

Trastornos gastrointestinales en niños con trastornos del espectro autista

Cecilia Zubiri  · Luciana Guzmán 

Servicio de Gastroenterología del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(3):231-238

Recibido: 06/09/2024 / Aceptado: 20/09/2024 / Publicado online: 30/09/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i3.440>

Resumen

Los trastornos del espectro autista comprenden alteraciones centrales del desarrollo neurológico que incluyen déficit en las interacciones sociales y la comunicación, conductas repetitivas y trastornos sensoriales. Existe un aumento de la frecuencia de trastornos gastrointestinales en los niños con trastornos del espectro autista en comparación con la población de niños neurotípicos. Los factores implicados en este aumento de frecuencia son múltiples, encontrando entre ellos factores genéticos, desequilibrio de la microbiota intestinal, disfunción del sistema inmunológico. Los trastornos gastrointestinales observados con mayor frecuencia en estos pacientes son estreñimiento, dolor abdominal, náuseas y vómitos, problemas de selectividad o alergia alimentaria, distensión abdominal, flatulencias, aerofagia, diarrea, incontinencia fecal y enuresis. Los niños con trastornos del espectro autista suelen tener hábitos alimentarios selectivos y limitados. En consecuencia, tienen dietas desequilibradas que carecen de nutrientes esen-

ciales y, a su vez, esto contribuye a la aparición de trastornos gastrointestinales. Además, a menudo presentan alteraciones en el procesamiento sensorial que afectan la percepción de los síntomas o las señales digestivas. Conocer y tratar los trastornos gastrointestinales en los niños con trastornos del espectro autista puede ser un desafío. Requieren una evaluación integral por un equipo multidisciplinario que cuente con pediatras, gastroenterólogos, psicólogos, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, acompañantes terapéuticos, neurólogos y docentes. Aliviar los síntomas gastrointestinales de los pacientes con trastornos del espectro autista puede mejorar sus patrones de sueño, apetito y alimentación, aumentar sus niveles de energía y contribuir a una sensación general de bienestar. Esto mejora el comportamiento, la función cognitiva y las habilidades educativas.

Palabras claves. Trastornos del espectro autista, trastornos gastrointestinales, síntomas gastrointestinales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad celiaca.

Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders

Summary

Autism spectrum disorders are a group of core neurodevelopmental disorders that include deficits in social interaction and communication, repetitive behaviors, and sensory disorders. There is an increased frequency of gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders compared to the population of neurotypical children. The factors involved in this increase in frequency are genetic, associated

Correspondencia: Cecilia Zubiri
Correo electrónico: cecizubiri03@hotmail.com

with an imbalance in the intestinal microbiota and dysfunction of the immune system. The most frequently observed gastrointestinal disorders in these patients are constipation, abdominal pain, nausea and vomiting, food selectivity or allergy problems, abdominal distension, flatulence, aerophagia, diarrhea, fecal incontinence, enuresis and soiling. Children with autism spectrum disorders often have selective and restricted eating habits, resulting in an unbalanced diet that lacks essential nutrients, which contributes to the development of gastrointestinal disorders. In addition, they often have alterations in sensory processing that affect the perception of digestive symptoms or signals. Understanding and treating gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders can be challenging. These patients require a comprehensive evaluation by a multidisciplinary team that includes pediatricians, gastroenterologists, psychologists, nutritionists, occupational therapists, therapeutic companions, neurologists and teachers. Relief of gastrointestinal symptoms in patients with autism spectrum disorders can improve sleep, appetite and eating patterns, increase energy levels and contribute to an overall sense of well-being. This improves behavior, cognitive function, and educational skills.

Keywords. *Autism spectrum disorders, gastrointestinal disorders, gastrointestinal symptoms, gastroesophageal reflux disease, celiac disease.*

Abreviaturas

TEA: Trastornos del espectro autista.

TGI: Trastornos gastrointestinales.

EC: Enfermedad celiaca.

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) consisten en alteraciones centrales del desarrollo neurológico que incluyen tres características fundamentales para su reconocimiento: déficit en las interacciones sociales y la comunicación, conductas repetitivas y trastornos sensoriales.¹

La prevalencia mundial está en aumento, estimándose que uno de cada cien niños presenta TEA. Es el reflejo de múltiples factores, entre los que se encuentran el aumento de conciencia sobre su existencia en la comunidad, el aumento en el reconocimiento y una mayor respuesta desde la salud pública.²

Los niños con TEA padecen con frecuencia trastornos gastrointestinales (TGI) como comorbilidad. Ya en el año 1943 Kanner y colaboradores señalaron que los niños con autismo presentaban dificultades severas en la alimentación desde los primeros meses de vida.³ En múl-

tiples estudios se ha explorado la relación que existe entre los TEA y los TGI.

