



FACULTAD DE
MEDICINA

Unidad Académica de
Psiquiatría Pediátrica
FACULTAD DE MEDICINA
Universidad de la República



175
AÑOS



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA DEL URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA - ESCUELA DE GRADUADOS

UNIDAD ACADÉMICA DE PSIQUIATRÍA PEDIÁTRICA

PROF. DRA. GABRIELA GARRIDO

Características clínicas de niños con autismo y su vinculación con variables gastrointestinales, nutricionales y de microbiota intestinal en Uruguay.

Monografía de Postgrado Psiquiatría Pediátrica

Autoras:

Dra. Lucía Lamberti

Dra. Camila Rusiñol

Tutora: Prof. Dra Gabriela Garrido.

Montevideo, Uruguay. Setiembre 2025.

FACULTAD DE MEDICINA

El tribunal docente integrado por los abajo firmantes aprueba la Monografía:

Título

**Características clínicas de niños con autismo y su
vinculación con variables gastrointestinales, nutricionales y
de microbiota intestinal en Uruguay.**

Autor/a o Autores/as

Dra. Lamberti Nowinski, Lucía
Dra. Rusiñol González, Camila

Tutor/a o Director/a

Prof. Dra Garrido Candela, Gabriela

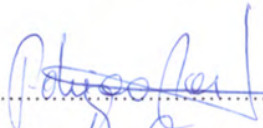
Carrera

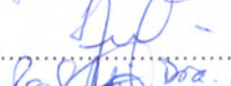
.....Psiquiatría Pediátrica.....

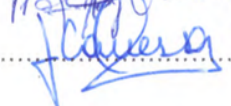
Puntaje

.....Muy Bueno. Aumentar ser subido
a COCIBRI.....

Tribunal

Profesor/a..........(Nombre y firma).
Prof. Agda. Dra. Adriana Martínez Schiavini
Psiquiatría Pediátrica
C.P. 54172

Profesor/a..........(Nombre y firma).
Prof. Dra. Ana Erickson

Profesor/a..........(Nombre y firma).
Prof. Adj. Dr. Laura Cavallero

Fecha

.....11 / 11 / 2025.....

ÍNDICE:

- ☐ Resumen del trabajo
- ☐ Introducción
- ☐ Marco teórico
- ☐ Objetivos
- ☐ Metodología
- ☐ Resultados
- ☐ Discusión
- ☐ Conclusiones
- ☐ Anexo
- ☐ Bibliografía

RESUMEN DEL TRABAJO

Introducción y objetivos: Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) representan un conjunto heterogéneo de condiciones del neurodesarrollo con etiologías multifactoriales, sintomatología y cursos variables. La prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, lo cual enfatiza la necesidad de realizar diagnósticos tempranos y abordajes terapéuticos de forma individualizada. Uno de los aspectos más desafiantes de la investigación es la falta de marcadores biológicos objetivos para realizar el diagnóstico tempranamente. En los últimos años, la relación entre el microbioma intestinal, la nutrición y el TEA ha despertado un creciente interés debido al impacto del eje intestino-cerebro en los síntomas conductuales y gastrointestinales característicos de este trastorno. Aunque las intervenciones basadas en el microbioma muestran resultados prometedores, se necesita mayor rigor metodológico en los estudios para establecer relaciones causales sólidas. Este trabajo tiene como objetivo estudiar el cuadro clínico, el estado nutricional y el microbioma intestinal de una población de niños diagnosticados con TEA y sus hermanos neurotípicos. Analizar si existen diferencias significativas en ambas poblaciones así como buscar correlaciones de coexistencia y covariación en abundancia y composición entre las distintas comunidades de microorganismos y su correlación con los datos nutricionales y la evaluación clínica. Por otro lado, considera el rol del psiquiatra pediátrico como investigador y su posible contribución al avance del conocimiento y la práctica clínica. El mismo se enmarca dentro de un proyecto interdisciplinario entre la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica, la Cátedra de Gastroenterología Pediátrica, la Escuela de Nutrición y el Instituto Pasteur de Montevideo.

Metodología: Estudio observacional, transversal y analítico, con la participación de 55 niños diagnosticados con TEA de entre 4-10 años con hermanos convivientes dentro de esa misma franja etaria sin diagnóstico de autismo. El proceso incluyó entrevistas clínicas exhaustivas, la recolección de datos demográficos y médicos, y la realización de evaluaciones nutricionales y salud gastrointestinal. Además, se recogieron muestras de materia fecal que luego fueron procesadas utilizando técnicas de secuenciación metagenómica buscando identificar la

diversidad taxonómica y funcional de la microbiota intestinal de dichas muestras. A lo largo del proyecto, se planificaron talleres de divulgación para comunicar los avances y resultados tanto a las familias participantes como a los profesionales de la salud, promoviendo el entendimiento y la difusión de los hallazgos. Además, se trabajó en la divulgación de los resultados a través de los medios de comunicación y redes sociales, asegurando una amplia difusión e implicación social.

Resultados y discusión: En línea con la literatura existente, nuestros hallazgos confirman una mayor prevalencia de sexo masculino en el grupo nTEA en comparación con sus hermanos neurotípicos. Se evidenció una participación predominante de las madres en los cuidados y entrevistas. En el grupo nTEA, el 60% de los embarazos presentó complicaciones, y se registraron 12 embarazos gemelares. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la edad materna y paterna, la frecuencia de cesáreas, la prematuridad, el peso y la talla al nacer. Sin embargo, se identificó una diferencia significativa en el perímetro cefálico en ambos grupos. No se encontró asociación entre el perímetro cefálico y la presencia de regresión autista, alteraciones del lenguaje, conductas sociales, intereses repetitivos ni severidad funcional. Observamos una brecha de 20 meses entre la aparición de las primeras señales de alarma y el diagnóstico de TEA. El 65% de los niños con TEA presentó una regresión autista entre los 18 y 24 meses, todo esto subraya la necesidad de fortalecer las estrategias de detección precoz y evaluación del desarrollo infantil. El 100% de los niños con TEA presentaron particularidades sensoriales y en cuanto a la sintomatología gastrointestinal el 94,3% del grupo nTEA presentó al menos un síntoma. No se encontraron diferencias significativas en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, sin embargo, el análisis mediante LEfSe identificó diferencias en la composición bacteriana en ambos grupos.

Conclusiones: Este trabajo aporta al conocimiento del TEA en niños uruguayos, resaltando la importancia de generar datos a nivel local. Se basa en un enfoque interdisciplinario que refuerza la conexión entre clínica e investigación, siendo especialmente valioso en contextos con limitada investigación en psiquiatría pediátrica. En conjunto, representa un avance metodológico y clínico hacia una atención más integral y contextualizada del TEA en Uruguay.

INTRODUCCIÓN

Los Trastornos del Espectro Autista constituyen un grupo heterogéneo de condiciones del neurodesarrollo que presentan diferencias en su origen y manifestación clínica. Se caracteriza por dificultades en dos dominios sintomáticos, por una lado, la afectación en la interacción y la comunicación social y por otro, la presencia de patrones de comportamiento repetitivos, restrictivos y/o dificultades en el procesamiento sensorial. (1)

Su prevalencia ha aumentado de manera significativa en las últimas décadas (2), esto deriva en una necesidad crítica de aumentar la conciencia, realizar diagnósticos tempranos y proporcionar recursos adicionales para apoyar a las personas que presentan dicho trastorno así como a sus familias.

Tradicionalmente, el estudio de los trastornos del neurodesarrollo se ha centrado casi exclusivamente en el cerebro. Este enfoque, aunque valioso, ha demostrado ser insuficiente para comprender la complejidad de estos trastornos. En las últimas décadas, investigaciones emergentes han puesto en evidencia la importancia de un nuevo paradigma que integra el rol del intestino y las comunidades microbianas que residen en él.

El conjunto de microorganismos que habitan en el organismo humano, conocido como microbiota, tiene una capacidad notable para influir en la biología del huésped (3). Este descubrimiento ha llevado a un cambio de perspectiva en la medicina moderna, en el cual el ser humano ya no se considera únicamente como un organismo aislado, sino como un ecosistema complejo en interacción constante con sus comunidades microbianas, un concepto denominado holobionte.

La microbiota intestinal no solo participa en funciones fisiológicas esenciales, como la regulación del sistema inmunitario y el metabolismo, sino que también interactúa directamente con el sistema nervioso central a través de mecanismos como la modulación neuronal, la producción de metabolitos bioactivos y la regulación del sistema inmunitario. Este diálogo

bidireccional, conocido como el eje intestino-cerebro, se ha convertido en un área clave de investigación en neurociencia y psiquiatría.(4)

La dieta, como modulador principal del microbioma, juega un papel esencial en esta interacción, ya que influye directamente en la composición y diversidad microbiana. En este contexto, la relación entre el microbioma intestinal, la nutrición y el TEA ha emergido como un campo prometedor de investigación.

Dada la alta prevalencia de problemas digestivos en personas con TEA y el creciente interés en enfoques terapéuticos complementarios, resulta fundamental profundizar en cómo los factores dietéticos y las alteraciones del microbioma intestinal pueden influir en el curso y manejo de los síntomas del TEA.

A partir de este proyecto buscamos determinar posibles correlaciones de coexistencia y covariación en abundancia y composición entre las distintas comunidades de microorganismos, con la finalidad de identificar potenciales biomarcadores de expresión diferencial entre las poblaciones estudiadas.

Este estudio permitirá generar un conocimiento más profundo sobre esta temática, que aún no ha sido abordada a nivel nacional, enfatizando el rol del psiquiatra como investigador, quien no solo contribuye al desarrollo del conocimiento en el área, sino que también desempeña un papel crucial en la integración de estos hallazgos en la práctica clínica.

Por razones de practicidad y en un esfuerzo por simplificar la comunicación, en este documento el término “niño” o “niños” se utilizará para referirse de manera inclusiva a todos los menores, sin distinción de género."

MARCO TEÓRICO

El **neurodesarrollo** abarca la formación y maduración del sistema nervioso central (SNC), un proceso complejo que involucra la interacción entre genes, ambiente y experiencias. El proceso de desarrollo del SNC incluye distintas fases que comienzan en la embriogénesis y se van a prolongar hasta etapas postnatales tardías. (1). Los circuitos neuronales, que son conjuntos de neuronas interconectadas que realizan funciones específicas, están en constante desarrollo y remodelación, siendo sin duda, los principales mediadores de las distintas capacidades funcionales del cerebro. El establecimiento de conexiones y formación de circuitos cerebrales es dependiente de la dotación genética del individuo y es especialmente sensible no sólo a factores ambientales, sino también a la actividad cerebral producida por la experiencia.

La alteración en el proceso de configuración, organización y maduración funcional del sistema nervioso central puede potencialmente provocar **trastornos del neurodesarrollo**. (5). Este proceso, inherentemente complejo, involucra una interacción constante entre factores neurobiológicos y ambientales. Cuando se produce una disrupción en alguno de estos componentes, puede desencadenar alteraciones en el desarrollo cerebral, manifestándose en diversas condiciones neurológicas y psiquiátricas, acompañadas de un desarrollo cognitivo, emocional y conductual atípico (5).

El **Trastorno del Espectro Autista** constituye una forma particular de desarrollo neurobiológico, caracterizada por una expresión divergente de las habilidades y comportamientos humanos. Este fenómeno es dinámico y multifactorial, resultado de interacciones bidireccionales y continuas entre genética, estructura cerebral, procesos cognitivos, influencias ambientales y patrones conductuales (5).

Este trastorno, que comienza en la infancia y persiste a lo largo de toda la vida está caracterizado por dificultades en dos dominios sintomáticos, por una lado la afectación en la interacción y la comunicación social y por otro la presencia de patrones de comportamiento

repetitivos, restrictivos y/o dificultades en el procesamiento sensorial. (1).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) establece el uso de los siguientes especificadores para el diagnóstico: (6)

- Presencia o ausencia de discapacidad intelectual.
- Presencia o ausencia de deterioro del lenguaje.
- Asociación con una afección médica o genética, o con un factor ambiental conocido.
- Asociación con otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento, con presencia de catatonía.

Además, es necesario especificar el nivel de gravedad del trastorno, categorizado de la siguiente manera:

- **Nivel 1:** Requiere apoyo.
- **Nivel 2:** Requiere apoyo sustancial.
- **Nivel 3:** Requiere apoyo muy sustancial.

Prevalencia del TEA.

Este trastorno presenta un aumento en la prevalencia en las últimas décadas, tanto en estudios epidemiológicos como en reportes clínicos (41). La heterogeneidad en el autismo representa un reto significativo al analizar las tasas de prevalencia. A nivel mundial, estudios epidemiológicos reportan una prevalencia en aumento, situándose actualmente en 1 de cada 100 niños. (7).

Según datos de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en 2025 se registró una incidencia de 1/31 individuos, en comparación con cifras del 2021 que estimaban una prevalencia de 1/44 individuos, siendo 4 veces más frecuente en varones, lo que indica un crecimiento en el reconocimiento e identificación del TEA dentro de la población. (8).

