tamaño muestral, control dietético estricto y diseños longitudinales que permitan establecer si la disbiosis constituye un factor causal, un modulador sintomático o simplemente un epifenómeno asociado a los trastornos del neurodesarrollo.

## 7) Bibliografía

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., van Hijum, S. A. F. T., & Arias Vasquez, A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PloS One*, *12*(9), e0183509.
- Allahyari, P., Abbas Torki, S., Aminnezhad Kavkani, B., Mahmoudi, Z., Mousavi Hoseini, M. S., Moradi, M., Alami, F., Keshavarz Mohammadian, M., Bahoo Sele Bani, S., Abbasi Mobarakeh, K., Shafaei, H., Khoshdooz, S., Hajipour, A., Doaei, S., & Gholamalizadeh, M. (2024). A systematic review of the beneficial effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on ADHD. *Neuropsychopharmacology Reports*, *44*(2), 300–307.
- Arnold, L. E., Luna, R. A., Williams, K., Chan, J., Parker, R. A., Wu, Q., Hollway, J. A., Jeffs, A., Lu, F., Coury, D. L., Hayes, C., & Savidge, T. (2019). Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: A placebo-controlled pilot trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *29*(9), 659–669.
- Arroyo, H. A. (s/f). *Factores ambientales que influyen en los trastornos del desarrollo*. Medicinabuenosaires.com.
- Ast, H. K., Hammer, M., Zhang, S., Bruton, A., Hatsu, I. E., Leung, B., McClure, R., Srikanth, P., Farris, Y., Norby-Adams, L., Robinette, L. M., Arnold, L. E., Swann, J. R., Zhu, J., Karstens, L., & Johnstone, J. M. (2025). Gut microbiome changes with micronutrient supplementation in children with attention–deficit/hyperactivity disorder: the MADDY study. *Gut Microbes*, *17*(1).
- Borges, M. (2023, enero 24). *Ácidos grasos de cadena corta*. microbiotadesdecero.com; Miodrag Borges.
- Bundgaard-Nielsen, C., Knudsen, J., Leutscher, P. D. C., Lauritsen, M. B., Nyegaard, M., Hagstrøm, S., & Sørensen, S. (2020). Gut microbiota profiles of autism spectrum

disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*, 11(5), 1172–1187.

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203–209.

Carballal Mariño, M., Gago Ageitos, A., Ares Alvarez, J., Del Rio Garma, M., García Cendón, C., Goicoechea Castaño, A., Pena Nieto, J., & en representación del Grupo de Trabajo de Psiquiatría Infantil de la Asociación Galega de Pediatría de Atención Primaria (AGAPap). (2018). *Anales de Pediatría (English Edition)*, 89(3), 153–161.

Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD pathophysiology and therapeutic implications. *Nutrients*, 13(1), 249.

Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practice*, 7(4), 987.

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013.

De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., Siragusa, S., De Giacomo, A., Serrazanetti, D. I., Cristofori, F., Guerzoni, M. E., Gobbetti, M., & Francavilla, R. (2013). Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PloS One*, 8(10), e76993.

Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., Youn, E., Summanen, P. H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D. R.,

- & Green, J. A., 3rd. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, *16*(4), 444–453.
- Förster, J., & López, I. (2022). Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Revista médica Clínica Las Condes*, *33*(4), 338–346.
- Gómez Eguílaz, M., Ramón Traperó, J. L., Pérez Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de neurología*, *68*(03), 111.
- He, J., Gong, X., Hu, B., Lin, L., Lin, X., Gong, W., Zhang, B., Cao, M., Xu, Y., Xia, R., Zheng, G., Wu, S., & Zhang, Y. (2023). Altered gut Microbiota and short-chain fatty acids in Chinese children with constipated autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, *13*(1).
- Hrciarova, J., Kubelkova, K., Bostik, V., Rychlik, I., Karasova, D., Babak, V., Datkova, M., Simackova, K., & Macela, A. (2024). Modulation of gut microbiome and autism symptoms of ASD children supplemented with biological response modifier: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *Nutrients*, *16*(13), 1988.
- Iglesias-Vázquez, L., Van Ginkel Riba, G., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of gut Microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *12*(3), 792.
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, *9*(1).
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-

- Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1).
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Vargason, T., Santiago, M., Hahn, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2020). Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after Microbiota transfer therapy. *mSphere*, 5(5).
- Kong, X.-J., Liu, J., Liu, K., Koh, M., Sherman, H., Liu, S., Tian, R., Sukijthamapan, P., Wang, J., Fong, M., Xu, L., Clairmont, C., Jeong, M.-S., Li, A., Lopes, M., Hagan, V., Dutton, T., Chan, S.-T. (phoebe), Lee, H., ... Song, Y. (2021). Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*, 13(5), 1552.
- Lagod, P. P., & Naser, S. A. (2023). The role of short-chain fatty acids and altered Microbiota composition in autism spectrum disorder: A comprehensive literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17432.
- Lewandowska-Pietruszka, Z., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2023). Microbiota in autism spectrum disorder: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16660.
- Liber, A., & Więch, M. (2025). The impact of fecal Microbiota transplantation on gastrointestinal and behavioral symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Nutrients*, 17(13), 2250.
- Ligezka, A. N., Sonmez, A. I., Corral-Frias, M. P., Golebiowski, R., Lynch, B., Croarkin, P. E., & Romanowicz, M. (2021). A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108(110187), 110187.
- López, I., & Förster, J. (2022). Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. *Revista médica Clínica Las Condes*, 33(4), 367–378.