Hoy en día se sabe que existe un rol importantísimo del eje intestino-cerebro-microbiota tanto en la aparición de TGI como en los síntomas neurológicos de los pacientes con TEA.⁴

Por múltiples motivos ha sido y sigue siendo un desafío para la comunidad médica estimar la prevalencia de esta comorbilidad. Uno de ellos es que no existe una herramienta validada para realizar encuestas. Muchas veces el encuestado es el familiar, cuyas respuestas no tienen concordancia con lo que dice el niño, como ya ha sido demostrado. Por otro lado, entre los niños con TEA existe una gran diversidad de cuadros clínicos con diferente severidad, lo que implica también una dificultad variable para la comunicación. Por todo esto es probable que la estimación de la prevalencia de TGI en niños con TEA esté sesgada.⁵ Aun así, los estudios coinciden en que existe un aumento de estos trastornos en comparación con la población de niños neurotípicos.⁶⁻¹⁵

Dentro de los TGI observados con mayor frecuencia se encuentran, en orden decreciente, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas y vómitos, problemas de selectividad o alergia alimentaria, distensión abdominal, flatulencias, aerofagia, diarrea, incontinencia fecal, enuresis, ensuciamiento, entre otros.¹⁶⁻²²

Generalidades de los trastornos gastrointestinales en niños con trastornos del espectro autista

Existen múltiples razones para pensar que los TGI funcionales van a estar presentes en niños con TEA. Los factores genéticos están implicados en el desarrollo y funcionamiento del sistema gastrointestinal.^{23,24} Otro factor a tener en cuenta es el desequilibrio de la microbiota intestinal, como así también la disfunción del sistema inmunológico. Esto puede provocar inflamación intestinal y secundariamente aumento de su permeabilidad. Las sensibilidades y alergias alimentarias, particularmente al gluten y a la caseína, son más frecuentes en estos niños.²³ La actividad enzimática intestinal puede ser inadecuada y provocar malabsorción.²⁴ No es raro que los niños con TEA presenten alteraciones de la motilidad gastrointestinal, lo que puede provocar estreñimiento o diarrea.²⁵ Frecuentemente muestran hábitos alimentarios selectivos y limitados, lo que lleva a dietas desequilibradas que carecen de nutrientes esenciales y contribuye a la aparición de TGI como estreñimiento o diarrea.^{26,27} Además, las personas con TEA a menudo presentan diferencias en el procesamiento sensorial, tornándose hipo o hipersensibles a los estímulos sensoriales, lo cual afecta la percepción de

síntomas o señales digestivas.²⁸ El eje intestino-cerebro y su comunicación también se ven alterados.²⁹ Algunos medicamentos que suelen recibir estos pacientes para tratar el TEA pueden provocar estreñimiento, diarrea y epigastralgia.^{30,31}

Conociendo toda esta realidad acerca de los niños que padecen TEA, no es difícil pensar que los TGI tienen una mayor frecuencia que en los niños neurotípicos.

El eje intestino-cerebro en niños con trastornos del espectro autista

El eje intestino-cerebro funciona de forma autónoma y tiene sus propios reflejos y capacidades sensoriales.^{23,32} Está compuesto por una intrincada red de neuronas en las paredes del tracto gastrointestinal que se comunica con el sistema nervioso central mediante el nervio vago y otras vías nerviosas. Abarca además a la microbiota intestinal, al sistema inmunológico y al sistema nervioso autónomo.^{33,34} Se encarga de regular la digestión, el peristaltismo y la secreción de enzimas digestivas, útiles para la absorción de diferentes nutrientes.³⁵ Regula procesos fisiológicos como el metabolismo, la función cognitiva y el comportamiento, entre otras funciones cerebrales.²³

Los microorganismos que se encuentran en el tubo digestivo, conocidos como microbiota intestinal, son esenciales para favorecer la salud intestinal, la digestión, la absorción de nutrientes y la función inmune.^{36,37} El cerebro influye en las funciones intestinales y viceversa, a través de neurotransmisores como serotonina, dopamina y cortisol.³⁶⁻³⁹

Los niños con TEA presentan múltiples cambios y desequilibrios en la microbiota intestinal.⁴⁰⁻⁴³ Esta misma puede producir y modular neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico, importantes para regular el estado de ánimo, el procesamiento y la integración sensorial, el comportamiento y la cognición. Se ha descubierto que la serotonina, una hormona relacionada con el comportamiento social y la comunicación, tiene niveles alterados en las personas con TEA. Además, los desequilibrios en los niveles de ácido gamma-aminobutírico se han relacionado con la ansiedad y los problemas de comportamiento que se observan comúnmente en estos niños.⁴⁰⁻⁴⁴