Si bien en la actualidad existen distintas hipótesis que intentan explicar dicho aumento, parece difícil ajustarse a una cifra real debido a múltiples factores: la multiplicidad de las metodologías

de investigación, un espectro más amplio de criterios diagnósticos utilizados, el aumento de la sensibilidad para la detección y la presencia de factores ambientales. No se ha encontrado hasta el momento la asociación con factores de riesgo específicos. (5).

Etiología del Autismo: Bases Genéticas, Neurobiológicas y Ambientales.

La investigación sobre la etiología del autismo ha cuestionado los modelos categóricos convencionales, resaltando la importancia de un enfoque dimensional que abarque la variabilidad genética y fenotípica del trastorno. (1).

Distintas investigaciones indican que el TEA se produce como resultado de una dinámica interacción entre factores genéticos y ambientales que se correlacionan dando lugar a una cascada de alteraciones fisiopatológicas. (1)

Este enfoque integrador ha permitido una comprensión más profunda, aunque todavía incompleta, de las causas del autismo. A pesar de los avances, persisten lagunas significativas en nuestra comprensión, particularmente en cómo los factores genéticos y ambientales interactúan para dar lugar a las manifestaciones conductuales del TEA (9).

En el ámbito de la **genética**, se ha avanzado desde no identificar ninguna mutación relacionada con el riesgo de trastorno del espectro autista hasta descubrir más de 200 genes asociados con este riesgo. Estos genes influyen en funciones claves del desarrollo cerebral y la comunicación neuronal, proporcionando una mayor comprensión de la base genética de este trastorno.(1)

Estudios en gemelos monocigotos presentan una concordancia del fenotipo de alrededor del 60-80%, mientras que en gemelos dicigotos esta concordancia es de aproximadamente un 20%.

También se ha observado que el riesgo de recurrencia en hermanos de niños con TEA, está elevado 10 veces respecto al de la población general, esto pone en evidencia una alta heredabilidad (70-90%) (10)

Múltiples estudios destacan que a nivel global la influencia más relevante es la de la variación genética común, con acúmulo de riesgo poligénico, modulado por eventos pre, peri y postnatales que pueden incrementar el riesgo genético inclinando la balanza hacia un desarrollo definitivamente de TEA. (1)

A nivel **neurobiológico**, el autismo está asociado con alteraciones en la conectividad cerebral, especialmente en las redes de integración social y comunicativa. Se han identificado diferencias en la densidad de las conexiones neuronales y en el funcionamiento de las neuronas espejo, las cuales están relacionadas con la imitación de conductas y la empatía (5).

Adicionalmente, estudios neuropatológicos han identificado anomalías en la estructura y función de regiones cerebrales como la corteza prefrontal, la amígdala y el cerebelo. Estas áreas están involucradas en funciones ejecutivas, regulación emocional y procesamiento sensorial, aspectos frecuentemente alterados en personas con TEA (5).

Entendemos como procesamiento sensorial a la capacidad que posee el sistema nervioso central de interpretar y organizar las sensaciones del propio cuerpo y del ambiente, para su uso efectivo en el entorno mediante respuestas adaptativas. Alteraciones en el procesamiento sensorial resultan en respuestas desadaptativas, que pueden interferir con la adaptación de la persona a distintos entornos.

En relación a los **factores ambientales**, estos desempeñan un rol significativo en la etiología del TEA, actuando como moduladores de la expresión genética (1). Entre ellos se incluyen:

- **Exposiciones prenatales:** como infecciones maternas (11) , diabetes gestacional (12), uso de ciertos medicamentos (ej. valproato) (6) y deficiencias nutricionales durante el embarazo, edad paterna avanzada.
- **Complicaciones perinatales:** hipoxia, bajo peso al nacer y parto prematuro (13).
- **Factores postnatales:** infecciones tempranas, exposición a toxinas ambientales (14).

Estos factores no causan el autismo de manera directa, sino que interactúan con

predisposiciones genéticas, amplificando el riesgo en individuos vulnerables (5).

En los últimos años, la investigación y la experiencia clínica están mostrando el riesgo de que las personas con TEA presenten **trastornos psiquiátricos comórbidos**, existiendo una gran cantidad de condiciones concurrentes.

El TEA se asocia frecuentemente al trastorno del desarrollo intelectual, y al trastorno del lenguaje. Las dificultades específicas del aprendizaje son frecuentes, al igual que el trastorno del desarrollo de la coordinación.

Se estima que un 70% de los niños con TEA pueden tener un trastorno mental comórbido, y un 40% dos o más (6). Una revisión sistemática y metaanálisis reciente estimó la prevalencia de los principales trastornos psiquiátricos comórbidos, asociándose frecuentemente con otros trastornos del neurodesarrollo, dentro de ellos el TDAH presenta una incidencia del 28%. Otros trastornos que se asocian frecuentemente son: los trastornos de ansiedad en un 20%, las alteraciones de sueño 13%, los trastornos de la conducta e impulsividad el 12%, los trastornos depresivos que configuran el 11%, el trastorno obsesivo compulsivo en un 9%, trastorno bipolar 5% y la esquizofrenia un 4% (1).

Además de las comorbilidades psiquiátricas, existe un creciente interés en la relación entre los **trastornos gastrointestinales y el TEA** debido a su alta prevalencia y su significativo impacto en la calidad de vida. Se estima que entre el 23% y el 70% de las personas con TEA experimentan problemas gastrointestinales, una frecuencia considerablemente mayor que la observada en la población general (15). Estos problemas incluyen síntomas como estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, distensión y reflujo gastroesofágico. (lourente??)

La severidad del TEA parece correlacionarse con una mayor presencia de síntomas gastrointestinales, según diversos estudios (16). En este contexto, la relación entre el microbioma intestinal y el TEA ha despertado especial interés, sabiendo que los microorganismos intestinales influyen en procesos sociales, emocionales y cognitivos mediante

la producción de metabolitos neuroactivos que actúan sobre el eje intestino-cerebro (17).

A su vez, los trastornos gastrointestinales pueden exacerbar los síntomas del TEA, como la irritabilidad, los problemas de sueño y las conductas repetitivas. Esto podría deberse al malestar físico que los pacientes a menudo no pueden expresar adecuadamente debido a las dificultades comunicativas propias del TEA. (18).

Relación entre microbioma, TEA y nutrición.

El intestino humano alberga aproximadamente tantas células microbianas como células eucariotas hay en el organismo. Cada individuo posee una mezcla única de alrededor de 500 especies microbianas intestinales seleccionadas de un repertorio potencial de más de 1.000 especies. En conjunto, la información genética contenida en estos microorganismos supera en 150 veces al genoma humano (19). Los microbios intestinales interactúan constantemente con factores dietéticos y con las células del organismo anfitrión, desempeñando funciones esenciales como la degradación de componentes de la dieta, la modulación del metabolismo, la liberación de hormonas, la regulación de procesos inflamatorios y la educación del sistema inmunitario (20).

La microbiota se define como la comunidad de microorganismos que ocupa un hábitat específico, mientras que el término microbioma se refiere al conjunto completo del hábitat intestinal, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas inferiores y superiores, y virus), sus genomas, y las condiciones ambientales circundantes (21). El metagenoma se refiere al total de genes dentro de una comunidad específica de microbios. (22)

Los humanos adquirimos la microbiota al momento de nacer y su composición dependerá entre otras variables de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea). Ya desde entonces se hace una distinción entre el tipo de bacterias que predomina en el neonato. Posteriormente, la maduración microbiana se ve influenciada por el tipo de alimentación que reciben los niños, particularmente tras suspender la lactancia materna. El microbioma maduro de un adulto se adquiere alrededor de los tres años de edad y va variando durante toda la vida.(22)

Sin embargo se sabe, que la dieta es el principal modulador de la composición y diversidad del microbioma intestinal. Sus efectos se reflejan tanto en la diversidad microbiana como en la abundancia de especies específicas.

Es común que los niños con TEA presenten dietas altamente restrictivas o selectivas, lo que puede influir en su salud digestiva de diversas maneras. Las restricciones alimentarias podrían dar lugar a déficits nutricionales, intolerancias alimentarias o sensibilidades que afecten negativamente al equilibrio de la microbiota intestinal. Además, estas dietas pueden contribuir a la aparición de síntomas gastrointestinales y comportamentales, lo que resalta la importancia de considerar la nutrición como un factor clave en el manejo de los síntomas del autismo. (23)

En personas con TEA, se han identificado patrones específicos de disbiosis intestinal; un desequilibrio en la composición de su microbiota intestinal. Este fenómeno podría estar relacionado con una combinación de factores genéticos, ambientales y dietéticos. La disbiosis no solo estaría vinculada a los trastornos gastrointestinales comunes en individuos con TEA, sino también a la exacerbación de los síntomas conductuales asociados al trastorno (23).

La composición del microbioma intestinal humano está caracterizada por estar dominada por cuatro filos bacterianos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias y Proteobacterias (24) La relación de la abundancia relativa de Firmicutes/Bacteroidetes (Ratio F/B) es comúnmente utilizada para comparar distintos grupos en los estudios de microbioma. Para autismo los resultados en diferentes cohortes no son concluyentes, y algunos estudios reportan mayor proporción de Firmicutes contra Bacteroidetes (25, 26,27) , mientras que otros reportan lo contrario (28,29).

Otro estudio identificó a la bacteria *Romboutsia timonensis* perteneciente a la clase Clostridia en menor abundancia en niños con TEA con respecto a neurotípicos. (30)

Es importante mencionar que si bien se observan variaciones en la microbiota intestinal de personas con TEA, aún no hay suficiente evidencia sólida para afirmar con certeza si esas diferencias son una causa o una consecuencia de los síntomas del autismo.

El aumento en la prevalencia de TEA a nivel mundial se acompaña de un cambio en la alimentación a nivel global, caracterizado por un mayor consumo de alimentos procesados y ultraprocesados, con un incremento en la ingesta relativa de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y detrimento de omega-3, un factor que podría tener implicancias en la regulación del microbioma intestinal (23). Como se mencionó anteriormente, el microbioma intestinal es altamente sensible a las modificaciones dietéticas lo que implica que los hábitos alimentarios pueden tener un impacto profundo en su composición.

De este modo, numerosas investigaciones sugieren un posible vínculo entre el microbioma intestinal alterado y los fenotipos observados en los individuos con TEA. Un estudio reciente indica que las preferencias dietéticas de los pacientes con TEA podrían contribuir a las diferencias en su comunidad microbiana en comparación con los sujetos de control (30).

No es sorprendente, por lo tanto, que a nivel global se estén utilizando modificaciones del microbioma como tratamientos clínicos (11).

Intervenciones Basadas en el Microbioma

El concepto de modificar el microbioma intestinal para tratar los síntomas del TEA ha generado un interés considerable en las últimas décadas (31).

En particular en el autismo, estos incluyen la ingesta de pro y prebióticos, metabolitos diseñados para mitigar componentes tóxicos del metabolismo bacteriano, así como dietas especiales dependiendo del cuadro clínico y trasplante de materia fecal (32). Estos tratamientos, aunque prometedores, están recién comenzando a ser implementados, y aún se requiere mayor evidencia para establecer relaciones causales definitivas y evaluar la efectividad terapéutica de estas intervenciones.

Los **probióticos** son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, tienen efectos beneficiosos sobre la salud intestinal. Los **prebióticos**, son fibras alimentarias que favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino, los cuales se

han investigado por su capacidad para modificar el microbioma. (22).

El **trasplante de microbiota fecal (TMF)** es una intervención más invasiva en la que se trasplanta microbiota de un donante saludable a la persona afectada. Un estudio clínico a pequeña escala informó que los pacientes con TEA experimentaron beneficios a largo plazo a través de un trasplante de microbiota fecal. (14). Este procedimiento alivió los síntomas relacionados con el TEA en los pacientes, lo que sugiere una relación causal entre la microbiota y los síntomas del TEA. (33)

La caracterización fenotípica y la descripción clínica de los niños con Trastorno del Espectro Autista como elemento fundamental para el estudio de la relación entre la microbiota intestinal y dicho trastorno.

El TEA muestra una notable heterogeneidad en la sintomatología, la presentación clínica, la gravedad y la presencia de comorbilidades. Esta variabilidad dificulta la identificación de patrones homogéneos en la relación entre el microbioma intestinal y el trastorno. En este sentido, la caracterización clínica detallada de los niños con TEA permite estratificarlos en función de sus síntomas y necesidades particulares, lo que facilita el establecimiento de correlaciones más precisas entre los perfiles microbianos y las manifestaciones del TEA.

Una adecuada caracterización clínica permitirá establecer asociaciones más precisas y significativas entre los perfiles microbianos y las manifestaciones del TEA, contribuyendo así a una mejor comprensión de su fisiopatología.

Se ha documentado ampliamente la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales en niños con TEA, lo que sugiere una posible vinculación entre estas manifestaciones y alteraciones en la microbiota intestinal. En este contexto, una descripción clínica rigurosa posibilita el análisis de si ciertas alteraciones en la microbiota están específicamente asociadas con síntomas gastrointestinales en subgrupos de niños con TEA, proporcionando información clave para la investigación y el desarrollo de posibles intervenciones terapéuticas.