- Navarro, F., Liu, Y., & Rhoads, J. M. (2016). Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 22(46), 10093.
- Novau-Ferré, N., Papandreou, C., Rojo-Marticella, M., Canals-Sans, J., & Bulló, M. (2025). Gut microbiome differences in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder and effects of probiotic supplementation: A randomized controlled trial. *Research in Developmental Disabilities*, 161(105003), 105003.
- Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J.-Z., Abe, F., & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology*, 16(1), 90.
- Patusco, R., & Ziegler, J. (2018). Role of probiotics in managing gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorder: An update for practitioners. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(5), 637–650.
- Payen, A., Chen, M. J., Carter, T. G., Kilmer, R. P., & Bennett, J. M. (2022). Childhood ADHD, going beyond the brain: A meta-analysis on peripheral physiological markers of the heart and the gut. *Frontiers in endocrinology*, 13(738065).
- Peralta-Marzal, L. N., Prince, N., Bajic, D., Roussin, L., Naudon, L., Rabot, S., Garssen, J., Kraneveld, A. D., & Perez-Pardo, P. (2021). The impact of gut Microbiota-derived metabolites in autism spectrum disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10052.
- Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews. Immunology*, 14(3), 141–153.
- Ristori, M. V., Quagliariello, A., Reddel, S., Ianiro, G., Vicari, S., Gasbarrini, A., & Putignani, L. (2019). Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut Microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*, 11(11), 2812.

- Robinette, L. M., Hatsu, I. E., Johnstone, J. M., Bruton, A. M., Leung, B. M. Y., & Arnold, L. E. (2024). Treatment response to supplemental nutrients for ADHD is independent of diet quality: the MADDY Study RCT. *Nutritional Neuroscience*, 27(4), 319–328.
- Roldán, G. F. (2024, junio 12). *¿Qué factores influyen en el neurodesarrollo de un niño?* Neuropediatra en Monterrey.
- Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., Calderoni, S., Grossi, E., Morales, M. A., & Muratori, F. (2016). Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*, 16(1).
- Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O’Toole, P. W. (2021). The healthy microbiome-what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*, 160(2), 483–494.
- Shirvani-Rad, S., Ejtahed, H.-S., Ettehad Marvasti, F., Taghavi, M., Sharifi, F., Arzaghi, S. M., & Larijani, B. (2022). The role of gut Microbiota-brain axis in pathophysiology of ADHD: A systematic review. *Journal of Attention Disorders*, 26(13), 1698–1710.
- Sivamaruthi, B. S., Suganthi, N., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 2647.
- Sokol, H. (2019). Definition and roles of the gut microbiota. *La Revue du praticien*, 69(7), 776–782.
- Stevens, A. J., Purcell, R. V., Darling, K. A., Eggleston, M. J. F., Kennedy, M. A., & Rucklidge, J. J. (2019). Human gut microbiome changes during a 10 week Randomised Control Trial for micronutrient supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Scientific Reports*, 9(1).

- Sukmajaya, A. C., Lusida, M. I., Soetjipto, & Setiawati, Y. (2021). Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of General Psychiatry, 20*(1), 12.
- Takyi, E., Nirmalkar, K., Adams, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2025). Interventions targeting the gut microbiota and their possible effect on gastrointestinal and neurobehavioral symptoms in autism spectrum disorder. *Gut Microbes, 17*(1).
- Tizabi, Y., Bennani, S., El Kouhen, N., Getachew, B., & Aschner, M. (2023). Interaction of heavy metal lead with gut Microbiota: Implications for autism Spectrum Disorder. *Biomolecules, 13*(10), 1549.
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical Research Ed.), 361*, k2179.
- Vuong, H. E., & Hsiao, E. Y. (2017). Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry, 81*(5), 411–423.
- Wang, L.-J., Tsai, C.-S., Chou, W.-J., Kuo, H.-C., Huang, Y.-H., Lee, S.-Y., Dai, H.-Y., Yang, C.-Y., Li, C.-J., & Yeh, Y.-T. (2024). Add-on Bifidobacterium bifidum supplement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 12-week randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients, 16*(14), 2260.
- West, K. A., Yin, X., Rutherford, E. M., Wee, B., Choi, J., Chrisman, B. S., Dunlap, K. L., Hannibal, R. L., Hartono, W., Lin, M., Raack, E., Sabino, K., Wu, Y., Wall, D. P., David, M. M., Dabbagh, K., DeSantis, T. Z., & Iwai, S. (2022). Multi-angle meta-analysis of the gut microbiome in Autism Spectrum Disorder: a step toward understanding patient subgroups. *Scientific Reports, 12*(1).
- Yang, C., Xiao, H., Zhu, H., Du, Y., & Wang, L. (2024). Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children. *Bioscience Trends, 18*(3), 233–249.

Zeng, P., Zhang, C.-Z., Fan, Z.-X., Yang, C.-J., Cai, W.-Y., Huang, Y.-F., Xiang, Z.-J., Wu, J.-Y., Zhang, J., & Yang, J. (2024). Effect of probiotics on children with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 50(1).

Zhang, L., Xu, Y., Li, H., Li, B., Duan, G., & Zhu, C. (2022). The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PloS One*, 17(2), e0263109.