Con respecto a la desregulación inmune que presentan estos pacientes, se ha observado que conlleva a inflamación intestinal por liberación de citocinas proinflamatorias, provocando un aumento de la permeabilidad intestinal, que genera inflamación sistémica y activación inmunitaria.^{42,43}

El avance en el conocimiento sobre el eje intestino-cerebro en niños con TEA podría brindarnos la posibili-

dad de contar con nuevos biomarcadores para el diagnóstico, como así también nuevas alternativas terapéuticas. Si bien actualmente no existe evidencia clara para hacer una recomendación, se están investigando intervenciones dirigidas a la microbiota intestinal que resultan prometedoras, como los probióticos, los prebióticos y los ajustes dietéticos.^{23,44}

A continuación, se detallan algunas consideraciones a tener en cuenta con respecto a los síntomas y trastornos gastrointestinales más frecuentes en niños con TEA.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Varios estudios sugieren que la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene una prevalencia mayor en los niños con TEA que en los neurotípicos.⁴⁵ Las razones no se conocen con exactitud, pero podría estar asociado a un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, motilidad esofágica anormal y diferencias en el procesamiento sensorial.⁴⁵

Las manifestaciones pueden ser comportamientos anormales como la autoagresión, inquietud, irritabilidad, agitación, rechazo a comer, malestar durante la alimentación, cambios en el comportamiento, retraimiento y aislamiento social.^{46,47}

Por todo esto, diagnosticar enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con TEA es un desafío. El manejo terapéutico implica seguir las mismas pautas que para niños neurotípicos, teniendo en cuenta además los trastornos sensoriales que deben tratarse simultáneamente de forma adecuada.

Dolor abdominal

Los niños con TEA manifiestan dolor abdominal con frecuencia. Además de las múltiples causas que existen en los niños neurotípicos, en los niños con TEA se suman otros factores, como la alteración de la sensibilidad, la ansiedad, el estrés y los efectos secundarios de los medicamentos que consumen.^{48,49}

Las formas de manifestar el dolor que presentan estos pacientes pueden ser variadas y fuera de lo esperado para un niño neurotípico, hecho que puede hacer difícil el diagnóstico. El dolor abdominal puede confundirse con un problema de conducta relacionado con el TEA, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico.^{23,50}

Existen varias estrategias para mejorar el abordaje del paciente y arribar a un diagnóstico temprano. Se pueden utilizar escalas de dolor y tableros de comunicación con colores para ayudar a expresar las características del dolor.⁵¹⁻⁵²

Diarrea

Los niños con TEA son más propensos a la diarrea cuando los comparamos con niños neurotípicos. Esto se

debe a trastornos sensoriales, dietas restrictivas, inflamación intestinal con aumento de la permeabilidad, estrés y ansiedad. La pica es otro factor a tener en cuenta, dado que aumenta la posibilidad de parasitosis.^{53,54} En algunos casos, la encopresis o escurrimiento de materia fecal secundaria a un estreñimiento crónico severo puede confundirse con diarrea crónica.⁵⁵

El manejo de la diarrea en pacientes con TEA requiere un enfoque personalizado que considere los tratamientos habituales pero que también tenga en cuenta la necesidad específica de cada paciente. Una dieta equilibrada que incluya alimentos con texturas aceptables, probióticos que puedan equilibrar la flora intestinal, apoyo visual, social y comunicacional, y la acomodación sensorial son útiles en el tratamiento de estos pacientes.^{56,57}

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) y el TEA son dos afecciones médicas distintas que pueden coexistir en una misma persona.^{23,58}

Aunque algunos estudios y reportes de casos sugieren un posible vínculo entre la EC y el TEA, la naturaleza exacta de esta conexión no está clara. Algunos autores sugieren que anomalías genéticas o del sistema inmunológico compartidas podrían contribuir a la coexistencia de ambas afecciones.⁵⁹ Sin embargo, es necesario realizar más estudios para comprender los mecanismos subyacentes y la prevalencia de esta asociación.

El TEA y la EC comparten algunos síntomas frente al consumo de gluten, no solo gastrointestinales sino también cognitivos, como irritabilidad, ansiedad y trastornos del sueño. El gluten puede provocar inflamación y otras respuestas inmunes que generan alteraciones en el comportamiento y la cognición.⁶⁰⁻⁶¹

Se sabe que una dieta sin gluten puede tener beneficios en algunos niños con TEA. Si se decide implementar este abordaje terapéutico, es fundamental descartar previamente la presencia de enfermedad celíaca.⁶²⁻⁶⁴

En aquellos pacientes en quienes sospechamos EC y la misma se descarta, debemos tener en cuenta la posibilidad de que exista una sensibilidad al gluten no celíaca.⁶⁵⁻⁶⁶