Es importante considerar que múltiples factores pueden influir en la composición de la microbiota intestinal, debiendo contemplar el lugar geográfico, la cultura de la región, así como la dieta, el estilo de vida y el uso de tratamientos farmacológicos. En la actualidad, los estudios de la relación del microbioma y la salud están ampliamente sesgados en países desarrollados (9). Por esta razón, la evaluación clínica de los participantes debe incluir un análisis detallado de dichas variables, con el objetivo de minimizar posibles sesgos y garantizar la validez de los hallazgos obtenidos.

Países como Uruguay están pobremente representados en las bases de datos públicas ya que estas sesgan los descubrimientos a los países desarrollados donde se han realizado las distintas investigaciones. Este problema se agrava en familias pertenecientes a minorías no representadas, quienes enfrentan una brecha considerable en cuanto al tiempo de diagnóstico, el acceso a tratamiento y la participación en estudios de investigación.

Por este motivo se desprende la importancia de realizar investigaciones a nivel local, considerando que los resultados que se obtengan de la población uruguaya podrán ser utilizados a futuro así como compararlos con otras cohortes, buscando la detección de patrones distintivos en nuestra región que puedan generar beneficios tanto para el tratamiento como para la comprensión de esta condición en nuestro país, contribuyendo al bienestar de las personas con TEA del Uruguay.

Estas evidencias no solo abren nuevas perspectivas para el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del TEA, sino que también plantean oportunidades para desarrollar estrategias terapéuticas más personalizadas y eficaces. Si bien hasta la actualidad no existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible para el TEA, la identificación temprana del trastorno ha demostrado llevar a mejores resultados sociales y de comportamiento de estos niños.

OBJETIVOS:

Objetivo general

Analizar las variables clínicas de niños uruguayos con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista y sus hermanos neurotípicos, considerando su asociación con síntomas gastrointestinales, tomando en cuenta variables nutricionales así como características de su microbiota intestinal.

Objetivos específicos:

1. Analizar fenotipos clínicos de niños con diagnóstico de TEA, abordando aspectos demográficos, antecedentes pre, peri y postnatales, antecedentes familiares, datos relacionados con el diagnóstico, características clínicas y perfil evolutivo.
2. Realizar un análisis estadístico pareado para comparar a los niños con TEA y sus hermanos neurotípicos.
3. Explorar posibles asociaciones clínicas vinculadas a variables biológicas que puedan resultar útiles para la identificación posterior de biomarcadores que contribuyan con diagnósticos tempranos.
4. Estudiar el microbioma intestinal de todos los participantes, analizar si existen diferencias significativas en ambas poblaciones. Buscar correlaciones de coexistencia y covariación en abundancia y composición entre las distintas comunidades de microorganismos y su correlación con los datos del estado nutricional y la evaluación clínica.
5. Reflexionar sobre el rol del psiquiatra pediátrico como integrante del equipo de investigación básico-clínico e interdisciplinario, aportando desde el campo de la

epidemiología clínica en nuestra disciplina.

6. Brindar a las familias participantes, a los profesionales de la salud y a la población general, resultados globales de la investigación con evidencia científica a nivel nacional, para contribuir en la evaluación crítica de la información disponible así como una mejor selección de abordajes terapéuticos para niños con TEA.

METODOLOGÍA:

Diseño de estudio:

Estudio observacional, transversal y analítico, de casos y controles (42).

Participantes:

Se reclutaron 100 niños:

- Una muestra clínica de 50 niños con diagnóstico de TEA. **(nTEA)**
- Una muestra no clínica de 50 hermanos convivientes sin diagnóstico de autismo. **(nNT)**

Ambos grupos comprendidos entre 4 y 10 años de edad.

La selección de la muestra fue por conveniencia. Desde la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica se estableció comunicación telefónica con las familias de los niños vinculados a la Unidad TEA del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Posteriormente se amplió el reclutamiento con pacientes procedentes de otros efectores de salud y a través de redes sociales. Con la información recabada, se conformó una base de datos con los niños que cumplían los criterios propuestos.

Se eligieron hermanos convivientes dentro de la misma franja etaria con el objetivo de minimizar las diferencias en factores genéticos y ambientales, ofreciendo un grupo de control más homogéneo, lo que facilita la comparación de los resultados observados en los niños con TEA y sus hermanos neurotípicos.

Criterios de exclusión:

- Niños fuera de esa franja etaria.
- Hermanos no convivientes.
- Hermanos por línea exclusivamente materna o paterna
- Familias que no firmaron el consentimiento informado.

Procedimiento:

1. Conformación del equipo interdisciplinario

Establecimiento de acuerdos para la investigación.

Previo al inicio de la investigación, se llevaron a cabo entrevistas virtuales de coordinación con los distintos integrantes de las disciplinas básicas y clínicas. Se establecieron acuerdos en base a los objetivos del proyecto y se distribuyeron tareas. Posteriormente se establecieron reuniones interdisciplinarias y de coordinación periódicas con el fin de evaluar los avances alcanzados y planificar las etapas subsiguientes.

2. Recursos para el reclutamiento de familias

- Coordinación con referentes de servicios de salud especializados en autismo.
- Contacto con grupos de movimientos asociativos de padres de niños con autismo.
- Comunicación telefónica con todas las familias potencialmente candidatas a participar del proyecto.
- Se conformó una base de datos compartida por los equipos de trabajo involucrados (Nutrición, Gastroenterología, Instituto Pasteur y Psiquiatría Pediátrica), la cual permitió llevar adelante los distintos pasos del proyecto.
- Se diseñó un folleto y un video explicativo que se difundieron a través de las redes sociales y en grupos de interés.

3. Proceso de recolección de datos

- A las familias que mostraron interés en participar se les explicó detalladamente en forma telefónica la naturaleza, los objetivos y la metodología del proyecto. Se les leyó la nota de información y el consentimiento informado. Aquellas que consintieron en participar firmaron dicho consentimiento. (Anexo 1).
- En el componente clínico de psiquiatría pediátrica se realizó una entrevista exhaustiva con un referente familiar de cada niño, la cual se realizó de manera presencial o virtual, dependiendo de la disponibilidad de cada familia. Se completó un formulario con

variables demográficas, antecedentes pre, peri y postnatales, personales y familiares, así como información sobre el desarrollo, sintomatología nuclear del autismo, diagnóstico y tratamientos de los niños. Los datos fueron ingresados en formularios de Google previamente elaborados (Garrido, 2010). El mismo consta de variables demográficas, antecedentes pre, peri y postnatales, antecedentes personales y familiares, así como información sobre el desarrollo, diagnóstico y tratamientos de los niños con diagnóstico de autismo. Anexo 2.

- Una vez completadas las 50 entrevistas, 5 familias se retiraron del proyecto, por lo que realizamos 5 entrevistas adicionales, completando un N total de 55 entrevistas realizadas.
- Sobre el grupo control de hermanos neurotípicos (nNT), se recogieron datos sobre variables demográficas, pre y perinatales.

4. Entrega de KITS.

- Desde la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica, al momento de la primera entrevista con las familias se realizó la entrega de kits de recolección, cada uno identificado con un número de registro para el niño con TEA y otro para su hermano neurotípico.
- Los kits incluían:
 - Folleto informando las condiciones de recolección de muestras, el almacenamiento adecuado, así como la importancia de su envío dentro de las 24 horas siguientes.
 - Tubo para la recolección de materia fecal.
 - Material recreativo para facilitar la inclusión de los niños en el estudio de investigación.

5. Recolección de la materia fecal.

- Se recibieron las muestras en el CHPR y posteriormente fueron enviadas al Instituto Pasteur para ser procesadas mediante tecnologías de secuenciación metagenómica. Las muestras fueron preservadas en 5 tubos Eppendorf estériles, almacenadas a -80°C inmediatamente después de su preparación para preservar la integridad del ADN. Se conservaron muestras adicionales como respaldo en caso de problemas durante el procesamiento o análisis.

6. Instrumentos.

- **Para extracción y secuenciación de ADN se utilizó:**

AllPrep PowerViral DNA/RNA Kit.

Qubit ssDNA Assay Kit.

GridION Flongle Flow Cell R9.

- **Procesamiento estadístico datos nutricionales:**

Software Jamovi Project; se evaluó distribución normal con la prueba Shapiro-Wilk ($p < 0,05$), y se indagaron diferencias en la ingesta con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney ($p < 0,05$).

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (SAYCARE) adaptado a la población de estudio.

7. Análisis estadístico

Programa RStudio junto a la versión del lenguaje R 4.4.2

Algunas variables fueron tratadas como continuas y otras como variables discretas en dos formas:

- Presencia o ausencia.
- Niveles dentro de cada variable.

Para buscar la asociación entre dos variables utilizamos Kendall's Tau Test.

Para cada variable se evaluaron posibles diferencias entre los grupos (nTEA y nNT). Para ello, se compararon las sumas de rangos de los valores en cada grupo mediante una prueba no paramétrica (test de Wilcoxon). Esta prueba se emplea debido a que no se asume una distribución normal de los datos.

Consideraciones éticas

El proyecto fue registrado en el Ministerio de Salud Pública, cuenta con el aval de la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica, así como con el aval de la Dirección Pediátrica del CHPR y el Consentimiento Informado firmado por cada una de las familias participantes. El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Centro Hospitalario Pereira Rossell. El proyecto fue financiado por la ANII FSS_x_2022_1_172974.

RESULTADOS:

Se incluyeron 110 niños entre 4 y 10 años de edad.

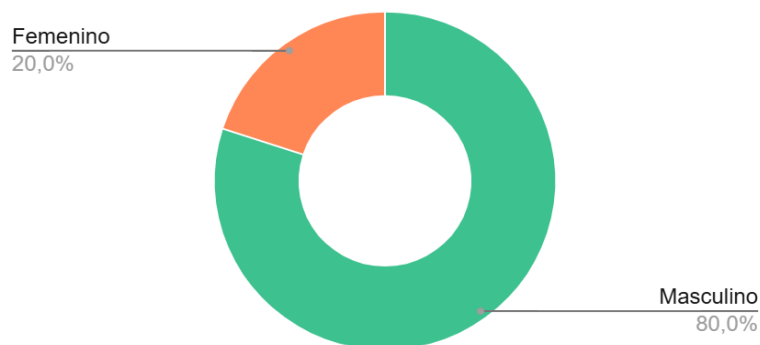
55 con diagnóstico de trastorno del espectro autista (nTEA) y 55 hermanos convivientes sin dicho diagnóstico (nNT).

Datos demográficos:

Sexo

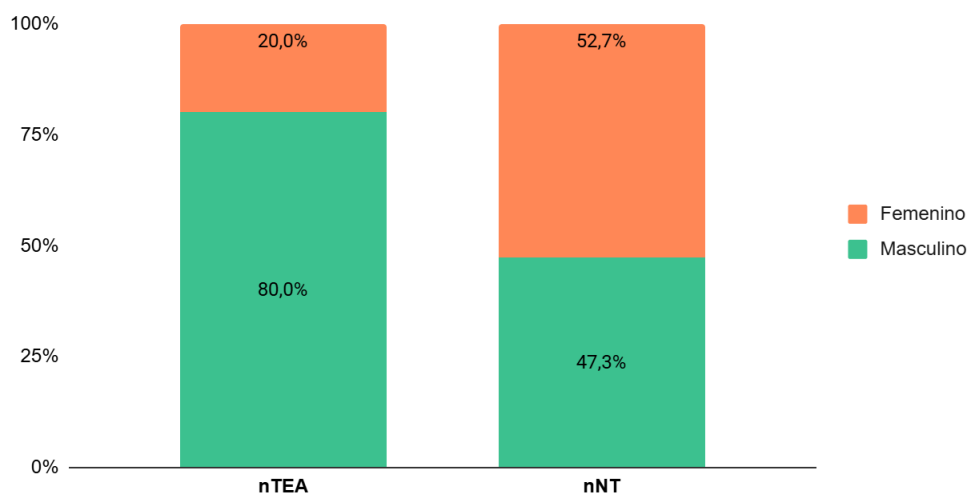
En cuanto a la distribución de la población con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (nTEA) según el sexo, se observa una prevalencia significativamente mayor en individuos de sexo masculino en comparación con el sexo femenino, representando el 80 % y el 20 %, respectivamente.

Frecuencia en función del sexo - nTEA



Al comparar estos datos con la población de hermanos neurotípicos (nNT), se observa que la distribución según el sexo es más equitativa. En este grupo, los hermanos de sexo masculino representan el 47,3 %, mientras que las hermanas corresponden al 52,7 %.

Comparación de frecuencia en función del sexo nNT y nTEA



Características del núcleo familiar:

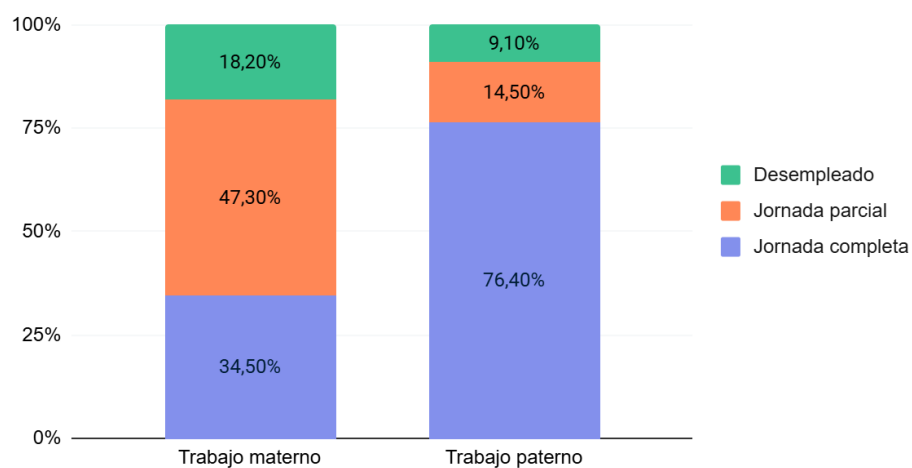
En cuanto a la distribución de los casos según su procedencia dentro del país, es relevante destacar que este dato no debe considerarse representativo, dado que la muestra fue seleccionada por conveniencia.

Los resultados muestran que el 47,3 % de las familias pertenecen a Montevideo, mientras que el 52,7 % provienen del interior del país. En total, participaron 29 familias del interior, distribuidas de la siguiente manera: 14 de Canelones, 5 de Maldonado, 2 de San José, 2 de Colonia, 2 de Salto, 1 de Flores, 1 de Florida, 1 de Durazno y 1 de Tacuarembó.

En las entrevistas realizadas con las familias, en el 91% de los casos se contó con la participación de la madre del niño. En el 7% se contó con la participación de ambos progenitores, y en 2% de los casos se entrevistó al padre.

Sobre las actividades laborales de cada miembro de la familia, en la gráfica a continuación se puede observar la disparidad existente entre las jornadas laborales maternas y paternas. Mientras que solo el 34,5% de las madres accede a un trabajo a jornada completa, en el caso de los padres este porcentaje asciende al 76,4% de la muestra.

Jornadas de trabajo parental



Factores pre, peri y postnatales:

De los embarazos de niños con diagnóstico de TEA, se registraron 60% de embarazos complicados. Por otra parte, 12 fueron producto de embarazo gemelar, es decir, embarazo de alto riesgo obstétrico.

Las **complicaciones prenatales** registradas con mayor frecuencia fueron: amenaza de parto pretérmino (APP), Diabetes (Tipo I, tipo II y DM Gestacional), estados hipertensivos del embarazo, alteraciones hematológicas y estrés materno que considera la exposición a sucesos vitales estresantes.

Complicaciones prenatales	Frecuencia	Embarazos nTEA con complicaciones	Porcentaje
APP	22	33	39,4%
Diabetes (Tipo I, tipo II, Gestacional)	7	33	12,5%
Estrés materno	6	33	10,7%
Estados hipertensivos del embarazo	5	33	8,9%
Alteraciones hematológicas	5	33	8,9%

En relación con la edad materna y paterna, al comparar las edades en el grupo de niños con TEA y en el grupo de sus hermanos neurotípicos, se observa que ambas muestras presentan una media de edad materna de 30 años y una media de edad paterna de 32 años. Este hallazgo sugiere una distribución similar en las edades de los padres en ambos grupos.

Del total de los embarazos de niños con TEA, se reporta que en 11 casos, las madres recibieron tratamiento antibiótico, correspondiendo a un 20% del total.

En cuanto a los factores y complicaciones perinatales, destacamos que el 67,3% de los embarazos culminaron con cesárea, mientras que el 32,7% restante fue por parto vaginal.

Las **complicaciones perinatales** registradas fueron: parto prematuro en un 21,8%, hipoxia en un 9,1% y bajo peso al nacer en un 5,5% de los casos (BPN).

Complicaciones perinatales	Frecuencia	Porcentaje
Prematuro	12	21,8%
Hipoxia (CTI)	5	9,1%
BPN	3	5,5%

En relación a las **complicaciones postnatales**, se registraron infecciones respiratorias que requirieron internación en el 56,4% de los casos

Complicaciones postnatales	Frecuencia	Porcentaje
Infecciones respiratorias - internación	31	56,40%

→ **Severidad funcional:**

Para realizar la clasificación de severidad de cada uno de los niños con diagnóstico de TEA, tuvimos en cuenta tres categorías:

- Alteraciones en la comunicación e interacción social
- Comportamientos, intereses y actividades restrictivos y repetitivos
- Conductas de autonomía adquiridas para la edad de desarrollo

Utilizamos una escala de Likert de tres puntos asignando 1, 2 o 3 a la afectación leve, moderada o severa respectivamente.

En función de eso clasificamos:

3-5 puntos: severidad funcional leve

6-7 puntos: severidad funcional moderada

8-10: severidad funcional severa.

En el caso de nuestra muestra obtuvimos un 15% correspondiente a TEA leve, un 58% a TEA moderado, y un 27% a TEA severo.

Severidad funcional TEA	Frecuencia	Porcentaje
Leve	8	15%
Moderado	32	58%
Severo	15	27%

Datos comparativos nTEA y nNT:

Como mencionamos anteriormente, obtuvimos datos del nacimiento y las medidas antropométricas de 38 hermanos sin diagnóstico de TEA. En las 17 familias restantes, no se logró acceder a los datos del hermano neurotípico.

El porcentaje correspondiente a la forma de finalización del embarazo fue similar en ambos grupos, con un 65,8% de cesáreas en el grupo nTEA y un 68,4% en el grupo de hermanos nNT.

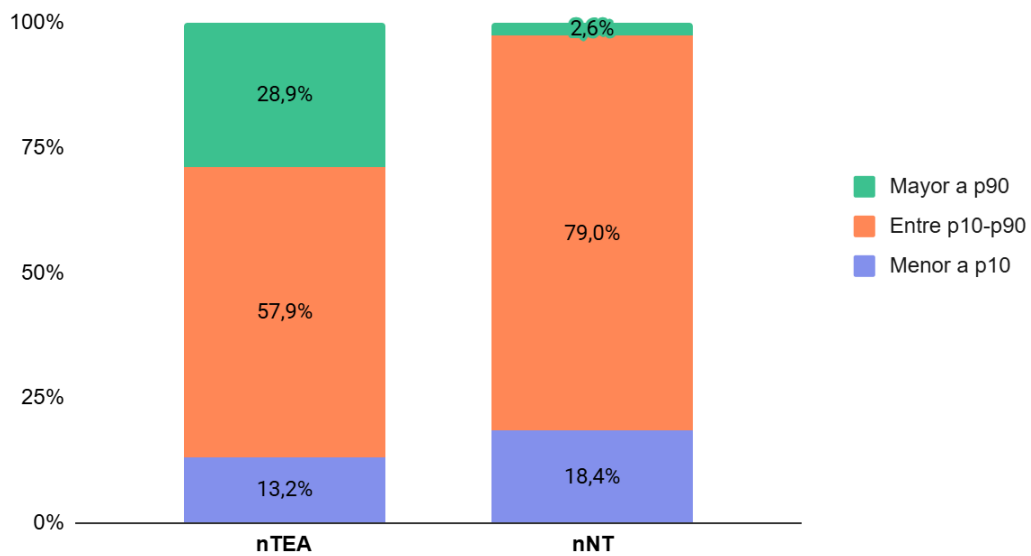
nTEA		
EG	n=38	Porcentaje
Término maduro	11	29,0%
Término inmaduro	16	42,1%
Pretérmino tardío	8	21,0%
Pretérmino moderado	1	2,6%
Pretérmino severo	2	5,3%
nNT		
EG	n=38	Porcentaje
Término maduro	19	50,0%
Término inmaduro	10	26,3%
Pretérmino tardío	5	13,2%
Pretérmino moderado	1	2,6%
Pretérmino severo	3	7,9%

Clasificamos la edad gestacional de los recién nacidos en: término maduro entre las 39 y 41 semanas y 6 días; término inmaduro entre 37 y 38 semanas y 6 días; pretérmino tardío entre 34 y 36 semanas y 6 días; pretérmino moderado a 33 semanas; y pretérmino severo a 31 semanas (36). En cuanto a las edades gestacionales (EG) al nacer, no se observaron diferencias significativas, con un 28,9% de nacimientos prematuros en el grupo de niños con TEA (nTEA) y un 23,7% en el grupo de hermanos neurotípicos (nNT).

Para los datos antropométricos, utilizamos las tablas Modificada de Usher y Mc Lean (36) de crecimiento intrauterino a nivel del peso, talla, perímetro craneano (PC) en cm y los percentiles en relación a la edad gestacional. En relación al peso y la talla, no se observaron diferencias en ambos grupos (Kendall Test no significativo $P > 0,05$). Sin embargo se observa una diferencia significativa en referencia al perímetro cefálico, destacando que un 28,9% de los niños con diagnóstico de autismo se encontraba por encima del percentil 90, mientras que sólo lo hacía el 2,6% de sus hermanos neurotípicos nNT. (P -valor = 0.015).

	nTEA			nNT		
PESO	AEG	28	73,7%	AEG	31	81,6%
	GEG	8	21,0%	GEG	3	7,9%
	PEG	2	5,3%	PEG	4	10,5%
TALLA	p10-p90	26	68,4%	p10-p90	24	63,1%
	menor a p10	9	23,7%	menor a p10	12	31,6%
	mayor a p90	3	7,9%	mayor a p90	2	5,3%
PC	p10-p90	22	57,9%	p10-p90	30	79,0%
	menor a p10	5	13,2%	menor a p10	7	18,4%
	mayor a p90	11	28,9%	mayor a p90	1	2,6%

Perímetro cefálico nTEA - nNT



Perímetro cefálico en niños con TEA

Considerando el total de los niños del grupo nTEA que corresponde a 55 niños, observamos que el 34,5% de los niños presentó un perímetro cefálico por encima del percentil 90, que corresponde a 19 niños. En base a estos datos analizamos la posible asociación con:

- **Perímetro cefálico - Retraso en la adquisición del lenguaje**

PC percentil	Frecuencia	Retraso adquisición lenguaje
p10-p90	30	53,3%
p90	19	42,1%

- **Perímetro cefálico - Regresión Autística**

PC percentil	Frecuencia	Regresión autística
p10-p90	30	66%
p90	19	63%

- **Perímetro cefálico - Alteraciones en la comunicación e interacción social**

PC percentil	Frecuencia	Alteraciones en la interacción social		
		Leve	Moderado	Severo
p10-p90	30	6,7%	63,3%	30%
p90	19	31,6%	63,2%	5,2%

- **Perímetro cefálico - Comportamientos, intereses, actividades restrictivos y repetitivos**

PC percentil	Frecuencia	Comportamientos, intereses, actividades restrictivos y repetitivos		
		Leve	Moderado	Severo
p10-p90	30	43,3%	36,6%	30%
p90	19	31,6%	21,1%	47,4%

- **Perímetro cefálico - Severidad funcional TEA**

PC percentil	Frecuencia	SEVERIDAD FUNCIONAL TEA		
		Leve	Moderado	Severo
p10-p90	30	20%	47%	33%
p90	19	21,1%	42,1%	37%

Características del diagnóstico del grupo nTEA:

→ Primeras preocupaciones y diagnóstico:

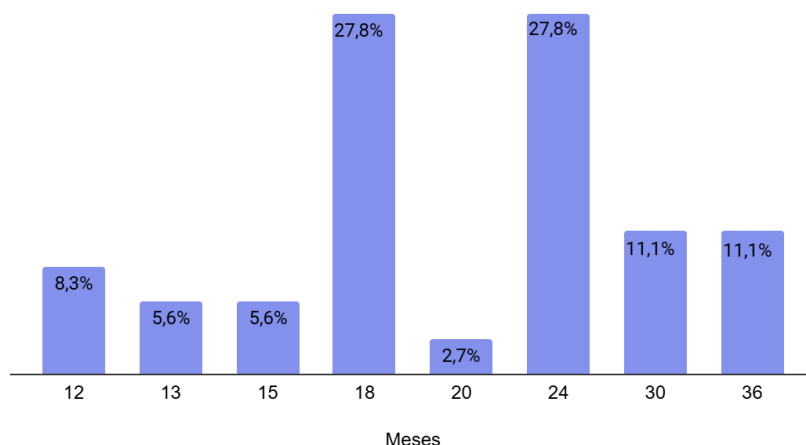
En el total de los niños con TEA, las primeras preocupaciones se dieron antes de los 36 meses, sin embargo, el diagnóstico de trastorno del espectro autista previo de esta edad solo se produjo en el 61,8% de los casos. Estos resultados evidencian una brecha entre la aparición de las primeras preocupaciones, que ocurrió a una media de edad de 19 meses, y el diagnóstico que se realizó a una edad media de 39 meses.