Estreñimiento

El estreñimiento se presenta con mayor frecuencia en los niños con TEA en comparación con los niños neurotípicos. Si bien se desconoce la causa exacta, se atribuye a varios factores como la presencia de trastornos sensoriales que generan restricción alimentaria y eliminan de la dieta alimentos ricos en fibra, la existencia de dificultades para reconocer y dar respuesta a señales que llevan al acto de defecar, lo que retrasa el uso del inodoro, algunos medi-

camentos como antipsicóticos o antiepilépticos y alteraciones en la microbiota.⁶⁷⁻⁶⁹

El estreñimiento puede manifestarse de diversas formas, que incluyen cambios en la conducta, aumento de la irritabilidad, inquietud o agitación.⁷⁰ A su vez, suele modificar la rutina diaria, causando frustración o ansiedad. En estos casos también es un gran desafío la comunicación con los pacientes.^{71,72}

Al evaluar el estreñimiento en niños con TEA, en la anamnesis es útil detallar la dieta, la ingesta de líquido y la actividad diaria del paciente. Se sugiere realizar un diario de deposiciones con el fin de identificar las características de la materia fecal, la frecuencia evacuatoria y la presencia de maniobras retentivas. Es necesario un examen físico exhaustivo para identificar signos de estreñimiento y cualquier anomalía física que pueda contribuir a él.⁷³⁻⁷⁵

El plan terapéutico siempre debe ser individualizado, teniendo en cuenta las dificultades en la comunicación, las alteraciones sensoriales y los trastornos del comportamiento que no permitan que el niño maneje la defecación de una manera efectiva.⁷⁶

Además de las estrategias implementadas habitualmente para el manejo de la constipación en pediatría (dieta, laxantes, desimpactación), en los pacientes con TEA es fundamental enseñar métodos alternativos de comunicación que los ayude a expresar el dolor o malestar.⁵¹ Es necesario brindar estrategias sensoriales para el rechazo a la evacuación, como así también incorporar alimentos adecuados con nuevas texturas.^{77,78} En este sentido, es muy útil contar con terapeutas ocupacionales especializados en niños con TEA ya que brindan estrategias alternativas de tratamiento que pueden ser muy beneficiosas.⁷⁹ Implementar rutinas que les brinden estabilidad y seguridad, con horarios para evacuar preferiblemente después de las comidas, sin necesidad de aguardar la sensación defecatoria que quizá nunca llegue o no comunique a sus cuidadores.^{80,81} Es de suma importancia el control periódico de estos pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento implementado y para realizar los ajustes necesarios.

Incontinencia fecal y resistencia al uso del inodoro

La habilidad para concurrir al baño ante la sensación de evacuación inminente, como así también el uso del inodoro en los primeros años de vida, es un hito importante del desarrollo para el niño y su familia. Le otorga independencia y previene problemas futuros tanto vesicales como intestinales.^{82,83} Los niños neurotípicos comienzan a aprender a ir al baño entre los 18 y los 30 meses de edad, logrando una gran parte de ellos la continencia diurna a los 36 meses.^{84,85} El manual diagnóstico y estadístico de

los trastornos mentales (DSM) en su 5ª edición señala que la incontinencia se considera un problema en niños mayores de 4 años para la encopresis y mayores de 5 años para la enuresis, según la edad de desarrollo. El retraso en la adquisición de las habilidades para ir al baño suele asociarse con síntomas de ansiedad, depresión, baja autoestima, pobre calidad de vida del niño y estrés parental importante.⁸⁶⁻⁸⁸ La gran mayoría de los niños que presentan enuresis diurna en edad escolar tienen problemas en el aprendizaje o de conducta.⁸⁹

Muchos estudios sugieren que los niños con TEA logran la continencia más tarde que sus compañeros neurotípicos.^{86,90,91} Si bien en niños neurotípicos los problemas para ir al baño tienden a resolverse con la maduración, esto no pasa en los niños con TEA si no se abordan de forma temprana e individualizada, pudiendo persistir la incontinencia a lo largo de toda su vida.⁹⁰

Wiggins y colaboradores describieron que alrededor del 50% de los niños mayores de 4 años con TEA se resistían a utilizar el inodoro. Los factores asociados fueron el estreñimiento, las habilidades de lenguaje expresivo muy bajas y déficits en la motivación social.⁹¹ Es importante tener en cuenta que la resistencia al uso del baño puede ser un síntoma de estreñimiento y, si no se trata, puede acarrear problemas de conducta infantil.⁹²

Por lo tanto, los niños con TEA que se resisten a aprender a ir al baño requieren ser evaluados, monitoreados y tratados.⁹¹

La identificación de todos estos factores asociados con la resistencia al uso del baño ayuda al pediatra a adaptar intervenciones que pueden prevenir problemas crónicos para ir al baño.