Edad primeras preocupaciones	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual 12 meses	16	29,1%
Entre 13 y 24 meses	33	60,1%
Entre 25 y 36 meses	6	10,8%
Edad diagnóstico TEA	Frecuencia	Porcentaje
Antes de los 36 meses	34	61,8%
Luego de los 36 meses	21	38,2%

→ Regresión autística:

El 65% de los niños con diagnóstico de TEA presentaron una regresión, es decir, una pérdida de habilidades previamente adquiridas identificando dos momentos críticos en los que esto ocurre: 18 y 24 meses.

Regresión autística nTEA

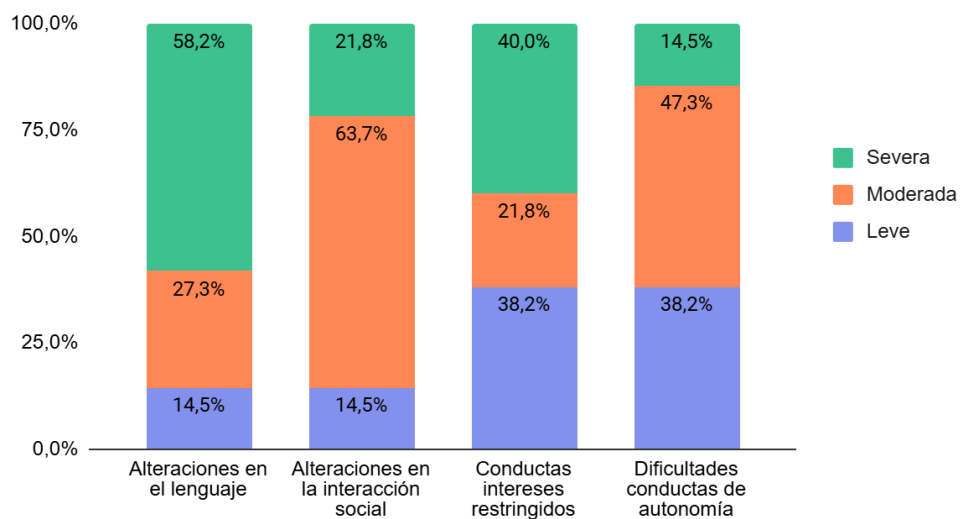


Características del desarrollo del grupo nTEA:

En cuanto al desarrollo y la adquisición de pautas neuromadurativas, observamos que del total de la muestra nTEA, el 80% adquirió la marcha dentro de los límites de la normalidad y en relación al desarrollo del lenguaje el 52,7% adquirió las primeras palabras dentro de lo esperado para su edad.

Al valorar las alteraciones en el lenguaje, en la interacción social, en las conductas e intereses restringidos, así como las dificultades en las conductas de autonomía, se observó que las mayores dificultades se centraron en el área del lenguaje, donde el 58,2% de los casos presentaron alteraciones severas. En la siguiente gráfica se observan los resultados obtenidos en las distintas áreas.

Desarrollo nTEA



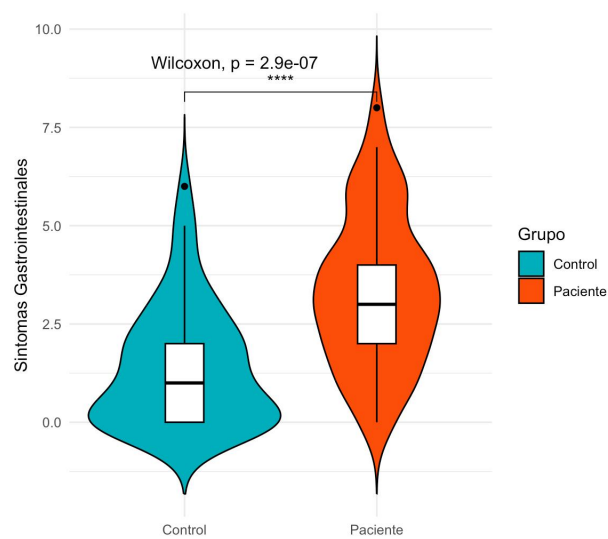
Particularidades en el procesamiento sensorial:

En este punto consideramos los siete sistemas sensoriales (dolor, táctil, olfativo, visual, auditivo, propioceptivo, vestibular). El 100% de los niños con TEA manifestaron alguna particularidad en la sensorialidad, con una media de 4 sistemas sensoriales afectados por niño.

Particularidades en la sensorialidad	Frecuencia	Porcentaje
Dolor	45	19,3%
Táctil	43	18,3%
Vestibular	35	15,0%
Visual	33	14,1%
Auditivo	32	14,0%
Propioceptivo	29	12,3%
Olfativo	16	7,0%

Síntomas gastrointestinales

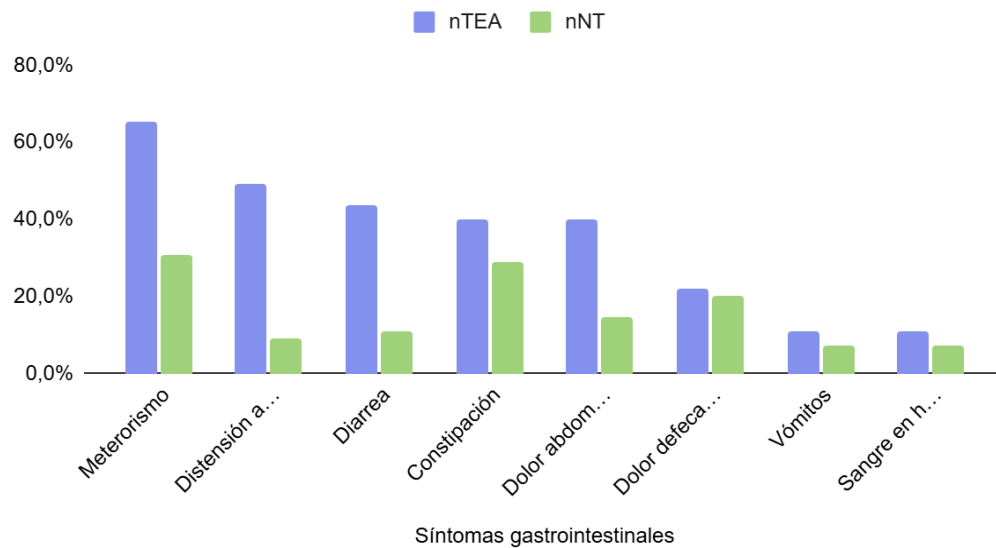
En el grupo de niños con diagnóstico de TEA, el 94,3 % presentó al menos un síntoma gastrointestinal, mientras que en el grupo sin diagnóstico de TEA, esta proporción fue del 60,3 %



El promedio de síntomas gastrointestinales por niño fue de 3,5 en el grupo nTEA y de 2,3 en el grupo nNT.

Síntomas gastrointestinales	nTEA	nNT
Meteorismo	65,4%	30,9%
Distensión abdominal	49,0%	9,0%
Diarrea	43,6%	10,9%
Constipación	40,0%	29,0%
Dolor abdominal	40,0%	14,5%
Dolor defecatorio	21,8%	20,0%
Vómitos	10,9%	7,2%
Sangre en heces	10,9%	7,2%
Sangre en vómitos	0,0%	0,0%

Frecuencia síntomas gastrointestinales



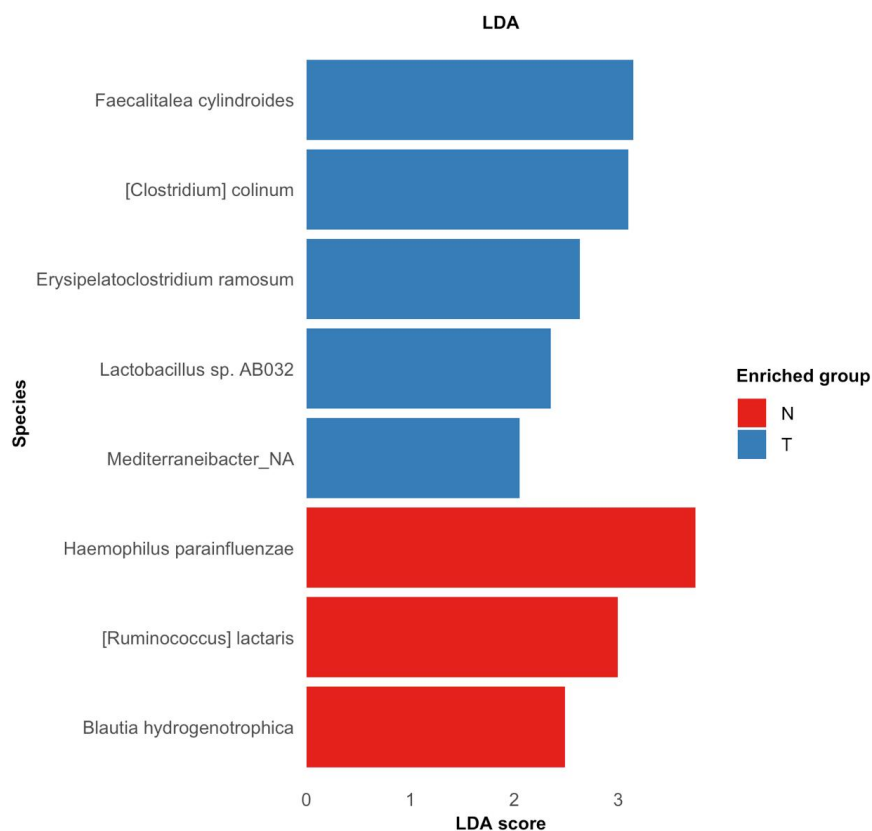
Microbiota intestinal:

Relación Firmicutes/Bacteroidetes

Se intentó calcular el Ratio F/B de ambos grupos (nTEA y nNT) pero debido a cuestiones técnicas no se pudieron detectar Bacteroidetes en la muestra por lo cual no fue posible obtener dicho dato.

Perfil bacteriano de la comunidad intestinal:

Se utilizó LEfSe (Linear discriminant analysis Effect Size) para encontrar biomarcadores diferenciales entre los grupos (nTEA/ nNT). Dicha técnica, se basa en encontrar microorganismos con abundancia diferencial (diferencia significativa) entre los grupos mediante el método LDA (linear Discriminant Analysis) considerando aquellos LDA score relevant (>3).



La presente gráfica representa un **análisis de LDA**.

Eje Y (Species): Muestra especies bacterianas diferenciadas.

Eje X (LDA score): Mide la magnitud del efecto discriminante de cada especie entre los grupos comparados. (Cuanto mayor es el LDA score, más relevante es la especie para diferenciar entre los grupos).

Grupos comparados **N= nNT** / **T= nTEA**.

Interpretación de resultados:

- **nNT:** Tiene 3 especies significativamente enriquecidas:
 - *Haemophilus parainfluenzae* (mayor LDA score del grupo).
 - *[Ruminococcus] lactaris*.
 - *Blautia hydrogenotrophica*.

- **nTEA:** Tiene 5 especies significativamente enriquecidas:
 - *Faecalitalea cylindroides*
 - *[Clostridium] colinum*
 - *Erysipelatoclostridium ramosum*
 - *Lactobacillus sp. AB032*
 - *Mediterraneibacter_NA*

Nutrición

El equipo de la Escuela de Nutrición recopiló información sobre frecuencia y porción de diferentes alimentos y bebidas para estimar la ingesta diaria y el cumplimiento de las recomendaciones acorde a la edad y sexo.

Hasta el momento se procesaron una muestra de 20 niños con TEA (nTEA) y 20 niños sin diagnóstico (nNT).

En relación a la ingesta de alimentos, se observó que el grupo nNT consume más leche ($p=0,003$), yogurt azucarado y galletas dulces con relleno ($p=0,049$) que aquellos que presentaban TEA. No se obtuvo una diferencia significativa en otros alimentos como pescado, vegetales, legumbres y cereales totales.

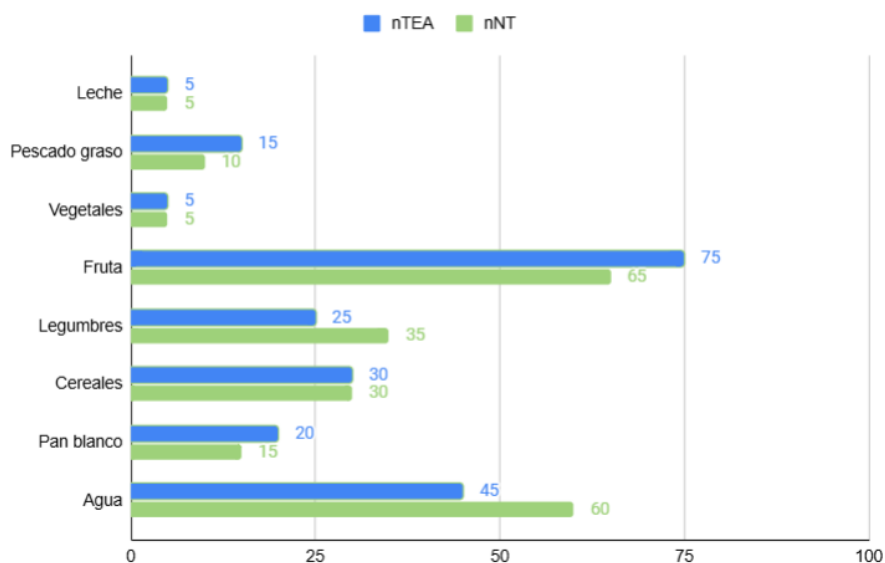
RESULTADOS:

Tabla 1. Ingesta de alimentos y bebidas de niños con trastorno del espectro autista y desarrollo típico.

Alimentos y bebidas	Desarrollo típico (n=20)	Trastorno del espectro autista (n=20)	Valor p
Leche (ml/día)	313,36 ± 312,16	80,44 ± 178,27	0,003*
Yogur de frutas con azúcar (ml/día)	52,33 ± 110,63	26,55 ± 110,63	0,024*
Galletas dulces con relleno (gr/día)	27,11± 35,72	10,74 ± 14,66	0,049*

En cuanto al cumplimiento de las recomendaciones de ingesta de alimentos y bebidas, tanto los niños con TEA como los nNT evidenciaron un bajo cumplimiento de las mismas. A pesar de ello, se observó que los niños con TEA adhirieron más a las recomendaciones de frutas, pescado graso y pan blanco, y menos a las recomendaciones de legumbres y agua en comparación con sus pares de nNT.

Cumplimiento de las recomendaciones de ingesta de alimentos y bebidas según el neurodesarrollo



Son muy pocos los participantes que cumplieron con cuatro o más de las recomendaciones de ingesta para alimentos y bebidas establecidas para su sexo y edad.

Tabla 2. Cumplimiento de las ocho recomendaciones de ingesta de alimentos y bebidas.

Cumplimiento de las recomendaciones de ingesta de alimentos y bebidas	Desarrollo típico (n=20)	Trastorno del espectro autista (n=20)
Cumple con menos de 4 recomendaciones	85 %	80 %
Cumple con 4 recomendaciones o más	15 %	20 %

Divulgación de los conocimientos adquiridos:

A lo largo del desarrollo del proyecto, se planearon diversos talleres de divulgación, por parte de todo el equipo interdisciplinario que participó en la investigación. En los mismos se procuraron modalidades y estilos de comunicación accesibles para aquellos que no poseen conocimientos previos sobre la temática específica. El objetivo fue fomentar el diálogo con distintos sectores sociales y contribuir a los procesos de democratización y apropiación social del conocimiento.

El primer taller dirigido a las familias, se llevó a cabo en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, en la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica. Se realizó en modalidad híbrida (presencial y virtual), buscando la mayor participación posible. En esta instancia, se expusieron los objetivos, la fundamentación y los criterios de selección de la muestra del proyecto.

Al momento, quedan pendientes un segundo taller dirigido a las familias, con el propósito de presentar los hallazgos obtenidos a lo largo del proyecto, resultados globales, y su relevancia para el abordaje de los niños con TEA, así como una tercera instancia orientada al equipo médico y a otros profesionales de la salud, buscando generar un espacio para el intercambio de conocimientos y el debate sobre las implicaciones de los hallazgos.

Después de completar la recolección y el procesamiento de las primeras 53 muestras, el equipo del Instituto Pasteur elaboró informes individuales de cada uno de los niños detallando el perfil bacteriano de la comunidad intestinal a nivel de género y diversidad microbiana. Además, se especificaba una tabla con la abundancia relativa de las especies más predominantes y la relación Firmicutes/Bacteroidetes.

Desde el equipo de psiquiatría pediátrica nos encargamos de enviar via whatsapp dicho informe a cada familia correspondiente. Se proporcionó un correo electrónico de contacto para que las familias pudieran comunicarse con el equipo técnico del Instituto Pasteur en caso de dudas o consultas sobre los informes enviados.

Destacamos que dichos informes fueron resultados preliminares, ya que al momento del envío no se contaba con el análisis exhaustivo de cada una de las muestras.

Adicionalmente, la Unidad de Prensa y Difusión del Instituto Pasteur se encargó de la difusión del proyecto así como de los resultados en los distintos medios de comunicación nacionales y redes sociales. Este esfuerzo de divulgación permitió garantizar un amplio alcance de los resultados del proyecto al público en general, facilitando la comprensión de los mismos y promoviendo su impacto en la sociedad.

DISCUSIÓN

Al comparar los hallazgos de nuestro trabajo con la bibliografía reportada, encontramos:

En relación a las **características demográficas**:

En cuanto a la distribución de la población con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista según el **sexo**, la literatura especializada estima una proporción aproximada de 4:1 entre niños y niñas diagnosticados con TEA (34), lo cual coincide con los hallazgos de nuestro trabajo. Al comparar estos datos con la población de hermanos neurotípicos, se observa una distribución más equitativa, el sexo masculino representa el 47,3 %, mientras que el sexo femenino corresponde al 52,7 %.

En cuanto a la distribución de los casos según su procedencia dentro del país, es relevante destacar que este dato no debe considerarse representativo, dado que la muestra fue seleccionada por conveniencia.

Características del núcleo familiar

El análisis de las jornadas laborales de los padres y las madres en familias con niños diagnosticados con TEA resulta relevante, ya que muchas veces acceden a múltiples intervenciones terapéuticas las cuales requieren una considerable inversión de tiempo y una planificación familiar estructurada. En este contexto, nos planteamos la interrogante de si la mayor proporción de padres que trabajan a jornada completa observada en nuestro estudio (76,4 %) en comparación con las madres (34,5 %) podría explicar el hecho de que sean estas últimas quienes asuman un rol más activo en los cuidados diarios.

Esto coincide con que en el 98% de las entrevistas contamos con la participación de las madres y en el 9% de los casos el padre estuvo presente.

La revisión bibliográfica sugiere que, si bien ambos progenitores desempeñan un papel clave en la crianza de un niño con TEA, las madres suelen asumir una participación más directa en el cuidado cotidiano. En contraste, los padres tienden a desempeñar un rol más estructural y de

apoyo dentro del núcleo familiar. Esta distribución de funciones podría estar influenciada por factores socioculturales y económicos, así como por la disponibilidad de tiempo derivada de las responsabilidades laborales de cada progenitor.

Es importante considerar que esta dinámica no es uniforme en todas las familias y que diversos factores pueden intervenir en la distribución de los roles parentales. Futuros estudios podrían profundizar en el impacto de la organización laboral de los padres y madres en la calidad de vida del niño con TEA y en la carga emocional y física que asumen los cuidadores principales.(43)

Factores pre, peri y postnatales:

Como se ha señalado previamente, los factores ambientales desempeñan un papel significativo en la etiología del Trastorno del Espectro Autista, actuando como moduladores de la expresión genética. Diversos estudios han demostrado que la interacción entre predisposición genética y factores ambientales puede influir en el desarrollo del TEA, sugiriendo un modelo multifactorial en su origen. (1).

En nuestra investigación, observamos que de los 55 niños diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista, 12 fueron producto de un embarazo múltiple, lo que representa el 21,8% de la muestra. Este hallazgo es particularmente relevante al compararlo con los datos nacionales, donde en Uruguay, durante el año 2023, se registraron 897 nacimientos múltiples, lo que constituye aproximadamente el 2,8% del total de nacimientos (31.385) según el Ministerio de Salud Pública.(35).

El 67,3% de dichos embarazos culminaron con cesárea, mientras que el 32,7% restante fue por parto vaginal. Según los datos del Ministerio de Salud Pública, en Uruguay, durante el año 2023, se registraron 15.697 cesáreas, lo que representa el 50% del total de 31.385 nacimientos. (35).

Al analizar la vía de finalización del embarazo en niños neurotípicos, se observó una tendencia similar, con un 68,4% de cesáreas y un 31,6% de partos vaginales.

En Uruguay, los datos más recientes (MSP) indican que en 2023 se registraron 15.335 embarazos con una o más complicaciones correspondiendo al 52,1%. Dentro de estos, el 33,4% correspondían a diabetes, 28,9% a estados hipertensivos del embarazo y un 7,7% a amenazas de parto pretérmino. (35).

Si revisamos los datos de nuestro estudio, el 60% de los embarazos de niños con TEA tuvieron una o más complicaciones (N=33).

Dentro de estas, la complicación que se presenta con mayor frecuencia fue la amenaza de parto pretérmino (39,4%), diabetes (Tipo I, tipo II y DM Gestacional) (12,5%), estrés materno (10,7%), estados hipertensivos del embarazo (8,9%) y alteraciones hematológicas (8,9%).

Al comparar las edades materna y paterna entre el grupo de niños con TEA y el de sus hermanos neurotípicos, se observa que ambas muestras presentan una edad media materna de 30 años y una edad media paterna de 32 años. Este hallazgo indica una distribución similar en las edades parentales entre ambos grupos, sin evidenciarse una asociación con la edad paterna avanzada, como ha sido reportado en la literatura previa.

Si bien la bibliografía destaca el uso de fármacos, como el ácido valproico durante el embarazo como un posible factor de riesgo para el trastorno del espectro autista, en nuestra muestra no se incluyeron madres que hubieran recibido dicho medicamento. Sin embargo, se observó que un 20% de las participantes requirieron tratamientos antibióticos durante el embarazo.

En la literatura existente, se ha señalado que diversas **complicaciones perinatales**, como la hipoxia fetal, el bajo peso al nacer y el parto prematuro, podrían estar asociadas al trastorno del espectro autista (13). Estos factores, que se consideran de riesgo, han sido ampliamente documentados en estudios previos. En nuestro trabajo, observamos la presencia de estas complicaciones perinatales en la población estudiada, destacando que el parto prematuro se registró en un 21,8% de los casos, la hipoxia fetal en un 9,1%, y el bajo peso al nacer en un 5,5%.

En relación con los factores postnatales, fuentes bibliográficas destacan las infecciones tempranas y la exposición a toxinas ambientales como factores de riesgo para el Trastorno del Espectro Autista (14). En el presente estudio, se observó que el 56,4% de los casos incluidos presentaron infecciones respiratorias que requirieron internación, no habiéndose reportado casos de exposición a tóxicos en el periodo postnatal.

En relación con la severidad funcional de los niños con TEA, se observó que el 15% presentó un diagnóstico de TEA leve, el 58% correspondió a casos moderados y el 27% a casos severos. No obstante, es importante señalar que, dado que la muestra fue seleccionada por conveniencia y estuvo conformada principalmente por pacientes reclutados en policlínicas especializadas en trastornos del espectro autista, era esperable una mayor representación de niños con cuadros clínicos de severidad moderada a alta.

Datos comparativos nTEA y nNT:

Si bien la bibliografía reporta como factor de riesgo para el desarrollo de autismo la prematurez, y el bajo peso al nacer, en nuestro estudio no observamos diferencias significativas en la edad gestacional así como en las medidas antropométricas de los niños con TEA en comparación con sus hermanos neurotípicos.

Se destaca una diferencia significativa en referencia al perímetro cefálico, situándose un 28,9% de los niños con diagnóstico de autismo por encima del percentil 90, mientras que los hermanos neurotípicos sólo un 2,6% corresponde a valores por encima de este percentil.

Perímetro cefálico en niños con TEA:

En un artículo de investigación multicéntrico que combinó información de 10 sitios de los se estudió la distribución del perímetro cefálico y su relación con variables demográficas y clínicas en personas con Trastorno del Espectro Autista los resultados mostraron que, aunque la distribución del perímetro cefálico en personas con autismo es general

mente normal, presenta una media y varianza aumentadas, así como una tasa elevada de macrocefalia (sin observarse un aumento en los casos de microcefalia). Además, se encontró que el perímetro cefálico en individuos con autismo tiende a ser mayor en relación con la altura. Se observó también que un mayor perímetro cefálico se asociaba con una mayor gravedad en las habilidades sociales y con un retraso en el inicio del lenguaje. (37)

Tomando en cuenta dicha bibliografía, procedimos a analizar estas asociaciones en nuestra población de estudio (nTEA 55), y obtuvimos los siguientes datos:

Si bien observamos un elevado porcentaje de perímetros cefálicos por encima del percentil 90 en la población diagnosticada con Trastorno del Espectro Autista lo cual coincide con la literatura existente, (41) no encontramos resultados de relevancia significativa al intentar establecer asociaciones del perímetro cefálico con las retraso en la adquisición del lenguaje, las habilidades sociales, intereses y comportamientos restringidos ni la gravedad del trastorno. La alta variabilidad de los datos observada resalta la compleja heterogeneidad clínica del TEA.

Características del diagnóstico del grupo nTEA:

→ Primeras preocupaciones y diagnóstico:

En la totalidad de los casos de niños con TEA, las primeras señales de preocupación surgieron antes de los 36 meses. No obstante, solo el 61,8% recibió un diagnóstico de trastorno del espectro autista antes de esa edad. Estos datos ponen de manifiesto una discrepancia entre el momento en que aparecen las primeras inquietudes (en promedio a los 19 meses) y la edad en la que finalmente se establece el diagnóstico, que fue en promedio a los 39 meses.