Conclusión

Conocer y tratar los TGI en los niños con TEA puede ser un desafío. Estos pacientes requieren una evaluación integral por un equipo multidisciplinario que cuente con pediatras, gastroenterólogos, psicólogos, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, neurólogos, acompañantes terapéuticos y docentes. Es fundamental saber que cada paciente con TEA es único y que sus antecedentes médicos, perfiles de procesamiento sensorial y patrones de conducta son diferentes. Por lo tanto, el abordaje siempre debe ser personalizado.

Aliviar los síntomas gastrointestinales en pacientes con TEA puede mejorar sus patrones de sueño, apetito y alimentación, aumentar los niveles de energía y contribuir a una sensación general de bienestar. Esto lleva a un mejor comportamiento, función cognitiva y habilidades educativas. Todo esto conduce, en última instancia, a una mejor calidad de vida para el niño y su familia.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Zubiri C, Guzmán L. Trastornos gastrointestinales en niños con trastornos del espectro autista. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(3):231-238. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i3.440>

Referencias

- Hung LY, Margolis KG. Autism spectrum disorders and the gastrointestinal tract: insights into mechanisms and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;21(3):142-163. DOI: [10.1038/s41575-023-00857-1](https://doi.org/10.1038/s41575-023-00857-1). Epub 2023 Dec 19. PMID: 38114585.
- Zeidan J, Fombonne E, Elsabbagh M, et al. Global Prevalence of Autism: A Systematic Review Update. *Autism Res* 2022 May;15(5):778-790. DOI: [10.1002/aur.2696](https://doi.org/10.1002/aur.2696).
- Kanner, L. et al. Autistic Disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2.3 1943: 217-250.
- Needham BD, et al. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Dec; 21(12):717-731.
- Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010 Jan;125 Suppl 1:S1-18. DOI: [10.1542/peds.2009-1878C](https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C). PMID: 20048083.
- Sullivan PB, Lambert B, Rose M, Ford-Adams M, Johnson A, Griffiths P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Oct;42(10):674-80. DOI: [10.1017/s0012162200001249](https://doi.org/10.1017/s0012162200001249). PMID: 11085295.
- Mouridsen SE, Rich B, Isager T. A longitudinal study of gastrointestinal diseases in individuals diagnosed with infantile autism as children. *Child: Care, health and development*. 2010;36(3): 437-443. DOI: [10.1111/j.1365-2214.2009.01021.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2009.01021.x).

8. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, *et al.* Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol.* 2013 Jan;41(1):165-76. DOI: 10.1007/s10802-012-9668-x. PMID: 22850932.
9. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, *et al.* Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2014; pediatrics.2013-3995. DOI: 10.1542/peds.2013-3995.
10. Mazefsky CA, Schreiber DR, Olinio TM, *et al.* The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism.* 2014 Jul;18(5):493-501. DOI: 10.1177/1362361313485164. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24104507; PMCID: PMC3980202.
11. Kang V, Wagner GC, Ming X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2014 Aug;7(4):501-506. DOI: 10.1002/aur.1386. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24753336.
12. Lasheras I, Seral P, Latorre E, *et al.* Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders. *Asian J Psychiatr.* 2020;47:101874, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101874>
13. AzouzHG, Zakaria NHE, Khalil AF, *et al.* Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. *Gastroenterol Rev Gastroenterol.* 2021;16:352-7, <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2021.111420>
14. Lasheras I, Real- López M, Santabárbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Anales de Pediatría* 2023; 99 (2): 102-110. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.07.003.
15. Lefter R, Ciobica A, Timofte D, *et al.* A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Med.* 2020;56:11, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56010011>
16. Holingue C, Newill C, Lee LC, *et al.* Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res.* 2018 Jan;11(1):24-36. DOI: 10.1002/aur.1854. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856868; PMCID: PMC5773354.
17. J.S. Son, L.J. Zheng, L.M. Rowehl, X. *et al.* Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the simons simplex collection. *PLoS One.*, 10 (2015), pp. 1-19. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137725>
18. R. Ghodsi, S. Kheirouri. Positive association between plasma levels of advanced glycation and precursor of lipoxidation end products with gastrointestinal problems in children with autism. *Curr Pediatr Rev.* 2019. 15: 184-190. <http://dx.doi.org/10.2174/1573396315666190628141333>
19. M. Jendraszak, M. Gałęcka, M. Korwicka, *et al.* Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep.*, 11 (2021), pp. 24274. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-03794-8>
20. H.D. Pusponogoro, S. Ismael, Y. Vandenplas, *et al.* Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.*, 104 (2015), pp. e500-e505. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13108>
21. E. Rubenstein, L. Schieve, C. Bradley, *et al.* The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2018; 11: 185-193. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1896>.
22. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2401-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x. PMID: 17032205.
23. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, *et al.* Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder. *World J Clin Pediatr.* 2023 Sep 9;12(4):171-196. DOI: 10.5409/wjcp.v12.i4.171. PMID: 37753490; PMCID: PMC10518744.
24. Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, *et al.* Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry.* 2015 May;72(5):466-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3034. PMID: 25806498; PMCID: PMC4939710.
25. Gabriele S, Sacco R, Altieri L, *et al.* Slow intestinal transit contributes to elevate urinary p-cresol level in Italian autistic children. *Autism Res.* 2016 Jul;9(7):752-9. DOI: 10.1002/aur.1571. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26437875.
26. Schröder SS, Danner UN, Spek AA, van Elburg AA. Problematic eating behaviours of autistic women-A scoping review. *Eur Eat Disord Rev.* 2022 Sep;30(5):510-537. DOI: 10.1002/erv.2932. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35701074; PMCID: PMC9544491.
27. Mari- Bauset S, Zazpe I, Mari- Sanchis A. *et al.* Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014; 29(11): 1554-1561. DOI:10.1177/0883073813498821.
28. Marco EJ, Hinkley LB, Hill SS, *et al.* Sensory Processing in Autism: A Review of Neurophysiologic Findings. *Pediatric Research* 2011; 69: 48R-54R.
29. YuY,ZhaoF.Microbiota-gut-brainaxisinautismspectrumdisorder. *J Genet Genomics.* 2021 Sep 20;48(9):755-762. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.07.001. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34373221.
30. Harris C, Card B. A pilot study to assess nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behaviour patterns in children with autism spectrum disorder. *Complement Ther Med.* 2012; 20: 437-440.
31. Reyes E, Pizarro L. Role of pharmacological therapy in autism spectrum disorder. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2022; 33(4): 387- 399. DOI: 10.1016/j.rmcl.2022.07.002.
32. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorder. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 517-528.
33. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous system. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28: 203-209.
34. Needham BD, *et al.* Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nat Rev Neurosci.* 2020 Dec; 21(12):717-731.
35. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, *et al.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 39-71. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3. PMID: 24997029.
36. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018 Aug 15;1693(Pt B):128-133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015. PMID: 29903615; PMCID: PMC6005194.
37. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014 Dec;13(6):17-22. PMID: 26770121; PMCID: PMC4566439.
38. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):926-38. DOI: 10.1172/JCI76304. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25689247; PMCID: PMC4362231.

39. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):322-332. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292888; PMCID: PMC6999848.
40. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. El papel de la microbiota intestinal en los síntomas gastrointestinales de niños con TEA. *Medicina* (Kaunas) 2019; 55.
41. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):361-8. DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.361.
42. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals* (Basel). 2018 Jun 4;11(2):56. DOI: 10.3390/ph11020056. PMID: 29867038; PMCID: PMC6027314.
43. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell*. 2021 Nov 24;184(24):5916-5931.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.015.
44. Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:915701.
45. Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, Kang H, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Hagihira S, Takeda M. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Mar 5;15:8. DOI: 10.1186/s12991-016-0095-1. PMID: 26949409; PMCID: PMC4779208.
46. Kamionkowski S, Shibli F, Ganocy S, Fass R. The relationship between gastroesophageal reflux disease and autism spectrum disorder in adult patients in the United States. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Jul;34(7):e14295. DOI: 10.1111/nmo.14295. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34859933
47. Edelson SM. Understanding Challenging Behaviors in Autism Spectrum Disorder: A Multi-Component, Interdisciplinary Model. *J Pers Med*. 2022 Jul 12;12(7):1127. DOI: 10.3390/jpm12071127. PMID: 35887624; PMCID: PMC9324526
48. Neuhaus E, Bernier RA, Tham SW, Webb SJ. Gastrointestinal and Psychiatric Symptoms Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 22;9:515. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00515. PMID: 30405456; PMCID: PMC6204460
49. Lanyi J, Flynn C, Mannion A, et al. Abdominal Pain in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Review Journal Autism and Development Disorders* 2022. 9: 280-289. DOI: 10.1007/s40489-021-00257-8.
50. Allely CS. Pain sensitivity and observer perception of pain in individuals with autistic spectrum disorder. *ScientificWorldJournal*. 2013 Jun 13;2013:916178. DOI: 10.1155/2013/916178. PMID: 23843740; PMCID: PMC3697411
51. Young S, Hollingdale J, Absoud M, et al. Guidance for identification and treatment of individuals with attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder based upon expert consensus. *BMC Med*. 2020 May 25;18(1):146. DOI: 10.1186/s12916-020-01585-y. PMID: 32448170; PMCID: PMC7247165.
52. Brignell A, Chenausky KV, Song H, Zhu J, Suo C, Morgan AT. Communication interventions for autism spectrum disorder in minimally verbal children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 5;11(11):CD012324. DOI: 10.1002/14651858. CD012324.pub2. PMID: 30395694; PMCID: PMC6516977.
53. Fields VL, Soke GN, Reynolds A, et al. Association between pica and gastrointestinal symptoms in preschoolers with and without autism spectrum disorder: Study to Explore Early Development. *Disabil Health J*. 2021 Jul;14(3):101052. DOI: 10.1016/j.dhjo.2020.101052. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33358227; PMCID: PMC8504874.
54. Leader G, Abberton C, Cunningham S, Gilmartin K, Grudzien M, Higgins E, Joshi L, Whelan S, Mannion A. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Apr 1;14(7):1471. DOI: 10.3390/nu14071471. PMID: 35406084; PMCID: PMC9003052.
55. Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: A practical algorithm-based approach. *J Paediatr Child Health*. 2020 Jul;56(7):1029-1038. DOI: 10.1111/jpc.14986. PMID: 32725734.
56. Holingue C, Poku O, Pfeiffer D, et al. Gastrointestinal concerns in children with autism spectrum disorder: A qualitative study of family experiences. *Autism*. 2022 Oct;26(7):1698-1711. DOI: 10.1177/13623613211062667. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34903078; PMCID: PMC9192824.
57. Holingue C, Kalb LG, Musci R, et al. Characteristics of the autism spectrum disorder gastrointestinal and related behaviors inventory in children. *Autism Res*. 2022 Jun;15(6):1142-1155. DOI: 10.1002/aur.2707. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35302292; PMCID: PMC9262638.
58. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, et al. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *Int J Mol Sci* 2022; 23. DOI: 10.3390/ijms232415564.
59. Croall ID, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* 2021; 13. PMID: 33572226. DOI: 10.3390/nu13020572.
60. Yu XB, Uhde M, Green PH, et al. Autoantibodies in the Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30127251 DOI: 10.3390/nu10081123]
61. Ahmed E, Mansour A, Amer A. Screening of gastrointestinal symptoms and celiac disease in children with autism spectrum disorder. *The Egyptian Journal of Otolaryngology* 2022; 38. DOI: 10.1186/s43163-022-00270-6.
62. Abdel-Maksoud M, Aly El-Gabry D, Al Kayoumi T, et al. Measures of gluten-related reactivity in children with autism spectrum disorders in the absence of overt gastrointestinal symptoms: a pilot study from the United Arab Emirates. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520952655 [PMID: 32959707 DOI: 10.1177/0300060520952655].
63. Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2018; 11: 185-193 [PMID: 29155492 DOI: 10.1002/aur.1896].
64. Genuis SJ, Bouchard TP. Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol* 2010; 25: 114-119 [PMID: 19564647 DOI: 10.1177/0883073809336127].
65. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34836247 DOI: 10.3390/nu13113993].
66. Radzikowski A, Wojnar M, Kulus M, et al. Evaluation of the effect of gluten-free diet on nutritional status of children with florid celiac disease. *Pediatr Pol* 1989; 64: 150-154 [PMID: 2602046]
67. Ofei SY, Fuchs GJ 3rd. Constipation Burden in Children with Autism Spectrum Disorder: Emergency Department and Healthcare Use. *J Pediatr*. 2018 Nov;202:212-13. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.057. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30025674.