Este intervalo de 20 meses entre la edad de las primeras preocupaciones y la edad en la que estos niños reciben el diagnóstico, resalta la urgente necesidad de optimizar los procesos de

detección y diagnóstico de niños con trastorno del espectro del autismo, apuntando a lograr intervenciones más tempranas y, en consecuencia, apuntar a evoluciones más prometedoras en el desarrollo y funcionamiento de dichos pacientes.

Actualmente, es incuestionable la importancia que conlleva la evaluación del desarrollo temprano para realizar diagnósticos oportunos y proporcionar los tratamientos adecuados. Diversos estudios indican que, aunque no se identifican diferencias sustanciales durante los primeros seis meses de vida, a los 12 meses ya se pueden observar evidencias claras de desvíos en el desarrollo comunicativo y social en la mayoría de los niños que posteriormente serán diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista.

Entre los 12 y 24 meses, surgen las diferencias más significativas en los aspectos comunicativo, social y cognitivo, lo cual concuerda con que el 60% de las primeras preocupaciones de nuestra muestra se encontraba entre en este rango de edad.

Los signos tempranos son variables e inicialmente poseen un bajo valor predictivo, el cual aumenta con el tiempo. (38). Un diagnóstico temprano de autismo puede marcar una diferencia considerable en la evolución de estos niños a largo plazo, afirmando que las intervenciones tempranas favorecen la mejora en la comunicación, las habilidades sociales y los comportamientos adaptativos de los niños con TEA.

Regresión

La regresión autística se refiere a la pérdida de habilidades previamente adquiridas en áreas como el lenguaje, las habilidades sociales o el juego, y suele manifestarse entre los 12 y 24 meses de edad. Estudios indican que alrededor del 25% de los niños que posteriormente son diagnosticados con un trastorno del espectro autista (TEA) experimentan una regresión en habilidades, especialmente en el lenguaje, entre los 15 y 24 meses. Esta pérdida de habilidades puede variar en su presentación, siendo más notable en el lenguaje y las interacciones sociales.

(39) Al analizar nuestros resultados observamos un porcentaje considerablemente mayor de niños que presentaron regresión autística, ocurriendo esto en el 65% de la muestra identificando dos momentos críticos a los 18 y 24 meses.

Características del desarrollo del grupo nTEA:

En cuanto al desarrollo y la adquisición de pautas neuromadurativas, observamos que del total de la muestra nTEA, el 80% adquirió la marcha dentro de los límites de la normalidad y en relación al desarrollo del lenguaje el 52,7% adquirió las primeras palabras dentro de lo esperado para su edad. (40).

Este hallazgo sugiere que la mayoría de los niños con TEA de nuestra muestra no presentaron al inicio alteraciones motoras gruesas, al menos en lo que respecta a la adquisición de la marcha. Esto es consistente con estudios que muestran que, aunque pueden existir dificultades motoras en niños con TEA, la adquisición de la marcha suele producirse en tiempo esperado en un alto porcentaje de los casos. (44) (45)

En lo que respecta al lenguaje, dichos porcentajes coinciden con la literatura internacional, que señala que los retrasos en el lenguaje expresivo son frecuentes en los niños con TEA. Diversos estudios estiman que entre el 50% y el 70% de los niños con TEA presentan un retraso en la adquisición del lenguaje verbal, y que una proporción de ellos puede permanecer no verbal o mínimamente verbal en etapas posteriores.(46)

Este hallazgo refuerza la idea de que el lenguaje sigue siendo uno de los pilares diagnósticos y pronósticos clave en el TEA, siendo además uno de los aspectos más tempranamente observables.

Particularidades en el procesamiento sensorial:

La literatura actual sugiere una prevalencia significativamente elevada de particularidades en el procesamiento sensorial en niños con TEA, situándose alrededor 69-80% (47). En nuestra población, el 100% de los niños con TEA presentan alteraciones en la sensorialidad.

En la misma línea, en el meta-análisis de Ben-Sasson et al. (2009) (48), se concluye que el 80% o más de población TEA obtiene elevados porcentajes en todas las subescalas de los instrumentos que evalúan el procesamiento sensorial. Dicho meta análisis, afirma que la severidad del autismo está relacionada con la severidad de los síntomas sensoriales pero no tanto con el tipo de alteración. Otras investigaciones como la de Kern et al. (2007) (49), en la que se evalúan a diferentes grupos de edad, se han hallado correlaciones significativas entre las alteraciones del procesamiento sensorial y el grado de severidad de la sintomatología autista en niños de 3 a 12 años.

Si bien la literatura existente describe relación entre la severidad funcional de los niños con TEA y las particularidades en la sensorialidad que presentan, en nuestra investigación no hemos podido encontrar relación significativa al abordar dichas variables.

Síntomas gastrointestinales

Del grupo nTEA el 94,3% presentó algún síntoma gastrointestinal, con una media de síntomas por niño de 3,5. Por otro lado, en el grupo control de hermanos neurotípicos, encontramos que un 60,3% de los niños presentaron sintomatología gastrointestinal, correspondiendo a una media de 2,3 síntomas por cada uno de los niños, encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos.

Al analizar el grupo de los niños con TEA que presentaban síntomas gastrointestinales, no encontramos relación significativa con la severidad de su funcionamiento.

Del total de los niños diagnosticados con trastorno del espectro autista, 35 de ellos correspondiendo al 63% presentaron selectividad en la alimentación. Al buscar asociaciones entre la selectividad alimentaria con la sintomatología gastrointestinal, ya sea en cantidad de síntomas como en el tipo de alteraciones gastrointestinales que presentaban, no hayamos relaciones significativas.

Microbiota Intestinal:

Relación Firmicutes/Bacteroidetes

Se intentó calcular el Ratio F/B de ambos grupos (nTEA y nNT) pero debido a cuestiones técnicas no se pudieron detectar Bacteroidetes en la muestra por lo cual no fue posible obtener dicho dato. Es importante aclarar que el hecho de que una bacteria no sea detectada en un análisis específico no significa que necesariamente esté ausente en el organismo o en el entorno estudiado. La ausencia de detección puede deberse a diversas razones técnicas, como la sensibilidad del método de análisis utilizado, la concentración de la bacteria en la muestra, o la naturaleza específica de la bacteria que puede requerir condiciones especiales para su identificación.

Perfil Bacteriano de la comunidad intestinal

El análisis de abundancia diferencial reveló que en la población nNT se identificaron tres especies significativamente enriquecidas, destacándose *Haemophilus parainfluenzae* como la de mayor relevancia (mayor LDA score), seguida por *Ruminococcus lactaris* y *Blautia hydrogenotrophica*. Por otro lado, en la población nTEA se detectaron cinco especies significativamente enriquecidas: *Faecalitalea cylindroides*, *Clostridium colinum*, *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Lactobacillus* sp. AB032 y *Mediterraneibacter*_NA.

La literatura sugiere que ciertas especies de *Clostridium*, *Erysipelatoclostridium*, y *Lactobacillus* podrían estar involucradas en la modulación de la función intestinal, la inflamación y la producción de metabolitos que afectan el cerebro y el comportamiento. (50)

Interesa destacar que los datos representan una foto del perfil bacteriano al momento de la muestra. Por el carácter variable del microbioma y su dinámica es recomendable tomar los datos con precaución y no inferir conclusiones sólo a partir de este análisis puntual.

Hasta el momento, no se ha completado el procesamiento de la totalidad de las muestras, lo cual contribuirá a fortalecer el análisis estadístico en etapas posteriores. Asimismo, el procesamiento mediante metagenómica *ShuntGut* (BGI, San José, California, EE. UU.) permitirá alcanzar una mayor profundidad en los análisis.

Nutrición

En cuanto a la historia alimentaria, se observaron tres alimentos de mayor consumo en los niños con desarrollo neurotípico (leche, yogur azucarado, galletas dulces rellenas), no obteniéndose una diferencia significativa en otros alimentos como pescado, vegetales, legumbres y cereales totales.

Estos resultados difieren con los hallados por Mendive Dubourdieu et al. en el año 2020 (51), ya que encontraron que los niños con TEA (n=35) consumían menos pescado y más bebidas vegetales, y cereales sin gluten que los niños neurotípicos (n=30).

El rol del psiquiatra pediátrico en equipos de investigación básico-clínica e interdisciplinaria:

El abordaje interdisciplinario se ha consolidado como un modelo indispensable para comprender y tratar la complejidad de los problemas de salud. En este marco, el psiquiatra pediátrico cumple un rol central actuando como un puente entre la investigación básica, la práctica clínica y la población general. La interacción con profesionales de diversas disciplinas permite enriquecer el análisis de los fenómenos clínicos, ampliar la mirada diagnóstica y diseñar intervenciones más integrales y contextualizadas.

En contextos nacionales donde la investigación en psiquiatría pediátrica es limitada, su rol adquiere mayor relevancia, actuando como un agente articulador entre el conocimiento científico y las necesidades clínicas y sociales de la población pediátrica.

Asimismo, al integrar los hallazgos de la investigación en la práctica clínica, el psiquiatra investigador promueve una atención basada en la evidencia, mejora la toma de decisiones terapéuticas y contribuye a una mejor calidad de vida para niños, niñas y adolescentes así como para las familias. De esta forma, no solo impulsa el conocimiento científico, sino que también fortalece el sistema de salud desde una perspectiva integral e informada.

LIMITACIONES

Durante el desarrollo del proyecto se presentaron dificultades logísticas para coordinar las entrevistas del equipo de psiquiatría pediátrica con las familias participantes. Factores como la disponibilidad de tiempo, la distancia hasta el servicio del Centro Hospitalario Pereira Rossell, dificultades de locomoción, entre otros, impactaron negativamente en la asistencia de las familias. Ante esta situación, decidimos optar por un formato de entrevista virtual, lo que resultó en una mayor adherencia de las familias al estudio, permitiendo una recopilación más eficiente de los datos necesarios.

En una primera instancia, la entrevista se enfocó exclusivamente en la recolección de datos sobre el niño con TEA. Sin embargo, a medida que avanzó la investigación, surgieron nuevas necesidades metodológicas, en particular la necesidad de realizar un análisis comparativo con los datos del hermano neurotípico. Esto implicó la necesidad del nuevo contacto con las familias en una segunda fase del estudio para obtener información adicional. En esta instancia enfrentamos dificultades para acceder a la totalidad de los participantes, lo que limitó el tamaño final de la muestra utilizada para los análisis comparativos a 38 niños. A pesar de estas dificultades, los datos obtenidos permitieron realizar análisis comparativos relevantes.

En el transcurso del estudio, cinco familias optaron por abandonar el proyecto de investigación, lo que requirió la incorporación de nuevas familias para mantener la representatividad de la población.

Asimismo, se observaron demoras significativas en la entrega de las muestras de materia fecal por parte de las familias participantes, lo que prolongó el proceso de recolección y generó un desfase respecto a los tiempos establecidos en el cronograma original.

CONCLUSIONES

Consideramos que este trabajo representa un aporte al entendimiento del Trastorno del Espectro Autista en la población pediátrica uruguaya, a través del análisis de características clínicas y su vinculación con variables gastrointestinales, nutricionales y de la microbiota intestinal.

El estudio evidencia la importancia de generar conocimiento a nivel nacional, dado que los datos obtenidos pueden no sólo aplicarse a la práctica clínica local, sino también compararse con cohortes internacionales para enriquecer la comprensión global del trastorno.

Si bien hasta el momento no existe consenso sobre la asociación del trastorno del espectro autista con factores de riesgo específicos, o en relación a la influencia de las posibles alteraciones de la microbiota intestinal y los comportamientos autísticos, todas las investigaciones concuerdan en que la detección temprana constituye una herramienta clave para mejorar los resultados en el desarrollo social y conductual de los niños diagnosticados.

Este trabajo se enmarca en un esfuerzo interdisciplinario entre la Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica, la Cátedra de Gastroenterología Pediátrica, la Escuela de Nutrición y el Instituto Pasteur de Montevideo, destacando el valor de la integración entre clínica e investigación. En contextos donde la investigación en psiquiatría pediátrica es aún limitada, este enfoque colaborativo adquiere una relevancia crucial, ya que permite articular el conocimiento científico con las necesidades concretas de la población pediátrica. La interacción entre disciplinas no solo enriquece el análisis clínico, sino que también promueve una mirada más integral y contextualizada de la atención en salud mental infantil.

En definitiva, este trabajo constituye un paso relevante tanto desde el punto de vista metodológico como clínico, contribuyendo a un abordaje más completo y localmente pertinente del TEA en Uruguay.

Bibliografía.