68. Harris HA, Micali N, Moll HA, van Berckelaer-Onnes I, Hillegers M, Jansen PW. The role of food selectivity in the association between child autistic traits and constipation. *Int J Eat Disord.* 2021 Jun;54(6):981-985. DOI: 10.1002/eat.23485. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594728; PMCID: PMC8248436.
69. Fu SC, Lee CH, Wang H. Exploring the Association of Autism Spectrum Disorders and Constipation through Analysis of the Gut Microbiome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 14;18(2):667. DOI: 10.3390/ijerph18020667. PMID: 33466802; PMCID: PMC7830459.
70. Failla MD, Gerdes MB, Williams ZJ, Moore DJ, Cascio CJ. Increased pain sensitivity and pain-related anxiety in individuals with autism. *Pain Rep.* 2020 Nov 16;5(6):e861. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000861. PMID: 33235944; PMCID: PMC7676593.
71. Sparks B, Cooper J, Hayes C, Williams K. Constipation in Children with Autism Spectrum Disorder Associated with Increased Emergency Department Visits and Inpatient Admissions. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:194-198. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.004. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29866597.
72. Maslen C, Hodge R, Tie K, Laugharne R, Lamb K, Shankar R. Constipation in autistic people and people with learning disabilities. *Br J Gen Pract.* 2022 Jun 30;72(720):348-351. DOI: 10.3399/bjgp22X720077. PMID: 35772989; PMCID: PMC9256070.
73. Mannion K, Leader A, Geraldine. The Assessment and Treatment of Toileting Difficulties in Individuals with Autism Spectrum Disorder and Other Developmental Disabilities. *Review Journal of Autism Spectrum Disorder and Developmental Disorders.* 2017; 4:1-15. DOI: 10.1007/s40489-017-0107-3.
74. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr.* 2018 May 18;5:40. DOI: 10.3389/fnut.2018.00040. PMID: 29868601; PMCID: PMC5968124.
75. Coe A, Ciriello J, Mansi S, et al. Evaluation of Chronic Constipation in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):154-159. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003662. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36705696.
76. Peeters B, Noens I, Philips EM, et al. Autism spectrum disorders in children with functional defecation disorders. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):873-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.028. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23522863.
77. Piccin S, Crippa A, Nobile M, et al. Video modeling for the development of personal hygiene skills in youth with autism spectrum disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018 Apr;27(2):127-132. DOI: 10.1017/S2045796017000610. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29122040; PMCID: PMC6998956.
78. Inoue R, Sakaue Y, Kawada Y, et al. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and symptoms of intestinal dysbiosis and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *J Clin Biochem Nutr.* 2019; 64: 217-223.
79. Reche-Olmedo L, Torres-Collado L, Compañ-Gabucio LM, et al. The Role of Occupational Therapy in Managing Food Selectivity of Children with Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. *Children (Basel).* 2021 Nov 7;8(11):1024. DOI: 10.3390/children8111024. PMID: 34828737; PMCID: PMC8620957.
80. Alhuzimi T. Stress and emotional wellbeing of parents due to change in routine for children with Autism Spectrum Disorder (ASD) at home during COVID-19 pandemic in Saudi Arabia. *Res Dev Disabil.* 2021 Jan;108:103822. DOI: 10.1016/j.ridd.2020.103822. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33271447.
81. Furuta GT, Williams K, Kooros K, et al. Management of constipation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012 Nov;130 Suppl 2:S98-105. DOI: 10.1542/peds.2012-0900H. PMID: 23118260.
82. Barone JG, Jasutkar N, Schneider D. Later toilet training is associated with urge incontinence in children. *J Pediatr Urol.* 2009 Dec;5(6):458-61. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.05.012. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19570720.
83. Joinson C, Heron J, Von Gontard A, Butler U, Emond A, Golding J. A prospective study of age at initiation of toilet training and subsequent daytime bladder control in school-age children. *J Dev Behav Pediatr.* 2009 Oct;30(5):385-93. DOI: 10.1097/dbp.0b013e318181ba0e77. PMID: 19827219.
84. Blum NJ, Taubman B, Nemeth N. Relationship between age at initiation of toilet training and duration of training: a prospective study. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):810-4. DOI: 10.1542/peds.111.4.810. PMID: 12671117.
85. Williams G, Oliver JM, Allard A, et al. Autism and Associated Medical and Familial Factors: A Case Control Study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities.* 2003; 15: 335-349.
86. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, Arnrup K, Bazargani F. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatr.* 2017 May;106(5):806-811. DOI: 10.1111/apa.13787. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28199734.
87. Bulut S, Nazir T. Implications of Enuresis in Children and Their Families. *Open Journal of Depression.* 2020; 9: 31-42.
88. Equit M, Klein AM, Braun-Bither K, Gräber S, von Gontard A. Elimination disorders and anxious-depressed symptoms in preschool children: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Jun;23(6):417-23. DOI: 10.1007/s00787-013-0468-9. Epub 2013 Sep 3. PMID: 23999731.
89. Niemczyk J, Wagner C, von Gontard A. Incontinence in autism spectrum disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018 Dec;27(12):1523-1537. DOI: 10.1007/s00787-017-1062-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29019014.
90. Wiggins LD, Nadler C, Hepburn S, et al. Toileting Resistance Among Preschool-Age Children with and Without Autism Spectrum Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2022 May 1;43(4):216-223. DOI: 10.1097/DBP.0000000000001036. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170572; PMCID: PMC9050947
91. Von Gontard A, Pirrung M, Niemczyk J, Equit M. Incontinence in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr Urol.* 2015 Oct;11(5):264.e1-7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.015. Epub 2015 May 22. PMID: 26052001.
92. Blum NJ, Taubman B, Nemeth N. During toilet training, constipation occurs before stool toileting refusal. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):e520-2. DOI: 10.1542/peds.113.6.e520. PMID: 15173531.