- (1).** López Moreno L. Trastornos del espectro autista. En: Lázaro L, Moreno D, Rubio B, editores. Manual de psiquiatría de la infancia y la adolescencia. Elsevier España; 2021.
- (2).** Centers for Disease Control and Prevention. Autism spectrum disorder (ASD) [Internet]. CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>
- (3).** Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(4):241–55.
- (4).** Huh JR, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:217–28. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0277-0>
- (5).** Artigas Pallares J. Trastornos del espectro autista: definición, epidemiología, bases genéticas, neurobiológicas y cognitivas. En: Módulo 1: Fundamentos: Neurodesarrollo y bases del espectro autista. Máster en Trastornos del Espectro Autista. Viguera Editores; 2023.
- (6).** American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª ed., revisión del texto. Editorial Médica Panamericana; 2022. p. 50-59.
- (7).** Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778–90.
- (8).** Centers for Disease Control and Prevention. Sobre los trastornos del espectro autista [Internet]. Atlanta: CDC; 2025 Mar 27. Disponible en: <https://www.cdc.gov/autism/es/about/sobre-los-trastornos-del-espectro-autista.html>
- (9).** Cuscó I, Sastre S, Narbona J. Bases genéticas, neurobiológicas y cognitivas del neurodesarrollo. En: Módulo 1: Fundamentos: Neurodesarrollo y bases del espectro autista. Máster en Trastornos del Espectro Autista. Viguera Editores SLU; 2023.
- (10).** López I, Förster J. Trastornos del neurodesarrollo: Dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. *Rev Med Clin Las Condes* [Internet]. 2022;33(4):367-78. <https://doi.org/>

- (11).** Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2010;40(12):1423-30. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
- (12).** Michalczyk J, Miłosz A, Gesek M, Fornal A. Prenatal diabetes and obesity: Implications for autism spectrum disorders in offspring - A comprehensive review. *Med Sci Monit* [Internet]. 2024;30:e945087. <https://doi.org/10.12659/MSM.945087>
- (13).** Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2008;121(6):1155-64. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1049>
- (14).** Lyall K, et al. The environment in autism spectrum disorders: Role of risk factors and the search for biomarkers. *Curr Dev Disord Rep* [Internet]. 2017;4:172-86. <https://doi.org/10.1007/s40474-017-0114-6>
- (15).** McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(5):872-83. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
- (16).** Ding H, Yi X, Zhang X, Wang H, Liu H, Mou WW. Imbalance in the gut microbiota of children with autism spectrum disorders. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021;11:572752. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.572752>
- (17).** Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2012;13(10):701-12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- (18).** Su Q, Wong OWH, Lu W, Wan Y, Zhang L, Xu W, et al. Multi Kingdom and functional gut microbiota markers for autism spectrum disorder. *Nat Microbiol* [Internet]. 2024;9(9):2344-55. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01739-1>
- (19).** Sender R, Fuch S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacterial cells in

the body. *PLoS Biol* [Internet]. 2016;14(8):e1002533.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

(20). Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(4):509-21.

(21). Marchesi JR, Ravel J. El vocabulario de la investigación del microbioma: Una propuesta. *Microbiome* [Internet]. 2015;3:31: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>

(22). Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Rev Fac Med UNAM* [Internet]. 2018;61(6):7-13.
<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2018.61.6.02>

(23). Vancassel S, et al. Nutrition and gut-brain axis in autism spectrum disorders: A focus on diet, nutrition, and gastrointestinal aspects. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018;9:583.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00583>

(24). Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., and Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326, 1694-1697. doi: 10.1126/science. 1177486

(25). Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Paik, M. C., Wick, I., et al. (2011). Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLOS ONE* 6, e24585. doi: 10.1371/journal.pone.0024585

(26). Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., et al. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav.* 138, 179-187. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033

(27). Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., et al. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5,24. doi:

10.1186/540168-017-0242-1

(28). Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., et al.(2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 16, 444-453. doi:

(29). De Angelis, M., Francavilla, R., Piccolo, M., De Giacomo, A., and Gobbetti, M. (2015). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* 6, 207-213. doi: 10.1080/19490976.2015.1035855

(30). Yap CX, Henders AK, Alvares GA, Wood DLA, Krause L, Tyson GW, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell* [Internet]. 2021;184(24):5916-31.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.015>

(31). Amato KR, Sanders JG, Song SJ, Nute M, Metcalf J, Thompson LR, et al. The human gut microbiome and health inequities. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021;118(9):e2017947118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017947118>

(32). Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2012;13(10):701-12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>

(33). Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, et al. Fecal microbiota transplantation from healthy donors reduces autism-like behaviors in mice by remodeling gut microbiota. *Microbiome* [Internet]. 2019;7(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0682-7>

(34). Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* [Internet]. 2018;67(6):1-23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>

(35). Dirección General de la Salud (DIGESA). *Natalidad y mortalidad infantil: Informe preliminar*

2023. Lima: Ministerio de Salud Pública; 2023.

(36). Pose Trujillo G. *Neonatología: temas prácticos*. Montevideo: Departamento de Neonatología, Centro Hospitalario Pereira Rossell; 2015.

(37). Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver & Instituto Nacional de la Sordera y Otros Trastornos de la Comunicación. *Programas Colaborativos de Excelencia en Autismo (CPEA)* [Internet]. s.f. [citado 2025 Mar 26]. <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/autism/investigaciones/actividades>

(38). Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, et al. Early identification of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(Supplement_1):S10-S40.

(39). Chaudhary R, Janghel G. A retrospective study of the autism spectrum disease (ASD): A review of literature and management techniques of ASD. *Int J Indian Psychol* [Internet]. 2016;3(3):6.<http://www.ijip.in>

(40). Martell M, Martínez G, Langwagen M, Burgueño M. Semiología del desarrollo. En: Pérez González W, García Pesamosca A, editores. *Semiología pediátrica*. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2010. p. 161-96.

(41). Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G, et al. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2006;140(21):2257-74. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31465>

(42). Ruiz Morales ÁJ, Gómez Restrepo C. Epidemiología Clínica: Investigación clínica aplicada. 2ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2015.

(43). El País. La soledad y el desgaste de los familiares cuidadores, en primera persona [Internet]. 2024, nov 5. Disponible en: <https://elpais.com/mamas-papas/actualidad/2024-11-05/la-soledad-y-el-desgaste-de-los-familiares-cuidadores-en-primera-persona.html>

- (44).** Bhat, A. N., Landa, R. J., & Galloway, J. C. (2011). Current perspectives on motor functioning in infants, children, and adults with autism spectrum disorders. *Physical Therapy*, 91(7), 1116–1129. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100294>
- (45).** Lloyd, M., MacDonald, M., & Lord, C. (2013). Motor skills of toddlers with autism spectrum disorders. *Autism*, 17(2), 133–146. <https://doi.org/10.1177/1362361311402230>
- (46).** Mitchell, S., Brian, J., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Szatmari, P., Smith, I., & Bryson, S. (2006). Early language and communication development of infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27(2 Suppl), S69–S78.
- (47).** Costa R, Lampreia C. Findings on sensory deficits in autism: implications for understanding the disorder. *Psychol Neurosci*. 2012;5(2):231–237.
- (48).** Ben-Sasson A, Hen L, Fluss R, Cermak SA, Engel-Yeger B, Gal E. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(1):1–11. doi:10.1007/s10803-008-0593-3
- (49).** Kern JK, Trivedi MH, Grannemann BD, Garver CR, Johnson DG, Andrews AA, et al. Sensory correlations in autism. *Autism*. 2007;11(2):123–34.
- (50).** Tan HE. The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. *Front Neurosci*. 2023;17:1151478. doi:10.3389/fnins.2023.1151478.
- (51).** Mendive Dubourdieu P, Guerendiain M. Dietary Intake, Nutritional Status and Sensory Profile in Children with Autism Spectrum Disorder and Typical Development. *Nutrients*. 2022 May 22;14(10):2155. doi: 10.3390/nu14102155.

ANEXO 1

Ficha Patronímica

- Nombre y Apellido
- Sexo
- Edad
- Cedula
- Fecha de nacimiento
- Parentesco adulto de referencia durante la entrevistas
- Procedencia
- Nivel educativo madre
- Nivel educativo padre
- Jornada laboral madre
- Jornada laboral padre
- Cobertura salud / Prestador.

Presentación clínica

- Regresión autística
- Lenguaje: presente / ausente
- Alteraciones del lenguaje: leves/ moderadas/ severas
- Interacción social: alteraciones leves/ moderadas/ severas
- Conductas o intereses restringidos: alteraciones leves/ moderadas/ severas
- Dificultades para lograr conductas de autonomía para la edad: alteraciones leves/ moderadas/ severas
- Malformaciones externas
- Malformaciones internas
- Epilepsia
- Alteraciones EEG

Respuesta alterada a estímulos sensoriales

- auditiva
- visual
- olfatorio
- vestibular

- táctil
- propioceptivo
- dolor

Escolarización: jardín/ escuela/ escuela especial / centros/ otros

Días y horarios que concurre al centro educativo

Adaptación al mismo

Concurre con acompañante terapéutico

Antecedentes:

- Embarazo: complicaciones
- Durante el embarazo madre recibió tratamientos farmacológicos
- Parto: natural / cesarea
- Semanas al nacer
- Peso al nacer
- Talla al nacer
- Perímetro cefálico al nacer
- Apgar
- Complicaciones peri natales
- Requirió cti

Lactancia: exclusiva / mixta

Sueño: características.

Niño de difícil consuelo?

Desarrollo

- Camino antes de los 18 meses
- Primeras palabras antes del año
- Control de esfínteres
- Sonreía frecuentemente

Otros antecedentes médicos: enfermedades, internaciones, intervenciones.

Antecedentes Familiares

- Edad materna durante el embarazo
- Edad paterna durante el embarazo

- Antecedentes personales maternos.
- Antecedentes personales paternos.

Diagnóstico

- Edad de primeras preocupaciones
- Quienes advirtieron dichas preocupaciones
- Edad del diagnóstico
- Otros diagnósticos comórbidos

Evaluaciones realizadas

- Psiquiatría
- Genética
- Audiologica
- EEG
- TAC / RNM
- Fonoaudiológico
- Pedagógico
- Psicomotriz
- Otras

Tratamiento

- Psicoterapia
- Fonoaudiológico
- Psicomotriz
- Psicopedagógico
- Habilidades Sociales
- Terapia Familiar
- Musicoterapia
- Equinoterapia
- TO
- Otros

Tratamientos farmacológicos.

ANEXO 2

Consentimiento informado

Datos del paciente:

Número del paciente para el estudio...Fecha...

Nombre... Edad...

Número de historia clínica y CI...

Dirección...Número telefónico...

En el Institut Pasteur de Montevideo, la Escuela de Nutrición de la Universidad de la República en colaboración con el Centro Hospitalario Pereira Rossell se está desarrollando el proyecto de investigación "Identificación y validación de nuevos biomarcadores de salud intestinal en individuos con autismo" (FSS_X_2022_1_172974) bajo la responsabilidad de la Dra. Nadia Riera y Paula Mendive. La "microbiota intestinal" refiere al conjunto de microorganismos que se encuentran en todos los individuos, sanos y enfermos, y que pueden ser aislados y analizados a partir de una muestra de materia fecal. Estos gérmenes que guardan relación con la zona geográfica de residencia y con los hábitos de las personas, sufren modificaciones con la dieta y tienen influencia sobre distintos aspectos de salud o enfermedad del huésped. En particular, se los ha vinculado al eje intestino-cerebro en diferentes trastornos como el autismo y la esquizofrenia, depresión y ansiedad, y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis múltiple.

El objetivo del proyecto es analizar la microbiota aislada de niños con trastorno del espectro autista y neurotípicos y su estado nutricional en busca de identificar gérmenes biomarcadores que correlacionen con este trastorno.

Este proyecto fue analizado y aprobado por el Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Este proyecto busca identificar marcadores nuevos relacionados con el trastorno del espectro autista y el estado nutricional y pretende agregar información a la población general, logrando un avance colectivo en el conocimiento del potencial metabólico microbiano y el eje intestino-cerebro en la población uruguaya.

Por su carácter experimental no asegura una aplicación inmediata de los resultados, pero se espera lograr información que aporte beneficio para los niños en el futuro (aunque no es

esperable que los beneficios sean inmediatos).

Si usted acepta participar se le solicita:

- 1) Muestras de materia fecal y saliva;
- 2) Autorización para obtener datos de su estado nutricional e historia clínica (sexo, edad, hábitos alimentarios, antecedentes de tratamiento antibiótico, evaluación clínica).

Esta información tendrá carácter anónimo y confidencial, siendo de uso exclusivo del equipo de trabajo para la investigación actual. Los análisis serán sin costo. Los datos de la historia clínica serán utilizados en forma exclusiva para la presente investigación. Su participación en el proyecto es voluntaria y puede retirarse del estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones. Los datos obtenidos serán tratados en forma confidencial por el equipo de trabajo y eventualmente incluidos en publicaciones científicas donde se preservará el anonimato de los participantes.

Los participantes de este proyecto obtendrán un informe elaborado sin costo del perfil microbiano de la materia fecal.

Habiendo comprendido la información sobre el estudio yo... C.I. ...presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

Fecha ... Firma del participante...

Responsables: Dra Nadia Riera, Mataojo 2020 Montevideo Uruguay Tel. 25220910 Int. 197.

y Paula Mendive, Av Ricaldoni 57N Tel. 24860239 int 132 Montevideo Uruguay.

Información brindada por: Firma: