




FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia


**IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN LA
SINTOMATOLOGÍA CONDUCTUAL Y GASTROINTESTINAL DE
NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2026

Autor: Irene del Mar Román Herance

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Tutor: Amelia Ramón López.

Índice

Resumen.....	2
Introducción.....	2
Autismo.....	2
Microbiota.....	9
Objetivo.....	11
Materiales y métodos.....	12
Diseño del estudio.....	12
Estrategia de búsqueda de artículos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por alteraciones en la comunicación social y patrones de conducta restringidos y repetitivos, frecuentemente asociado a sintomatología gastrointestinal. En los últimos años, el eje microbiota-intestino-cerebro ha suscitado interés como posible mecanismo implicado en la fisiopatología del TEA, planteándose los probióticos como una intervención complementaria potencial.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la evidencia científica reciente sobre el impacto de la suplementación probiótica en niños con TEA. Se realizó una búsqueda en PubMed y Scopus en noviembre de 2025, seleccionándose finalmente cuatro ensayos clínicos.

Los resultados muestran efectos variables: algunos estudios evidencian mejorías en determinados dominios conductuales y gastrointestinales, especialmente en subgrupos específicos, mientras que otros no alcanzan diferencias estadísticamente significativas. En conjunto, la evidencia disponible es heterogénea y se requieren ensayos clínicos de mayor calidad metodológica.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; probióticos; microbiota intestinal; eje intestino-cerebro; síntomas gastrointestinales; población pediátrica.

Introducción

Autismo

Lo que anteriormente se conocía como autismo, en la actualidad se englobado en el Trastorno del Espectro Autista (TEA) que recoge en su definición al conjunto de alteraciones del desarrollo neurológico que se manifiestan tanto en la infancia como en la edad adulta.^{1,4}

Se caracteriza por la presencia de dificultades persistentes en la comunicación y en la interacción social, así como por comportamientos e intereses limitados, repetitivos e inflexibles que afectan a distintas áreas de la vida cotidiana.^{1,2}

Estas dificultades suelen ser lo suficientemente significativas como para generar repercusiones en el ámbito personal, familiar, social, educativo y laboral. Aunque la forma en que se manifiesta el trastorno puede variar según el contexto, el nivel de apoyo recibido y las características individuales, el TEA se considera una condición crónica y estable a lo largo del ciclo vital.³ Las personas dentro del espectro presentan una gran diversidad de habilidades cognitivas y lingüísticas, que pueden ir desde niveles dentro de la media hasta alteraciones más marcadas.³

Con frecuencia, el TEA presenta una comorbilidad con otros trastornos del neurodesarrollo o condiciones médicas y psiquiátricas, entre las cuales se encuentran la discapacidad intelectual, los trastornos del lenguaje, las disfunciones sensoriales, la epilepsia, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), diversas alteraciones gastrointestinales o de la conducta alimentaria, así como ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), daño cerebral invisible (DCI) y trastornos del sueño.²

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que, aproximadamente, 1 de cada 127 personas a nivel mundial presenta TEA. Esta cifra debe entenderse como una media global, ya que la frecuencia del diagnóstico varía de forma considerable entre los distintos estudios realizados. Sin embargo, algunos trabajos de investigación con controles más rigurosos han registrado tasas notablemente superiores.⁶

Por otro lado, en numerosos países de ingresos medios y bajos aún no se dispone de datos suficientes para determinar la prevalencia real del autismo, debido a la escasez de investigaciones epidemiológicas sistemáticas.⁶

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.^a Revisión, siendo esta la más actualizada (CIE-11)^{4,6}, los síntomas del Trastorno del Espectro Autista pueden manifestarse con una amplia variabilidad, abarcando un rango muy extenso dentro del espectro.⁴ La clasificación que se presenta a continuación tiene como objetivo organizar estos síntomas de manera que el proceso diagnóstico resulte más ágil, preciso y accesible para los profesionales que intervienen en su detección y evaluación.

1. Dificultades en la comunicación e interacción social⁶

Las personas con TEA pueden experimentar diversos grados de alteración en las habilidades comunicativas y sociales, que se manifiestan en una o varias de las siguientes áreas:⁶

- **Comprensión e interpretación social:** las personas con TEA suelen presentar dificultades para entender, mostrar interés o responder adecuadamente a las interacciones sociales, ya sean verbales o no verbales.⁶
- **Coordinación entre lenguaje verbal y no verbal:** se observa una menor integración entre el habla y otros elementos comunicativos, como el contacto visual, gestos, expresiones faciales o lenguaje corporal, los cuales pueden aparecer con menor frecuencia o intensidad.⁶
- **Uso del lenguaje en contextos sociales:** existe limitación para emplear el lenguaje de forma recíproca, lo que dificulta iniciar, mantener o adaptar conversaciones según la situación o el interlocutor.⁶
- **Conciencia y adecuación social:** el comportamiento puede no ajustarse al contexto social, como resultado de una menor percepción o comprensión de las normas y expectativas sociales.⁶
- **Empatía y comprensión emocional:** se presentan dificultades para reconocer y responder de forma adecuada a las emociones, sentimientos o actitudes de otras personas.⁶
- **Intercambio de intereses:** suele haber una disminución en la reciprocidad social, con poca participación compartida en actividades o temas de interés común.⁶
- **Relaciones interpersonales:** se observan problemas para establecer y mantener vínculos sociales típicos, lo que puede afectar la interacción y la integración en el entorno.⁶

2. Patrones restringidos, repetitivos e inflexibles de comportamiento e intereses⁶

Las personas con TEA pueden mostrar conductas o intereses que resultan atípicos o excesivos para su edad y contexto sociocultural. Estas manifestaciones suelen reflejarse en uno o varios de los siguientes aspectos:

- **Resistencia al cambio:** presentan dificultad para adaptarse a nuevas situaciones o experiencias, mostrando malestar o ansiedad ante modificaciones mínimas en sus rutinas o en entornos familiares.⁶
- **Adherencia rígida a rutinas o normas:** tienden a seguir itinerarios u horarios de manera inflexible, insistiendo en mantener ciertos patrones o reglas incluso en actividades recreativas.⁶
- **Comportamientos ritualizados:** pueden realizar acciones repetitivas carentes de finalidad práctica, como alinear, clasificar u ordenar objetos de una forma concreta.⁶
- **Movimientos estereotipados:** pueden manifestar movimientos corporales repetitivos o posturas inusuales, como balancearse, caminar de puntillas o mover las manos y los dedos de forma peculiar.⁶
- **Intereses restringidos o focalizados:** muestran una atención intensa y persistente hacia temas, objetos o estímulos específicos, acompañada a veces de un apego inusual a ciertos objetos.⁶
- **Alteraciones en el procesamiento sensorial:** presentan hipersensibilidad o hiposensibilidad a estímulos como sonidos, luces, texturas, olores, sabores, temperatura o dolor, o bien un interés inusual hacia ellos.⁶

Según la CIE-11, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) se clasifica atendiendo al nivel de desarrollo intelectual y al grado de afectación del lenguaje funcional, con el fin de facilitar un diagnóstico preciso y ofrecer apoyos adecuados a cada persona. Además, esta clasificación incorpora especificadores que describen con mayor detalle las características individuales y un calificador que permite identificar la pérdida de habilidades previamente adquiridas en algunos casos, siendo la siguiente:

Tabla 1. Tipos de TEA y características principales, según el criterio CIE-11.⁶

Tipo de TEA	Desarrollo intelectual	Lenguaje funcional	Características
1. TEA sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia leve o nula del lenguaje funcional.	Dentro del rango promedio.	Leve o nula deficiencia.	Se cumplen todos los criterios del TEA. El funcionamiento intelectual y adaptativo son adecuados. Existe una alteración mínima o inexistente en el uso funcional del lenguaje.
2. TEA con trastorno del desarrollo intelectual y leve o nula afectación del lenguaje funcional.	Presente (trastorno del desarrollo intelectual).	Leve o nula afectación.	Cumple criterios de TEA y de trastorno del desarrollo intelectual. Puede utilizar el lenguaje funcional para expresar necesidades y deseos personales.
3. TEA sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional	Dentro del rango promedio.	Deficiencia moderada.	Cumple criterios del TEA. Presenta deterioro notable del lenguaje funcional respecto a la edad. Usa solo palabras sueltas o frases simples con fines instrumentales.
4. TEA con trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional	Presente (trastorno del desarrollo intelectual).	Deficiencia moderada o grave.	Cumple criterios de TEA y trastorno del desarrollo intelectual. Marcado deterioro del lenguaje funcional: usa únicamente palabras o frases simples para expresar necesidades.
5. TEA con trastorno del desarrollo intelectual y con ausencia del lenguaje funcional	Presente (trastorno del desarrollo intelectual).	Ausente.	Cumple criterios de TEA y trastorno del desarrollo intelectual. No existe capacidad de utilizar lenguaje funcional acorde a la edad ni con fines comunicativos o instrumentales.

Seguendo el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM)⁴, elaborado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (*American Psychiatric Association, APA*), en su versión más reciente el DSM-5⁴, encontramos unificados bajo una sola categoría general los diagnósticos que anteriormente se

consideraban subdivisiones del TEA: el trastorno autista, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado.⁴

Esta actualización permite incluir dentro del diagnóstico a individuos que presentan manifestaciones leves del espectro autista. Además, el manual establece que los síntomas deben estar presentes desde la infancia temprana, aunque pueden no hacerse plenamente evidentes hasta que las demandas sociales superan las capacidades adaptativas del individuo.⁴

El procedimiento diagnóstico propuesto por el DSM-5 se desarrolla de la siguiente manera:

En primer lugar, se debe especificar si el trastorno del espectro autista está asociado a una afección médica o genética, a un factor ambiental conocido, o si coexiste con otro trastorno del desarrollo neurológico, mental o del comportamiento. En caso afirmativo, deberá indicarse de la forma siguiente: *“Trastorno del espectro autista asociado a (nombre de la afección o factor)”*.⁴

Seguidamente, se analiza la gravedad conforme a la Tabla 2, según las indicaciones de DSM-5, en esta se clasifica el nivel del trastorno en función del grado de apoyo que la persona requiere en su vida diaria.

Tabla 2. Clasificación DSM-5.⁴

Nivel de gravedad	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Grado 1 “Necesita ayuda”	Presentan deficiencias en la comunicación social que pueden generar dificultades en la interacción con los demás. <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para iniciar interacciones sociales. • Pueden parecer poco interesados en las relaciones sociales. • Utilizan frases completas, pero las conversaciones suelen ser unilaterales o fallidas. 	La inflexibilidad de comportamiento interfiere de forma significativa en uno o más contextos. <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para alternar entre actividades. • Problemas de organización y planificación que afectan a la autonomía.

	<ul style="list-style-type: none"> • Intentos de establecer amistades que resultan excéntricos o poco exitosos. 	
Grado 2 "Necesitan ayuda notable"	<p>Deficiencias notables en la comunicación verbal y no verbal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultades de interacción incluso con apoyo presencial. • Iniciativa social limitada y respuestas atípicas a las aproximaciones de otras personas. 	<p>La inflexibilidad de comportamiento y la dificultad para afrontar los cambios son frecuentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conductas restringidas y repetitivas evidentes. • Ansiedad o dificultad para cambiar el foco de atención.
Grado 3 "Necesita ayuda muy notable"	<p>Graves alteraciones en las habilidades de comunicación social verbal y no verbal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniciativa social muy limitada y respuesta mínima a las interacciones de otros. 	<p>Inflexibilidad conductual extrema.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gran dificultad para afrontar los cambios. • Comportamientos restringidos y repetitivos que interfieren gravemente en el funcionamiento diario. • Ansiedad intensa y gran dificultad para cambiar el foco de atención.

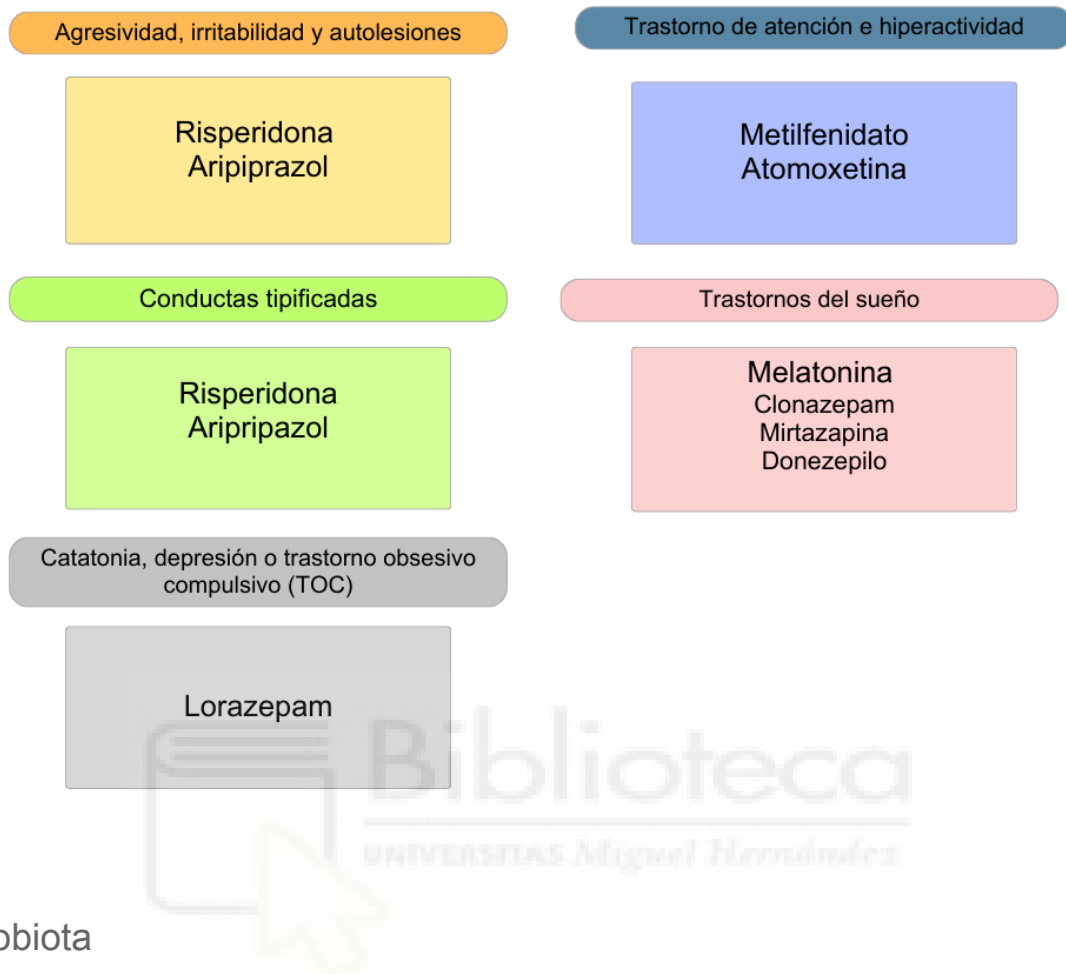
Asimismo, se debe señalar si va acompañado o no de un déficit intelectual y si hay o no un deterioro del lenguaje.

Por último, el manual indica la necesidad de especificar de manera independiente la presencia o ausencia de catatonia.⁴

En la actualidad el TEA no tiene cura. Por ello, con el fin de buscar una mejora en la calidad de vida de estas personas se combinan tratamientos terapéuticos y educativos totalmente individualizados con el objetivo de favorecer el desarrollo del potencial individual y fomentar su integración social.^{3,5}

Sin embargo, sí se pueden tratar gran parte de las enfermedades comórbidas como son:

Figura 1. Comorbilidad del TEA y tratamiento.⁵



Microbiota

Respecto a la microbiota, el término hace referencia al conjunto de microorganismos, principalmente bacterias, que habitan de manera simbiótica en el cuerpo humano.⁹ Su composición depende de factores como la alimentación, los hábitos de vida y el uso de fármacos. Desempeña un papel esencial en procesos como el metabolismo, la digestión y la respuesta inmunitaria.^{9,12}

Durante el desarrollo fetal, el entorno uterino se considera prácticamente estéril. Tras el nacimiento, el tracto intestinal del recién nacido se coloniza con microorganismos procedentes de la madre y del entorno.⁸ En los partos vaginales, el contacto con el canal del parto y la flora materna constituye la primera fuente de colonización, mientras que la lactancia materna favorece el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, gracias a los oligosacáridos de la leche, que actúan como prebióticos y estimulan el sistema inmunitario.⁸ Con la introducción de la

alimentación complementaria, la microbiota se diversifica con géneros como *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Veillonella* y *Prevotella*.⁸

Hacia los dos años de vida, la comunidad microbiana alcanza una estructura estable, similar a la del adulto. Sin embargo, factores como el uso temprano de antibióticos, el parto por cesárea o la alimentación artificial pueden alterar este equilibrio, reduciendo su diversidad y aumentando el riesgo de desarrollar alergias, asma u obesidad.⁸ A partir de los dos años hasta la edad adulta, la microbiota intestinal presenta una distribución característica a lo largo del tubo digestivo. En el estómago, donde el ambiente es más ácido, la densidad microbiana es baja y predominan *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Helicobacter*. En el intestino delgado, la cantidad de microorganismos aumenta progresivamente con presencia de *Bacteroides* y *Clostridium*, mientras que en el colon y el recto alcanza su máxima concentración, con abundancia de *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae* y *Eubacterium*.^{8,9}

La microbiota intestinal cumple funciones vitales en el procesamiento de nutrientes y la regulación metabólica.^(8,9) Participa en la fermentación de fibras y carbohidratos complejos, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que sirven como fuente de energía para las células intestinales y contribuyen al mantenimiento del equilibrio metabólico.⁽⁹⁾ Además, interviene en la síntesis de vitaminas como la K, B12 y el ácido fólico, en la absorción de minerales como calcio, magnesio y hierro, y en la metabolización de ácidos biliares y compuestos bioactivos, ayudando también a degradar sustancias tóxicas o potencialmente carcinógenas.^{8,9}

En el ámbito neurofisiológico, la microbiota influye en la producción de neurotransmisores como la serotonina y el GABA, modulando funciones cerebrales relacionadas con el estado de ánimo, el sueño, el dolor y la conducta. De hecho, cerca del 90% de la serotonina corporal se sintetiza en el intestino, bajo la influencia directa de las bacterias intestinales.^{9,10}

En este contexto, el eje intestino-cerebro-microbiota representa un sistema de comunicación bidireccional que conecta el sistema nervioso central (en adelante, SNC) con el tracto gastrointestinal a través de una compleja red neuronal,

endocrina, inmunológica y metabólica.⁹ Este eje integra la acción conjunta de la microbiota intestinal, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino y el sistema neuroinmune, garantizando la homeostasis intestinal y cerebral.^{9,10}

La comunicación entre ambos sistemas se produce mediante tres vías principales:⁹

- Neural: a través del nervio vago, que transmite señales directas entre el intestino y el cerebro.⁹
- Endocrina: mediante la liberación de neurohormonas, metabolitos y AGCC.⁽⁹⁾
- Inmunológica: a través de citoquinas y células inmunes que modulan las respuestas inflamatorias.⁹

Este eje también regula la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, modulando la respuesta al estrés y la liberación de catecolaminas. Cuando se produce una disbiosis intestinal es decir, un desequilibrio en la microbiota, la comunicación entre intestino y cerebro se ve alterada, favoreciendo la aparición de trastornos gastrointestinales, metabólicos y neurológicos.^{11,12}

En conjunto, la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro actúan como un sistema integrador esencial para el mantenimiento del equilibrio metabólico, inmunológico y neuropsicológico, demostrando que la salud intestinal y la salud mental están estrechamente relacionadas y dependen del adecuado funcionamiento de este complejo mecanismo de interacción.^{9,11,12}

Objetivo

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar la evidencia científica disponible acerca del impacto que la administración de probióticos puede tener en los síntomas y bienestar general de niños con trastorno del espectro autista.

Materiales y métodos.

Diseño del estudio

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se efectuó una búsqueda exhaustiva de publicaciones científicas en diversas bases de datos. Tras la recopilación inicial de los artículos, se procedió a una lectura analítica y comparativa con el objetivo de seleccionar aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este trabajo.

Estrategia de búsqueda de artículos

En noviembre de 2025 se llevó a cabo la revisión bibliográfica mediante una búsqueda minuciosa de información científica en distintas bases de datos especializadas en ciencias de la salud, con el fin de identificar estudios recientes sobre los efectos de la administración de probióticos en niños con TEA.

Las principales bases de datos utilizadas fueron PubMed y Scopus, ambas reconocidas internacionalmente por su rigor metodológico y la calidad de las publicaciones que indexan. El acceso a estas plataformas se realizó a través de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández (UMH), que permite la consulta directa y gratuita de artículos científicos mediante las credenciales institucionales del alumnado.

Estas herramientas resultaron especialmente útiles para localizar, revisar y seleccionar información actualizada, relevante para investigadores y estudiantes del ámbito sanitario. Entre las bases consultadas, Scopus fue la que proporcionó el mayor número de artículos pertinentes para el desarrollo de esta revisión.

La ecuación de búsqueda utilizada en PubMed fue la siguiente: ("Autistic Disorder"[Mesh] OR "Autistic Disorder"[Title/Abstract] OR "Autism"[Title/Abstract]) AND ("Probiotics"[Mesh] OR "Probiotics"[Title/Abstract]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract] OR "Efficacy"[Title/Abstract] OR "Clinical Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Treatment Effectiveness"[Title/Abstract])

De forma equivalente, la búsqueda en Scopus se estructuró de la siguiente manera: (TITLE-ABS-KEY("autism" OR "autistic disorder" OR "autism spectrum disorder")) AND (TITLE-ABS-KEY("probiotic" OR "probiotics" OR "lactobacillus" OR "bifidobacterium")) AND (TITLE-ABS-KEY("treatment outcome" OR "efficacy" OR "clinical effectiveness" OR "treatment effectiveness"))

Para poder garantizar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados, se aplicaron una serie de criterios de inclusión y exclusión que guiaron el proceso de selección de los artículos. Esto se hizo con el fin de garantizar que las fuentes utilizadas fueran fiables, actualizadas y coherentes con los objetivos de la presente revisión bibliográfica.

Criterios de inclusión:

- Se seleccionaron artículos originales publicados en revistas científicas de reconocido prestigio, sometidos a revisión por pares, priorizando aquellos que presentaran ensayos clínicos para disponer de datos primarios y de mayor rigor metodológico.
- Se incluyeron estudios cuyo objetivo coincidiera con el propósito de esta revisión, es decir, la evaluación de los efectos del uso de probióticos en niños con TEA.
- Únicamente se consideraron ensayos clínicos realizados en población pediátrica, a fin de mantener la coherencia con el grupo de estudio objeto de análisis.
- Se consideraron estudios publicados en los últimos cinco años, para asegurar la actualidad de los datos revisados.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron los artículos publicados en idiomas distintos al español o al inglés, para garantizar la correcta comprensión e interpretación de la información.
- También fueron descartados aquellos artículos cuyo texto completo no estaba disponible, impidiendo su evaluación crítica y detallada.

Resultados

En una búsqueda inicial se identificaron un total de 257 artículos, resultado de la combinación de las dos bases de datos consultadas, con 184 registros procedentes de Scopus y 73 de PubMed. Esta primera fase permitió obtener una visión amplia de la producción científica existente relacionada con el objeto de estudio.

A continuación, se llevó a cabo un primer cribado, en el que se aplicó como criterio temporal la selección de estudios publicados en los últimos cinco años, con el fin de asegurar la actualidad y relevancia de la información. Tras esta restricción, el número de registros se redujo a 178 artículos, que constituyeron la base documental inicial sobre la que se continuó el proceso de selección.

De estos 178 artículos, 124 procedían de Scopus, lo que representó el 69,66% del total, mientras que 54 artículos fueron obtenidos de PubMed, correspondientes al 30,33% restante. Posteriormente, se realizó una primera lectura de los resúmenes con el objetivo de identificar aquellos estudios potencialmente relevantes para la presente revisión.

En el caso de Scopus, esta revisión preliminar permitió seleccionar nueve artículos de interés. De ellos, cuatro estaban duplicados en la otra base de datos y dos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Por su parte, en PubMed, tras la lectura de los 54 resúmenes, se identificaron inicialmente ocho artículos relevantes, de los cuales cuatro coincidían con los ya seleccionados en Scopus y los cuatro restantes fueron descartados tras aplicar los criterios de exclusión.

Como resultado de este proceso de depuración, se obtuvo un total de siete artículos que pasaron a la fase de lectura exhaustiva en texto completo. Finalmente, tras este análisis detallado, se seleccionaron cuatro artículos, al ser los que cumplían íntegramente los criterios metodológicos y temáticos definidos, constituyendo así la base final para el análisis y la discusión de resultados de esta revisión bibliográfica.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

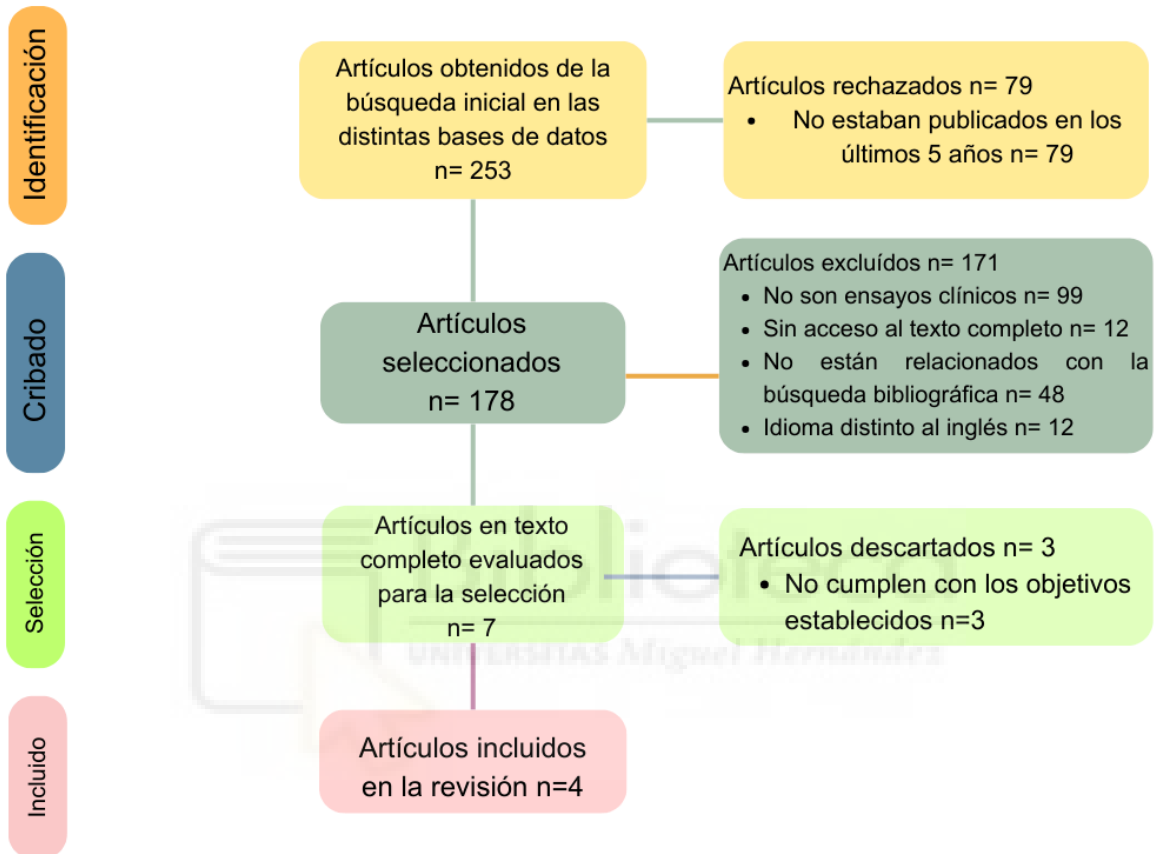


Tabla 3. Resumen de los artículos seleccionados y características principales.

Autor	Diseño	País	Población	Intervención	Periodo	Resultados obtenidos
Lin C-H, et al	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	China	60 niños R.E: 2 a 10 años Gi: 30 niños Gp: 30 niños	Gi: Polvo BF839 (10g/barra $\geq 10^6$ UFC/ barra de bacterias visibles) Gp: Maltodextrina (10g/barra)	16 semanas	El tratamiento con BF839 se asoció a una mejora significativa del comportamiento anormal y de los síntomas gastrointestinales en niños con TEA, sin efectos adversos relevantes.
Gaougaou G, et al	Ensayo abierto y no aleatorizado	Canadá	23 niños R.E: 4 a 11 años Gi: 23 niños Gc: 0 niños	Suplementación con probiótico BIO-K+ durante 14 semanas y su posterior monitorización hasta la semana 30	30 semanas	Los resultados indican que las bebidas probióticas son seguras y bien aceptadas, y que el protocolo es viable en niños con autismo. No obstante, se requieren estudios doble ciego controlados con placebo para confirmar su eficacia
Narula Khanna H et al.	Ensayo simple, ciego, aleatorizado y controlado con placebo	India	180 niños R.E: 2 a 9 años Gi: 90 niños Gc: 90 niños	Administración de un sobre de probiótico o placebo, disuelto en 50 mL de leche o agua tibia, dos veces al día.	12 semanas	La suplementación probiótica se asoció con una mejoría de los síntomas conductuales y gastrointestinales en niños con TEA, sin observarse efectos adversos. No obstante, estos hallazgos deben confirmarse en estudios con muestras de mayor tamaño.
Santocchi E, et al	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Italia	85 niños R.E: 18 a 72 meses Gi: 42 Gc: 43	El probiótico DSF se administró por vía oral, dos veces al día durante el primer mes y 1 sobre diario en los cinco meses siguientes. El placebo estaba compuesto por 4,4 g de maltosa y dióxido de silicio.	24 semanas	Los resultados obtenidos sugieren que los probióticos podrían ejercer efectos beneficiosos sobre los síntomas centrales del autismo en un subgrupo de niños con TEA, independientemente de su influencia específica en los síntomas gastrointestinales.
R.E: Rango de edad	Gi: Grupo intervención Gc: Grupo control					

Discusión

El primer artículo analizado fue el realizado por Lin C-H *et al.*¹³ El objetivo principal de este ensayo fue evaluar la capacidad de *Bacteroides fragilis* BF839 como probiótico en el tratamiento de los síntomas gastrointestinales característicos en niños con trastorno del espectro autista. Este estudio se sustentó en investigaciones previas que habían señalado el potencial de *Bacteroides fragilis* como probiótico para este tipo de sintomatología, así como en evidencias que demostraban la eficacia de la cepa BF839 en distintos dominios conductuales.

Sobre esta base, se llevó a cabo un ensayo clínico con el fin de demostrar su utilidad terapéutica en esta población. Este se diseñó de manera aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo. La muestra estuvo compuesta por 60 niños con edades comprendidas entre los 2 y los 10 años, todos ellos diagnosticados de trastorno del espectro autista. Se repartieron, de forma equitativa, entre el grupo de intervención con *Bacteroides fragilis* BF839 y el grupo placebo, considerando una posible tasa de abandono durante el seguimiento. La intervención tuvo una duración total de 16 semanas, realizándose evaluaciones al inicio del estudio y durante el seguimiento, concretamente en las semanas 8 y 16. Al grupo de intervención se le administró BF839 en formato polvo, dos veces al día, durante las 16 semanas, su composición fue 10 g/barra con $\geq 10^6$ UFC/barra de bacterias viables, mientras que al grupo placebo se le administró maltodextrina en la misma presentación y cantidad. Por último, todos los pacientes continuaron con sus programas habituales de intervención y rehabilitación.

En la Tabla 4 se presentan los instrumentos utilizados para la evaluación de la sintomatología conductual y gastrointestinal, los cuales permitieron analizar de manera objetiva los cambios registrados tras la intervención.

Tabla 4. Instrumentos utilizados para la evaluación de los síntomas conductuales y gastrointestinales.¹³

Instrumento	Área evaluada	Descripción	interpretación
ABC (Autism Behavior Checklist)	Conducta autista	Escala de 57 ítems que evalúa cinco áreas conductuales	una puntuación más alta indica una gravedad mayor de los síntomas del TEA
CARS (Childhood Autism Rating Scale)	Gravedad del TEA	Escala de 15 dominios para valorar la severidad global del trastorno	una puntuación más alta indica una gravedad mayor de los síntomas del TEA
SRS (Social Responsiveness Scale)	Interacción y comunicación social	Cuestionario de 65 ítems que Analiza la comunicación, interacción social y conductas repetitivas.	Una puntuación más alta indica un mayor deterioro en el funcionamiento social.
SM (Social Maturity Scale)	Habilidades adaptativas y sociales	Escala que analiza habilidades para la vida diaria y la interacción social en diferentes contextos.	Una puntuación estándar más alta indica mejores habilidades sociales.
GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)	Síntomas gastrointestinales	Cuestionario de 15 ítems que evalúa la intensidad de los principales síntomas gastrointestinales.	Una puntuación más alta refleja mayor intensidad o frecuencia de síntomas gastrointestinales.

Con el objetivo de analizar los cambios en la microbiota intestinal, se recogieron muestras de heces de un subgrupo de participantes al inicio del estudio y tras 16 semanas de intervención. El ADN extraído se sometió a secuenciación metagenómica para el análisis de la microbiota intestinal. No obstante, este análisis presenta como principal limitación que no se dispuso de muestras fecales de la totalidad de los participantes, circunstancia que debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados obtenidos.

Tabla 5. Comparación intergrupala a las 8 y 16 semanas. Lin C-H *et al.*¹³

Scale	Baseline (0 day)		Difference from baseline after 8 weeks of treatment			Difference from baseline after 16 weeks of treatment		
	Placebo group	BF839 group	Placebo group	BF839 group	p-value	Placebo group	BF839 group	p-value
Number of cases	30	30	29	28		29	28	
ABC total score	52.13 ± 22.88	53.33 ± 22.40	-6.00 ± 11.24 ^b	-6.39 ± 24.01	0.937	-9.40 ± 17.09 ^b	-15.43 ± 18.62 ^b	0.204
Sensory	9.57 ± 5.73	9.83 ± 4.78	0.38 ± 4.34	0.18 ± 7.05	0.897	-0.03 ± 4.50 ^b	-0.68 ± 7.11	0.679
Relating	11.53 ± 5.74	10.73 ± 5.91	-1.66 ± 4.12 ^b	-0.71 ± 5.61	0.472	-2.00 ± 4.56 ^b	-1.57 ± 6.06 ^b	0.761
Body and object use	5.97 ± 6.23	8.87 ± 8.59	-0.55 ± 3.10	-0.89 ± 8.51	0.840	-1.07 ± 5.73	-4.68 ± 6.29 ^b	0.026 ^a
Language	14.37 ± 6.69	13.63 ± 6.06	-1.76 ± 5.41	-1.79 ± 7.89	0.988	-2.93 ± 6.65 ^b	-3.86 ± 6.04 ^b	0.583
Social and self-help	10.70 ± 5.04	10.63 ± 5.95	-0.93 ± 5.68	-1.04 ± 5.36	0.943	-1.43 ± 5.16	-2.58 ± 4.55 ^b	0.378
Number of cases	30	30	29	28		29	28	
CARS score	32.00 ± 8.40	32.35 ± 7.51	-1.03 ± 3.25	-1.27 ± 4.01	0.810	-3.00 ± 4.97 ^b	-4.31 ± 5.31 ^b	0.338
Number of cases	18	16	17	14		18	15	
SRS score ^c	99.90 ± 24.21	99.41 ± 22.81	-4.39 ± 14.70	-5.04 ± 18.50	0.887	-12.28 ± 17.10 ^b	-13.89 ± 17.95 ^b	0.732
Awareness	12.86 ± 3.24	12.21 ± 2.61	-0.46 ± 2.47	-0.15 ± 2.60	0.655	-1.62 ± 3.48	-1.48 ± 2.81 ^b	0.870
Cognition	20.31 ± 4.78	19.41 ± 4.94	-0.57 ± 3.46	-0.54 ± 5.10	0.978	-2.45 ± 4.36 ^b	-2.11 ± 2.91	0.737
Communication	36.27 ± 9.60	34.55 ± 8.84	-2.29 ± 6.02	-1.04 ± 6.94	0.483	-4.48 ± 6.61 ^b	-4.41 ± 7.38	0.968
Motivation	15.67 ± 4.05	16.38 ± 5.14	-0.18 ± 3.91	-1.62 ± 4.19	0.198	-1.17 ± 4.05	-2.30 ± 5.19	0.369
Mannerisms	14.79 ± 6.86	16.86 ± 6.84	-0.89 ± 4.13	-1.69 ± 5.00	0.524	-2.55 ± 5.10	-3.59 ± 4.49	0.422
Number of cases	30	30	29	28		29	28	
S-M standardized score	9.00 (8.00, 9.50)	8.50 (8.00, 9.00)	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (0.00, 1.00)	0.268	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (0.00, 1.00)	0.154
Number of cases	30	30	29	28		29	28	
GSRS score	23.00 (19.50, 25.50)	21.50 (19.00, 26.75)	-1.00 (-3.00, 3.00)	-2.00 (-4.75, 3.75)	0.767	0.00 (-3.50, 3.00)	-3.00 (-4.75, 2.75)	0.138

^ap < 0.05 compared with the placebo group.

^bp < 0.05 compared with the baseline.

^cAt the time of the SRS assessment, one child over 4 years of age from the BF839 group dropped out, and one participant in the placebo group and one in the BF839 group missed completing the questionnaire at week 8.

En la tabla número 5 se muestran los parámetros obtenidos al inicio, durante el seguimiento y al final del estudio, con la finalidad de poder comparar la información obtenida.

En una primera interpretación, los autores Lin C-H *et al* compararon los datos obtenidos entre los grupos BF839 y placebo. En la semana 16 se observó que el grupo tratado con BF839 presentó una mejora estadísticamente significativa en una de las subescalas de la clasificación ABC, concretamente en la correspondiente al uso corporal y de objetos, en comparación al grupo placebo (p = 0.026). Asimismo, el grupo BF839 mostró mejoras numéricas frente al grupo placebo en la puntuación

total de la escala ABC, así como en las puntuaciones SRS y GSRS; sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p > 0,05$).

Por otra parte, los datos recogidos en la semana 8 de seguimiento indican que el grupo placebo evidenció una mejora en su puntuación total de la escala ABC y en determinadas subescalas asociadas respecto a los valores basales ($p < 0.05$). Del mismo modo, tras 16 semanas de intervención, ambos grupos presentaron mejoras significativas con respecto a sus valores iniciales ($p < 0.05$). No obstante, no puede descartarse que esta evolución positiva está relacionada con las terapias rehabilitadoras mantenidas durante todo el periodo de intervención.

Tabla 6. Evolución comparativa de los resultados clínicos en niños con TEA menores de 4 años entre el grupo intervención y el grupo control. Lin C-H *et al.*¹³

Scale	Baseline (0 day)		Difference from baseline after 8 weeks of treatment			Difference from baseline after 16 weeks of treatment		
	Placebo group (n = 12)	BF839 group (n = 14)	Placebo group (n = 12)	BF839 group (n = 13)	p-value	Placebo group (n = 12)	BF839 group (n = 13)	p-value
ABC total score	51.42 ± 5.55	54.50 ± 7.23	-1.17 ± 14.29	-12.15 ± 28.79	0.245	-6.42 ± 15.96	-20.23 ± 23.92 ^b	0.106
Sensory	10.50 ± 1.61	10.29 ± 1.53	0.58 ± 4.78	-1.85 ± 6.12 ^b	0.283	-0.25 ± 4.88 ^b	-2.08 ± 6.63 ^b	0.444
Relating	11.83 ± 1.82	11.00 ± 1.80	-0.75 ± 2.67	-2.62 ± 6.20	0.346	-1.58 ± 2.84	-2.85 ± 7.46	0.588
Body and object use	4.42 ± 1.35	9.36 ± 1.96	-0.33 ± 2.77	-0.92 ± 10.85	0.857	1.50 ± 3.87	-4.85 ± 4.60 ^b	0.001 ^a
Language	13.92 ± 2.07	14.36 ± 1.86	-0.42 ± 6.37	-2.92 ± 9.16	0.439	-2.83 ± 7.51	-5.31 ± 7.35 ^b	0.415
Social and self-help	10.75 ± 1.16	10.21 ± 1.66	1.75 ± 6.74	-1.38 ± 4.48	0.181	-0.083 ± 5.65	-3.00 ± 5.93	0.221
CARS score	33.33 ± 2.31	32.07 ± 2.11	-0.67 ± 2.67	-1.38 ± 4.81	0.646	-2.67 ± 2.99 ^b	-5.23 ± 6.47 ^b	0.223
S-M standardized score	8.00 (8.00, 9.75)	9.00 (8.75, 9.25)	0.00 (0.00, 0.75)	0.00 (0.00, 1.00)	0.485	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.00) ^b	0.585
GSRS score	22.50 (19.25, 24.00)	21.50 (18.75, 28.00)	-1.50 (-6.00, 3.75)	-2.00 (-6.00, 2.50)	0.849	0.00 (-4.00, 3.00)	-2.00 (-5.50, 1.00)	0.155

^a $p < 0.05$ compared with the placebo group.

^b $p < 0.05$ compared with the baseline.

Con el fin de ofrecer otro enfoque, los autores decidieron dividir a los pacientes en subgrupos en función de la edad (<4 años y ≥ 4 años), lo cuál permitió identificar diferencias en la respuesta a la intervención.

Los niños menores de 4 años tratados con BF839 mostraron una mejora significativa ($p = 0.001$) en la subescala de uso corporal y de objetos de la escala ABC a la finalización del tratamiento; sin embargo, en el resto de variables se observaron mejoras que no alcanzaron significación estadística frente al grupo

placebo ($p > 0.05$). Mas, al comparar ambos grupos con sus respectivos valores iniciales, el grupo BHF839 presentó mejoras significativas ($p < 0.05$) en la puntuación total del ABC, en varias subescalas, así como en las escalas CARS y SM estándar. Aun así, el grupo placebo únicamente mostró mejoras significativas en la subescala sensorial ABC y en la puntuación CARS.

Por otro lado, los niños de 4 años o más no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). Sin embargo, al comparar los valores obtenidos en la semana 16 con los valores iniciales, los datos evidenciaron mejoras estadísticamente significativas en las mismas escalas que en los niños menores de 4 años en ambos grupos. Lo cual puede ser indicativo de que con una intervención más temprana podríamos obtener mejores resultados.

Tabla 7. Comparación intergrupar de la mejoría clínica en niños con TEA con puntuación basal en CARS de 30 tras 8 y 16 semanas de intervención. Lin C-H *et al.*¹³

Scale	Baseline (0 day)		Difference from baseline after 8 weeks of treatment			Difference from baseline after 16 weeks of treatment		
	Placebo group (n = 19)	BF839 group (n = 15)	Placebo group (n = 19)	BF839 group (n = 14)	p-value	Placebo group (n = 19)	BF839 group (n = 14)	p-value
ABC total score	58.63 ± 4.33	65.27 ± 5.78	-3.73 ± 12.80	-5.21 ± 29.00	0.861	-5.05 ± 16.58	-19.71 ± 24.12 ^b	0.047 ^a
Sensory	11.05 ± 1.01	12.00 ± 1.27	0.26 ± 4.09	1.00 ± 7.20	0.712	0.21 ± 4.26	-1.29 ± 8.20	0.500
Relating	12.47 ± 1.24	14.33 ± 1.46	-1.16 ± 4.31	-1.50 ± 5.89	0.848	-1.21 ± 4.22	-3.79 ± 6.96	0.234
Body and object use	7.42 ± 1.39	12.13 ± 2.63	-0.53 ± 3.08	-0.07 ± 11.15	0.884	-0.32 ± 5.88	-5.71 ± 8.26	0.034 ^a
Language	15.58 ± 1.30	15.87 ± 1.54	-0.32 ± 5.88	-2.29 ± 9.93	0.516	-0.84 ± 6.75	-4.57 ± 7.03 ^b	0.134
Social and self-help	12.10 ± 1.09	11.67 ± 1.77	-0.21 ± 6.47	0.00 ± 5.19	0.921	-0.47 ± 5.74	-3.14 ± 5.70	0.195
CARS score	35.58 ± 0.98	38.40 ± 1.39	-1.16 ± 3.37	-1.86 ± 4.20	0.600	-2.11 ± 3.70 ^b	-5.57 ± 5.79 ^b	0.044 ^a
S-M standardized score	8.00 (8.00, 9.00)	8.00 (7.00, 9.00)	0.00 (0.00, 0.00) ^b	0.00 (-0.25, 1.00) ^b	0.702	0.00 (0.00, 1.00)	0.50 (0.00, 1.00) ^b	0.393
GSRS score	23.00 (20.00, 24.00)	22.00 (20.00, 31.00)	0.00 (-3.00, 3.00)	-3.50 (-7.36, -1.25)	0.045 ^a	2.00 (-3.00, 3.00)	-3.50 (-7.13, -1.25) ^b	0.014 ^a

^a $p < 0.05$ compared with the placebo group.

^b $p < 0.05$ compared with the baseline.

En otra instancia, los autores decidieron realizar un segundo análisis por subgrupos en función de la puntuación basal en la escala CARS. Los niños que presentaba una mayor gravedad tenían niveles CARS ≥ 30 ; en este grupo, los

pacientes a los que se le administró BF839 presentaron mejoras estadísticamente significativas frente al placebo en las escala ABC y en la subescala de uso corporal y objetos, así como la reducción de la gravedad evaluada mediante la escala CARS. Asimismo, en este subgrupo se observó una mejora en los síntomas gastrointestinales evaluados mediante la escala GSRS.

Sin embargo, en los niños con menos gravedad inicial (CARS < 30) no se identificaron diferencias significativas entre el grupo tratado con BF839 y el placebo. En ambos grupos se observa una mejora de los valores con respecto a los basales, sin una ventaja clara del probiótico. Estos datos podrían sugerir que la terapia con BF839 resulta más evidente en pacientes con mayor severidad inicial, es decir, que la gravedad clínica podría influir en la respuesta al tratamiento.

Con respecto a las muestras de heces recogidas durante el transcurso del ensayo, desde un punto de vista clínico, los pacientes intervenidos con BF839 no mostraron modificaciones relevantes en la diversidad global de la microbiota intestinal, pero sí presentaron cambios específicos en su composición y en su potencial metabólico. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los efectos clínicos observados podrían depender de una modulación selectiva de determinadas poblaciones bacterianas y las funciones que estas pueden desempeñar.

La mejoría de los síntomas gastrointestinales que mostraron determinados subgrupos de pacientes podría estar explicada por un aumento de especies del género *Bifidobacterium* y reducción de bacterias asociadas a la disbiosis intestinal. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que la relación entre la modulación de la microbiota y la respuesta clínica no puede considerarse causal.

Tras el análisis del primer artículo, se estudió el trabajo de Gaougaou G *et al.*,¹⁴ cuyos autores plantearon que los resultados poco concluyentes de ensayos previos con probióticos en niños con TEA podrían estar relacionados con el tipo de cepas utilizadas. Por ello, el objetivo principal del estudio fue evaluar la aceptabilidad y viabilidad de un suplemento probiótico multicepa comercializado (Bio-K+), compuesto por *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R y *Lactobacillus rhamnosus* CLR2. De forma complementaria, se recogieron

datos preliminares para analizar su posible impacto sobre el comportamiento, el sueño y la sintomatología gastrointestinal.

El estudio se diseñó como un ensayo abierto y no aleatorizado, centrado en la evaluación de la seguridad y viabilidad de la intervención. La duración total fue de 30 semanas, durante las cuales se monitorizó a 23 niños entre 4 y 11 años. El protocolo constó de 3 fases y 5 puntos de recogida de datos: una primera fase de pretratamiento 8 semanas antes de la intervención; una segunda fase de tratamiento, en la que se administró diariamente Bio-k+ durante 14 semanas, con una evaluación intermedia en la semana 7; y una fase final de seguimiento, en la que se recogieron datos 8 semanas después de la finalización del tratamiento. El suplemento probiótico Bio-K + aportaba una dosis mínima de 50×10^{-1} unidades formadoras de colonias (UFC) de la combinación de las tres cepas mencionadas.

Con el fin de evaluar los síntomas asociados al trastorno del espectro autista, se emplearon cuestionarios estandarizados en los distintos puntos temporales del estudio. La valoración de los síntomas autistas se realizó mediante el Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), que permite detectar cambios en la gravedad de los síntomas en respuesta a una intervención a través de una puntuación total y sus subescalas, donde valores más elevados indican una mayor gravedad. En función de la puntuación obtenida, los participantes se clasificaron en TEA leve (20–49 puntos), moderado (50–79 puntos) y grave (≥ 80 puntos). Asimismo, se administraron el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) y el Social Communication Questionnaire (SCQ) para evaluar, respectivamente, las funciones ejecutivas y la comunicación social.

La gravedad de la sintomatología gastrointestinal se evaluó mediante el Índice de Gravedad Gastrointestinal (IGG), mientras que el sueño se analizó utilizando el Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) y el cuestionario de horario habitual de sueño. En conjunto, estos instrumentos permitieron una evaluación multidimensional del impacto potencial de la suplementación probiótica sobre variables conductuales, gastrointestinales y del sueño.

La evaluación neuropsicológica se realizó en los puntos temporales T0 y T14 mediante las escalas WISC-V o WISC-IV, según la edad del participante, y permitió

clasificar el nivel intelectual. La ingesta dietética se registró antes de cada recogida de muestras fecales mediante registros alimentarios de tres días y recordatorios de 24 horas, con el fin de controlar posibles variaciones dietéticas durante el estudio.

Asimismo, se recogieron muestras de sangre en T0 y T14 y muestras de heces en los distintos puntos temporales, con el objetivo de analizar parámetros biológicos y el impacto de la suplementación sobre la microbiota intestinal. De forma complementaria, se realizaron registros de electroencefalografía (EEG) en T0, T14 y T22, y se utilizó actigrafía para evaluar de manera objetiva los ciclos de sueño-vigilia antes de las visitas principales.

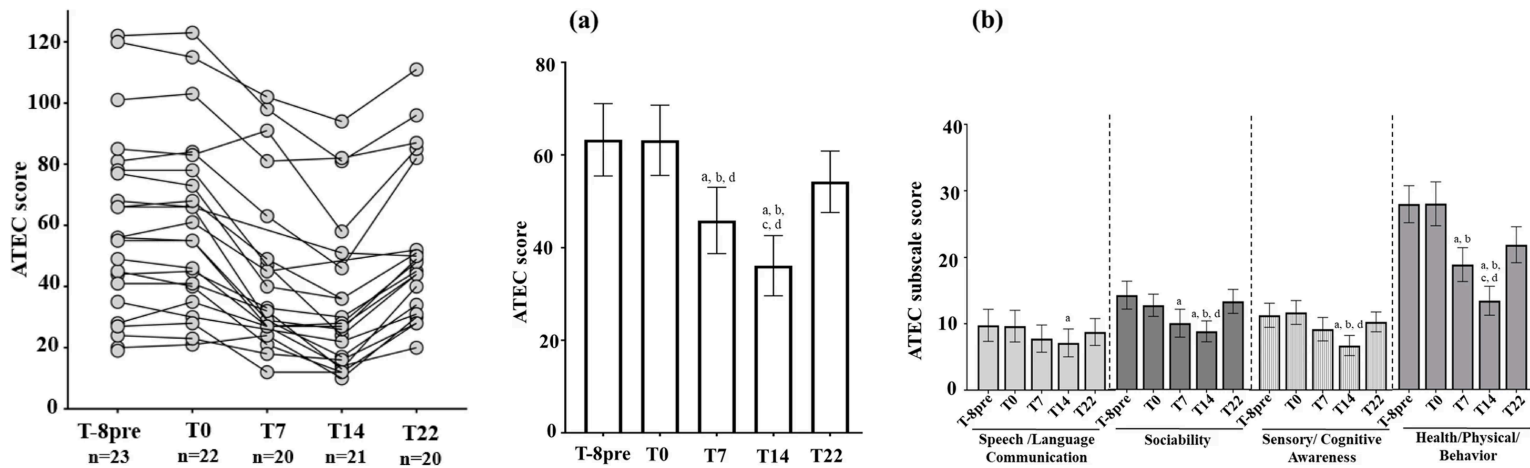
Tabla 8. Características clínicas iniciales y evaluación de diferencias por sexo. Gaougaou G *et al.*¹⁴

Síntomas	Sexo			Valor ^a p
	Todo	Hembras	Hombres	
<i>Autista</i>	N = 23	N = 7	N = 16	
Puntuación ATEC, media ± DE				
Total	59,3 ± 29,6	61,0 ± 41,2	58,5 ± 24,6	0,83
i. Comunicación oral/lenguaje	10,5 ± 9,5	13,9 ± 10,3	9,0 ± 9,0	0,28
ii. Sociabilidad	12,7 ± 8,0	12,6 ± 10,3	12,8 ± 6,7	0,57
iii. Conciencia sensorial/cognitiva	10,4 ± 7,1	11,1 ± 9,6	10,1 ± 6,1	0,91
iv. Salud/física/conductual	25,6 ± 11,3	23,4 ± 13,2	26,6 ± 10,7	0,55
Gravedad de las conductas autistas ^b , N (%)				1,00
Leve	10 (43,5)	3 (42,9)	7 (43,8)	
Moderado	8 (34,8)	2 (28,6)	6 (37,5)	
Severo	5 (21,7)	2 (28,6)	3 (18,8)	
<i>Gastrointestinal</i>				
Puntuación GSI, media ± DE	4,0 ± 2,7	2,6 ± 2,1	4,6 ± 2,8	0,10
Problemas gastrointestinales graves ^c , N (%)				0,19
Sí	12 (52,2)	2 (28,6)	10 (62,5)	
<i>Neuropsicológico</i>				
Escala de inteligencia ^d , N (%)				0,50
Extremadamente alto	0	0	0	
Muy alto	0	0	0	
Promedio alto	0	0	0	
Promedio	4 (26,7)	2 (100)	2 (15,4)	
Promedio bajo	1 (6,7)	0	1 (7,6)	
Muy bajo	0	0	0	
Extremadamente bajo	10 (66,7)	0	10 (76,9)	

Dado que el estudio no incluyó un grupo control con el que comparar los resultados obtenidos, lo que constituye una limitación metodológica relevante, la interpretación de los datos se realizó mediante la comparación intraindividual a lo largo del tiempo. Para ello, los autores utilizaron como referencia los datos recogidos ocho semanas antes del inicio de la intervención (T-8pre). En este punto basal se establecieron distintas clasificaciones, como el sexo y la gravedad de los

síntomas, que permitieron analizar la evolución de los participantes y comparar los resultados obtenidos en los distintos momentos del estudio.

Figura 2. Evolución de las puntuaciones totales y subescalas del ATEC a lo largo del estudio. Gaougaou G *et al.*¹⁴



La primera gráfica junto con la gráfica (a), muestra desde dos enfoques distintos la evolución de la puntuación total de la escala ATEC. En la primera se representan los valores individuales de cada participante a lo largo del estudio, mientras que en la segunda se recogen los valores medios totales en cada uno de los momentos de evaluación. En ambas se observa de forma clara una reducción de la puntuación ATEC tras 14 semanas de intervención. En términos cuantitativos, los autores indican que esta puntuación disminuyó un 42,8 % con respecto a los valores iniciales, alcanzando significación estadística ($p < 0,001$).

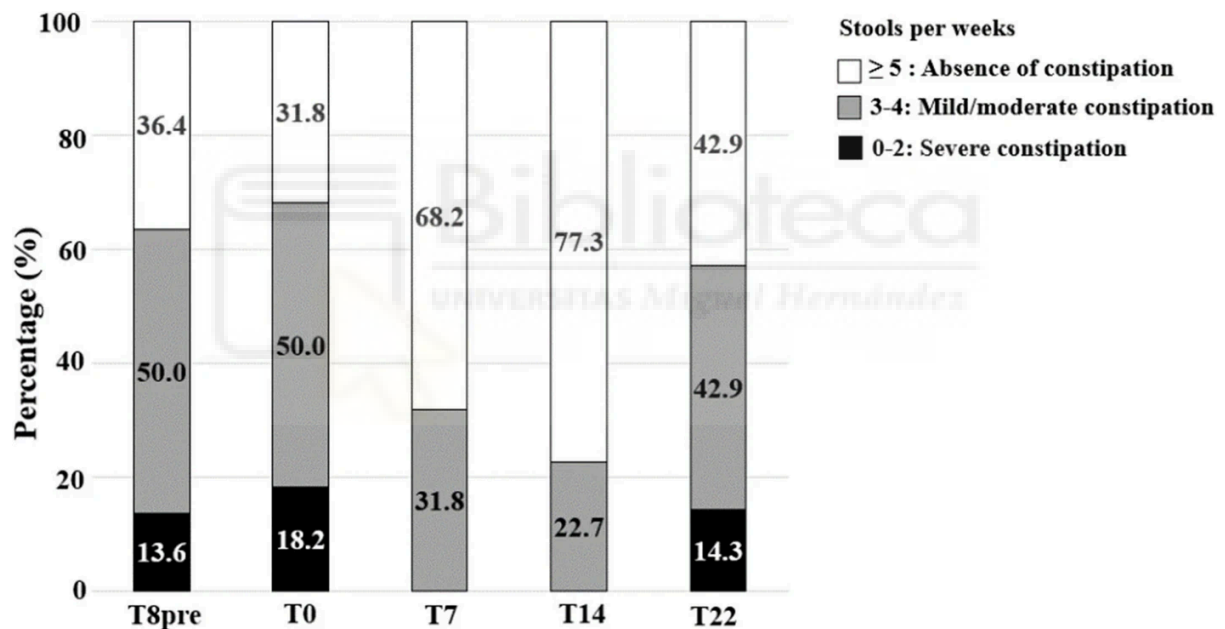
Asimismo, en la representación individual se aprecia una mejora clínica relevante, ya que seis participantes inicialmente clasificados con sintomatología moderada pasaron a la categoría leve tras la intervención, mientras que tres participantes con sintomatología grave pasaron a clasificarse como moderados.

Por su parte, la gráfica (b) muestra la evolución de las subescalas del ATEC, evidenciándose una reducción en los cuatro dominios del cuestionario. La mayor disminución se observó en la subescala de salud física y comportamiento, lo que

sugiere un mayor impacto de la intervención sobre aspectos relacionados con el bienestar físico, la irritabilidad y el comportamiento general.

Cabe destacar que en las tres gráficas se observa que, ocho semanas tras la suspensión del tratamiento, las puntuaciones regresan a valores cercanos a los basales, lo que sugiere que los efectos observados podrían estar vinculados a la administración continuada del probiótico y no mantenerse tras su retirada. La inclusión de un grupo control habría permitido aclarar este aspecto y reforzar la interpretación de los resultados.

Figura 3. Gravedad de los síntomas gastrointestinales durante el estudio (proporción de participantes con GSI ≥ 4). Gaougaou G *et al.*¹⁴



A la hora de interpretar los resultados gastrointestinales, los participantes se estratificaron en función de su puntuación en el índice GSI, considerando como síntomas gastrointestinales graves aquellos casos con una puntuación igual o superior a 4. Los resultados mostraron que la evolución de las puntuaciones ATEC y GSI fue similar en ambos grupos, lo que sugiere que la respuesta al tratamiento con probióticos no estuvo condicionada por la gravedad inicial de la sintomatología gastrointestinal. No obstante, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los valores registrados al final del tratamiento y los

obtenidos ocho semanas después de su suspensión, evidenciándose un empeoramiento de los síntomas gastrointestinales. Este patrón sugiere que la mejoría observada podría estar asociada a la administración continuada del probiótico y no mantenerse tras su retirada.

Finalmente, en relación con el estreñimiento, los datos muestran que al inicio del estudio 15 participantes presentaban este síntoma. Tras la finalización del periodo de intervención, únicamente 5 de ellos continuaban presentándolo, además con una menor gravedad, lo que sugiere una mejoría de la función intestinal asociada a la suplementación probiótica.

Por último, conviene señalar que, a pesar de que uno de los objetivos del estudio era evaluar el impacto de la suplementación probiótica sobre el sueño de los participantes, los resultados no presentan ni discuten de forma específica los hallazgos relacionados con esta variable, lo que limita la interpretación del efecto del tratamiento en este ámbito.

En tercer lugar, se examinó el artículo realizado por Narula Khanna H *et al.*¹⁵, cuyo planteamiento se fundamenta en la elevada prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) en la India, estimada entre el 1 % y el 1,5 %. Asimismo, en este contexto geográfico, la mayoría de los estudios disponibles sobre la relación entre el TEA y los probióticos corresponden a investigaciones de carácter preclínico, siendo limitada la evidencia clínica existente. En este sentido, el objetivo principal del estudio fue evaluar si la administración de probióticos podría contribuir a una mejoría de los síntomas conductuales y gastrointestinales asociados al TEA.

La investigación adoptó un diseño de ensayo clínico simple, ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con una duración total de 18 meses. La muestra estuvo compuesta por niños de entre 2 y 9 años con diagnóstico de TEA conforme a los criterios establecidos en el DSM-5.^{4,15}

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 1:1 al grupo probiótico o grupo placebo. El grupo experimental recibió sobres de 5 g que contenían 9 billones de unidades formadoras de colonias correspondientes a 12 cepas diferentes, mientras que el artículo no especifica la composición del placebo.

El preparado debía administrarse dos veces al día, previamente disuelto en 50 ml de leche tibia o agua templada, durante un periodo de 3 meses.

La adherencia al tratamiento se supervisó mediante un diario de seguimiento cumplimentado semanalmente por los padres. Asimismo, se realizaron evaluaciones exhaustivas a los padres con el fin de poder valorar los cambios clínicos. Durante el estudio, los niños mantuvieron su dieta habitual y continuaron con las terapias y programas de intervención previamente establecidos.

En este estudio, los instrumentos empleados para evaluar los cambios tras la intervención fueron prácticamente los mismos que los utilizados en el trabajo de Lin C-H *et al.*⁽¹³⁾ Concretamente, se aplicaron las escalas SRS-2 y ABC-2 para valorar la gravedad de los síntomas y la capacidad de respuesta social. La principal diferencia respecto al estudio previo radica en que la versión ABC-2 incluye un ítem adicional en comparación con la escala ABC original.^{13,15}

Para la evaluación de la sintomatología gastrointestinal se utilizó el Índice de Gravedad Gastrointestinal (GSI), en el que una puntuación más elevada indica mayor intensidad o frecuencia de los síntomas. Asimismo, como objetivo secundario, se exploró la posible correlación entre los síntomas gastrointestinales y los conductuales, con el fin de analizar la relación entre ambas dimensiones clínicas.

Si bien el primer artículo otorgó mayor relevancia a la escala ABC y a sus correspondientes subescalas, en este estudio se concedió una importancia equivalente tanto a la escala SRS-2 como a sus distintos dominios. Por el contrario, en el trabajo previo la SRS-2 se presentó únicamente a través de su puntuación global, sin un análisis detallado de sus subescalas.^{13,15}

Tabla 9. Valoración de los síntomas conductuales mediante la escala SRS-2 en niños con TEA. Narula Khanna H *et al.*¹⁵

Assessment tools	Level (score range)	Probiotic (n=90)			Placebo (n=90)		
		Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value	Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value
Mean (SD) SRS-2 total T score		76.59 (6.76)	70.49 (8.51)	0.340*	75.49 (8.57)	72.39 (7.03)	0.010 ^{†‡}
Difference in mean score		6.10			3.10		
SRS-2 total T score	Normal (≤59)	0 (0.00)	7 (7.80)	0.000 [‡]	7 (7.80)	1 (1.10)	0.000 [‡]
	Mild (60–65)	8 (8.90)	19 (21.10)		11 (12.20)	6 (6.70)	
	Moderate (66–75)	24 (26.70)	49 (54.40)		24 (26.70)	56 (62.20)	
	Severe (≥76)	58 (64.40)	15 (16.70)		48 (53.30)	27 (30.00)	
SCI T score	Normal (≤59)	0 (0.00)	7 (7.80)	0.000 [‡]	7 (7.80)	3 (3.30)	0.342
	Mild (60–65)	3 (3.30)	18 (20.00)		12 (13.3)	11 (12.20)	
	Moderate (66–75)	34 (37.80)	50 (55.60)		32 (35.60)	42 (46.70)	
	Severe (≥76)	53 (58.90)	15 (16.70)		39 (43.30)	34 (37.80)	
RRBI T score	Normal (≤59)	9 (10.00)	12 (13.30)	0.000 [‡]	12 (13.30)	2 (2.20)	0.000 [‡]
	Mild (60–65)	12 (13.30)	27 (30.00)		12 (13.30)	37 (41.10)	
	Moderate (66–75)	17 (18.90)	37 (41.10)		36 (40.00)	34 (37.80)	
	Severe (≥76)	52 (57.80)	14 (15.60)		30 (33.30)	17 (18.90)	

*Indicates *p* value determined between the two groups—probiotic and placebo at baseline.
[†]Indicates *p* value determined between the two groups—probiotic and placebo at the end of 3 months; data are expressed as mean (SD). All other *p* values are for differences from baseline within each group, and data are presented as absolute numbers (percentages).
[‡]Indicates statistically significant difference with *p*<0.05; χ^2 test was performed.
ASD, autism spectrum disorder; RRBI, restricted, repetitive behaviours and interests; SCI, social communication and interaction; SRS-2, Social Responsiveness Scale-2.

Esta tabla recoge los resultados obtenidos mediante la escala SRS-2 y permite identificar los cambios producidos en el transcurso del ensayo. En primer lugar, se presentan las puntuaciones medias comparativas entre ambos grupos, observándose al finalizar los tres meses una mejora estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la interacción y comunicación social en el grupo que recibió probióticos en comparación con el grupo control.

Posteriormente, los autores analizaron la evolución interna de cada grupo, comparando las puntuaciones basales con las obtenidas tras la intervención. En este análisis, se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la puntuación T total de la SRS-2 en ambos grupos. Una tendencia similar se dió en la subescala correspondiente a conductas e intereses restringidos y repetitivos (RRBI), donde tanto el grupo control como intervención mostraron mejoría respecto a los niveles iniciales.

Ahora bien, en lo que respecta al dominio de comunicación e interacción social (SCI), la mejoría alcanzó significación estadística exclusivamente en el grupo probiótico, sin observarse cambios relevantes en el grupo placebo. Este resultado plantea la posibilidad de un efecto más específico de la intervención sobre los componentes centrales de la interacción social.

Tabla 10. Análisis de la sintomatología conductual mediante la herramienta ABC-2 en niños con TEA. Narula Khanna H *et al.* ¹⁵

Behavioural characteristics (scale range)	Level (score range)	Probiotic (n=90)			Placebo (n=90)		
		Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value	Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value
Irritability (0-60)	Mild (<15)	44 (48.89)	47 (52.23)	0.766	44 (48.89)	40 (44.44)	0.754
	Moderate (=15)	0 (0.00)	0 (0.00)		8 (8.89)	7 (7.78)	
	Severe (≥16)	46 (51.11)	43 (47.77)		38 (42.22)	43 (47.78)	
Social withdrawal or lethargy (0-64)	Mild (<18)	32 (35.56)	71 (78.89)	0.000*	29 (32.22)	48 (53.33)	0.006*
	Moderate (=18)	6 (6.66)	3 (3.33)		8 (8.89)	2 (2.22)	
	Severe (≥19)	52 (57.78)	16 (17.78)		53 (58.89)	40 (44.45)	
Stereotypic behaviour (0-28)	Mild (<4)	23 (25.55)	45 (50.00)	0.000*	17 (18.89)	44 (48.89)	0.000*
	Moderate (=4)	14 (15.56)	26 (28.89)		5 (5.55)	10 (11.11)	
	Severe (≥5)	53 (58.89)	19 (21.11)		68 (75.56)	36 (40.00)	
Hyperactive (0-64)	Mild (<24)	29 (32.22)	60 (66.67)	0.000*	42 (46.67)	37 (41.11)	0.687
	Moderate (=24)	2 (2.22)	2 (2.22)		5 (5.55)	7 (7.78)	
	Severe (≥25)	59 (65.56)	28 (31.11)		43 (47.78)	46 (51.11)	
Inappropriate speech (0-16)	Mild (<4)	36 (40.00)	60 (66.67)	0.000*	42 (46.67)	41 (45.55)	0.919
	Moderate (=4)	4 (4.44)	9 (10.00)		13 (14.44)	15 (16.67)	
	Severe (≥5)	50 (55.56)	21 (23.33)		35 (38.89)	34 (37.78)	
Total (0-232)	Mild (<66)	24 (26.67)	57 (63.33)	0.000*	37 (41.11)	54 (60.00)	0.028*
	Moderate (=66)	9 (10.00)	0 (0.00)		3 (3.33)	3 (3.33)	
	Severe (≥67)	57 (63.33)	33 (36.67)		50 (55.56)	33 (36.67)	

Data are expressed as absolute numbers (percentages).
A χ^2 test was performed.
*Indicates statistically significant difference with $p < 0.05$.
ABC-2, Aberrant Behaviour Checklist-2; ASD, autism spectrum disorder.

En relación a la escala ABC-2, no se realizó una comparación directa entre grupo control y grupo intervención, lo cual constituye una limitación del estudio, ya que solo podemos estudiar la evolución intra-grupo respecto a los valores basales. Bajo este enfoque, los resultados muestran que existen tres ítems en los que se alcanzó significancia estadística ($p < 0.05$) tanto en el grupo probiótico como placebo: aislamiento social o letargo, comportamiento estereotipado y en la clasificación total.

Por su parte, el grupo tratado con probióticos presentó mejoras estadísticamente significativas adicionales en dos dominios específicos:

hiperactividad y lenguaje inapropiado. Finalmente, en la subescala correspondiente a la irritabilidad, ninguno de los grupos evidenció cambios significativos tras la intervención.

Tabla 11. Determinación de la gravedad de los síntomas gastrointestinales según la escala GSI. Narula Khanna H *et al.*¹⁵

GSI	Level definitions	Probiotic (n=90)			Placebo (n=90)		
		Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value	Baseline n (%)	After intervention n (%)	P value
Constipation	0–2 stools/week	16 (17.78)	17 (18.89)	0.003*	17 (18.89)	2 (2.22)	0.001*
	3–4 stools/week	36 (40.00)	16 (17.78)		35 (38.89)	47 (52.22)	
	>5 stools/week	38 (42.22)	57 (63.33)		38 (42.22)	41 (45.56)	
Diarrhoea	0–1 stool/week	60 (66.67)	72 (80.00)	0.043*	75 (83.33)	48 (53.33)	0.000*
	2–3 stools/week	30 (33.33)	18 (20.00)		15 (16.67)	42 (46.67)	
Average stool consistency	Formed	55 (61.11)	72 (80.00)	0.009*	73 (81.11)	68 (75.56)	0.470
	Loose/unformed	28 (31.11)	17 (18.89)		17 (18.89)	22 (24.44)	
	Watery	7 (7.78)	1 (1.11)		0 (0.00)	0 (0.00)	
Stool smell	Normal	42 (46.67)	65 (72.22)	0.001*	53 (58.89)	61 (67.78)	0.321
	Abnormal	34 (37.78)	14 (15.56)		29 (32.22)	20 (2.22)	
	Unusually foul	14 (15.55)	11 (12.22)		8 (8.89)	9 (10.00)	
Flatulence	Normal	37 (41.11)	56 (62.22)	0.000*	61 (67.78)	66 (73.33)	0.811
	Frequent	28 (31.11)	29 (32.22)		27 (30.00)	22 (24.44)	
	Daily	25 (27.78)	5 (5.56)		2 (2.22)	2 (2.22)	
Abdominal pain	Normal	53 (58.89)	71 (78.89)	0.001*	69 (76.67)	69 (76.67)	1.000
	Mild discomfort	28 (31.11)	19 (21.11)		21 (23.33)	21 (23.33)	
	Moderate to severe	9 (10.00)	0 (0.00)		0 (0.00)	0 (0.00)	
GSI score	<6	56 (62.22)	81 (90.00)	0.000*	77 (85.56)	74 (82.22)	0.543
	≥6	34 (37.78)	9 (10.00)		13 (14.44)	16 (17.78)	

Data are expressed as absolute numbers (percentages).
 *Indicates statistically significant difference with $p < 0.05$; χ^2 test was performed.
 ASD, autism spectrum disorder; GI, gastrointestinal; GSI, Gastrointestinal Severity Index.

La tabla 11 expone los datos relativos a la sintomatología gastrointestinal evaluada mediante la escala GSI. En ella se aprecia que los niños de ambos grupos presentan mejoras estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en estreñimiento y diarrea respecto a los valores basales. No obstante, dado que la tabla únicamente recoge comparaciones intra-grupales respecto a los valores basales, los autores interpretan que la mejoría observada fue más favorable en el grupo tratado con probióticos.

Por su parte, únicamente el grupo sometido a la intervención mostró mejoras estadísticamente significativas en la consistencia de las heces, el olor fecal, la frecuencia de flatulencias diarias y el dolor abdominal. Estos resultados podrían

reflejar una tendencia hacia la normalización del tránsito intestinal tras la intervención. De igual manera, en relación con la puntuación total del GSI, se constató una disminución tras la intervención en el grupo probiótico, lo que nos hace pensar en una mejoría clínicamente relevante de la sintomatología gastrointestinal.

Tabla 12. Estudio de la asociación entre la sintomatología conductual y gastrointestinal en ambos grupos. Narula Khanna H *et al.*¹⁵

Groups	GI symptoms as assessed by GSI	Behavioural symptom scores as evaluated by SRS-2 total T scores					
		Unstandardised coefficient (B)	SE	Standardised coefficient (β)	t-value	P value	95% CI
Probiotic (n=90)	Constant*	68.22	1.21	—	56.41	0.000 [†]	65.81—70.62
	GSI score	1.20	0.44	0.28	2.75	0.007	0.33—2.06
Placebo (n=90)	Constant*	71.19	1.08	—	65.91	0.000 [†]	69.04—73.33
	GSI score	0.59	0.33	0.19	1.79	0.077	0.07—1.25
Behavioural symptom scores as evaluated by the ABC-2 tool							
Probiotic (n=90)	Constant*	53.17	2.87	—	18.50	0.000 [†]	47.46—58.88
	GSI score	2.56	1.05	0.25	2.45	0.016 [†]	0.48—4.65
Placebo (n=90)	Constant*	59.96	3.18	—	18.86	0.000 [†]	53.64—66.26
	GSI score	2.81	0.98	0.29	2.88	0.005 [†]	0.87—4.75

Bivariate regression analysis was performed.
 *The 'constant' value indicates the expected outcome value when the GI index score is assumed to be zero.
 †Indicates statistically significant difference with $p < 0.05$.
 ABC-2, Aberrant Behaviour Checklist-2; ASD, autism spectrum disorder; GI, gastrointestinal; GSI, Gastrointestinal Severity Index; SRS-2, Social Responsiveness Scale-2.

Como análisis final los autores del estudio hicieron una correlación estadística entre los síntomas gastrointestinales y el comportamiento de los pacientes. En este se puede apreciar que en el grupo probiótico, un incremento de una unidad en la puntuación del GSI se asoció con un aumento significativo tanto en la puntuación total T de la SRS-2 como en la escala ABC-2.

Por último, se examinó el artículo presentado por Santocchi E *et al.*¹⁶ Estos autores, al revisar ensayos clínicos sobre la administración de probióticos en pacientes con TEA, identificaron importantes limitaciones metodológicas como: tamaños muestrales reducidos, criterios de selección heterogéneos y diseños predominantemente abiertos o de tipo caso-control. Tales debilidades comprometían la solidez y la generalización de los resultados disponibles.

Con el propósito de aportar una evidencia más rigurosa, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 6 meses y cuatro brazos paralelos, siguiendo una asignación 1:1. El estudio incluyó a

niños preescolares de entre 18 y 72 meses con diagnóstico de TEA según los criterios del DSM-5, reclutados entre 2015 y 2018. El objetivo principal fue evaluar el efecto de la suplementación con la Formulación De Simone (DSF) sobre la sintomatología nuclear del TEA, los síntomas gastrointestinales y determinados biomarcadores inflamatorios plasmáticos y fecales.

Tras la evaluación basal (T0), que incluyó datos demográficos, antecedentes clínicos, medidas antropométricas y diversas escalas diagnósticas y conductuales, los participantes fueron clasificados según la presencia o ausencia de síntomas gastrointestinales mediante el Índice de Gravedad Gastrointestinal (GSI). A partir de esta estratificación se configuraron los cuatro brazos del estudio ya que, dentro de cada subgrupo (GI y no GI), los niños fueron asignados aleatoriamente a recibir DSF o placebo durante 6 meses.

Tabla 13. Evolución de las medidas de eficacia desde el inicio hasta los 6 meses en ambos grupos. Santocchi E *et al.*¹⁶

Characteristics	Placebo (32)			Probiotics (31)			p ANOVA Pla/Pro T0	p ANOVA Pla/Pro T0-T2
	T0	T2	Change T0-T2	T0	T2	Change T0-T2		
Age, mean (SD), y	4.09 (0.97)	4.62 (0.98)	0.52	4.29 (1.22)	4.82 (1.23)	0.53	ns	ns
Boys, No. (%)	27 (84.4)	27 (84.4)	n. a.	24 (77.4)	24 (77.4)	n. a.	ns	ns
BMI m (DS)	16.06 (1.73)	15.91 (1.76)	-0.15	15.95 (1.93)	16.01 (2.18)	0.06	ns	ns
Melatonin supplementation n (%)			2 (6.25)			3 (9.7)		ns
Vitamin supplementation			3 (9.4)			7 (22.6)		ns
ADOS CSS^a								
Total	6.97 (1.91)	7.00 (1.80)	0.03	6.84 (1.39)	6.19 (1.56)	-0.65	ns	ns
Social Affect	6.41(2.21)	6.09 (1.82)	-0.31	6.26 (1.79)	5.35 (1.56)	-0.90	ns	ns
Restricted and repetitive behavior	8.22(1.31)	8.53 (1.34)	0.31	7.94 (1.57)	8.23 (1.45)	0.29	ns	ns
SCQ^b	16.06(5.54)	13.90 (6.19)	-2.16	12.83 (6.68)	11.97 (6.71)	-0.87	0.042	ns
RBS-R^c	22.31 (15.47)	19.13 (12.10)	-3.18	18.32 (13.17)	14.37 (8.01)	-3.96	ns	ns
DQ^d, standardized test								
General Quotient	62.29 (20.12)	61.14 (20.13)	-1.15	65.91 (18.06)	69.27 (20.09)	3.36	ns	ns
VABS II^e								
Composite Score	57.00 (16.74)	59.72 (16.38)	2.72	63.87 (22.12)	67.39 (22.29)	3.52	ns	ns
CBCL^f								
Total Problems	62.84 (10.97)	57.30 (9.05)	-5.54	60.94 (9.94)	57.80 (7.92)	-3.14	ns	ns
PSI^g								
Total Stress	74.76 (24.98)	61.03 (32.58)	-13.72	70.03 (29.63)	66.62 (31.15)	-3.41	ns	ns
GI Severity Index^h								
Total 6-GSI	1.38 (1.45)	1.29 (1.19)	-0.08	2.06 (2.14)	1.23 (1.48)	-0.83	ns	ns
Total GSI	2.91 (2.19)	2.16 (1.57)	-0.74	3.61 (2.92)	2.53 (2.19)	-1.08	ns	ns
Linguistic Levelⁱ		Pla T0-T2 (%)		Pro T0-T2 (%)				
	↓	=	↑	↓	=	↑		
	0	87.50	12.50	9.68	70.97	19.35	ns	ns

ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule; CBCL, 1.5-5 Child Behavior Checklist 1.5-5; CSS, Calibrated Severity Score; D, Definite Difference; GI, gastrointestinal; GSI, Gastrointestinal Severity Index; IQ, Intelligence Quotient; No., Number; NGI, Non-Gastrointestinal; Pla, Placebo; Pro, Probiotics; P, Probable Difference; PSI, Parental Stress Index; RBS-R, Repetitive Behaviors Scale-Revised; SCQ, Social Communication Questionnaire; SD, Standard Deviation; T, Typical Performance; VABS-II, Vineland Adaptive Behavior Scales-II, is to be understood as worsened compared to the previous evaluation, = is to be understood as unchanged from the previous evaluation, ↑ is to be understood as improved compared to the previous evaluation. Means, and standard deviations are reported.

^aHigher scores indicate greater severity (range of possible scores for Total, Social Affect and Restricted and Repetitive Behavior is 1-10).

^bHigher scores indicate greater severity (range 0-39) with a threshold of 15 compatible for a relevant impairment of social communication (some studies consider 9 in children younger than four years old).

^cHigher scores indicate greater severity of repetitive behaviors (range 0-114).

^dHigher scores indicate greater cognitive ability. Scores around 100 indicate normal intelligence; scores below 70 indicate a developmental delay.

^eHigher scores indicate greater adaptive competences. Scores around 100 indicate normal adaptive capacities; scores below 70 indicate a delay with respect to age.

^fHigher scores indicate greater severity; a score of 63 and above is generally considered clinically significant.

^gHigher scores indicate greater severity of parental stress index caused both by characteristics of the child and by negative experiences about the parenting role (Total Stress).

^hHigher scores indicate greater severity of gastrointestinal symptoms; Total 6-GSI has a range of 0 to 12, Total GSI has a range of 0 to 17.

ⁱThe "Overall Level of Non-Echoed Spoken Language" item (A1 score) of the ADOS-2 was used to differentiate non-verbal (those with absent language or less than 5 words) from verbal children.

Las evaluaciones de seguimiento se realizaron a los 6 meses (T2), incluyendo variables clínicas, registros de eventos adversos y tratamientos concomitantes. Paralelamente, se recogieron muestras sanguíneas y fecales en ambos momentos para analizar biomarcadores inflamatorios plasmáticos y calprotectina fecal.

La intervención consistió en la administración oral de la DSF, una mezcla probiótica multicepa previamente aprobada para uso pediátrico, compuesta por 450.000 millones de UFC distribuidas en ocho cepas bacterianas. Durante el primer mes se administraron dos sobres diarios, reduciéndose posteriormente a un sobre diario durante los 5 meses restantes. El tratamiento fue administrado en el domicilio por los progenitores o tutores legales. El placebo presentaba características organolépticas idénticas y estaba compuesto por maltosa y dióxido de silicio. Los cuidadores registraron semanalmente la adherencia y la posible administración de fármacos o suplementos adicionales. No se suspendieron las intervenciones terapéuticas habituales, aunque se contabilizaron las horas de tratamiento rehabilitador.

La variable principal fue la Puntuación Calibrada total del ADOS (ADOS-CSS), que permite estandarizar los resultados entre módulos y rangos de edad, reduciendo la influencia del nivel de desarrollo y factores demográficos. Se expresa en una escala de 1 a 10, donde valores más elevados indican mayor gravedad sintomática.

Como variables secundarias se analizaron: los dominios de Afecto Social y Conductas Repetitivas Restringidas del ADOS-CSS, el funcionamiento adaptativo (VABS-II), el nivel de desarrollo (GMDS-ER) y la severidad de la sintomatología gastrointestinal mediante el GSI y su versión reducida (6-GSI). También se evaluaron: comunicación social (SCQ), perfil sensorial (SP), conductas repetitivas (RBS-R), psicopatología comórbida (CBCL 1,5-5) y estrés parental (PSI). Se establecieron además cuatro categorías de nivel lingüístico expresivo a partir de ítems específicos del ADOS-2 y del ADI-R.

Para finalizar, se analizaron biomarcadores inflamatorios plasmáticos y de calprotectina fecal, en el momento basal (T0) y a los 6 meses de la intervención (T2).

En la tabla 13 se presentan los resultados obtenidos. El estudio incluyó 85 niños, de los cuales 55 pertenecían al grupo sin sintomatología gastrointestinal (NGI) y 30 al grupo con síntomas GI, distribuidos en 42 participantes en el grupo probiótico y 43 en el grupo placebo. Finalmente, 63 niños completaron el ensayo.

En el análisis global, desde el inicio hasta los 6 meses (T2), se observó una mayor proporción de mejoría en la puntuación total del ADOS-CSS en el grupo probiótico en comparación con el placebo. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística (RR = 1,60; $p = 0,16$), al situarse el valor de p por encima del umbral convencional de significación ($p < 0,05$). De manera concordante, el cambio en la puntuación media mostró una reducción de $-0,65$ puntos en el grupo probiótico frente a un ligero incremento de $+0,03$ en el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,08$). El resto de variables clínicas secundarias tampoco evidenció diferencias significativas en el análisis global de la muestra.

Uno de los hallazgos más relevantes fue el análisis diferencial según la presencia o ausencia de sintomatología gastrointestinal, que evidenció un patrón distinto de respuesta a la suplementación. En los niños sin síntomas GI (NGI) se observó una mejoría significativa ($p < 0,05$) en la gravedad global del TEA y en el dominio de Afecto Social, lo que sugiere que la modulación de la microbiota podría influir en los síntomas nucleares incluso en ausencia de clínica digestiva manifiesta.

En contraste, en el grupo con sintomatología gastrointestinal (GI), los efectos se concentraron principalmente en la mejoría de los síntomas digestivos y en determinadas áreas del funcionamiento adaptativo y sensorial. Estos resultados respaldan la existencia de perfiles clínicos diferenciados dentro del TEA y refuerzan la importancia de un enfoque terapéutico individualizado.

Finalmente, en relación con los resultados bioquímicos secundarios, no se detectaron cambios estadísticamente significativos tras la intervención. Los niveles de calprotectina fecal tampoco mostraron variaciones relevantes entre T0 y T2 en los participantes que completaron el estudio, lo que indica que la suplementación

probiótica no produjo modificaciones detectables en los parámetros inflamatorios evaluados.

Tabla 14. Análisis de las medidas de eficacia con diferencias significativas entre el nivel basal y los 6 meses en los subgrupos. Santocchi E *et al.*¹⁶

GI SUBJECTS	T0 (baseline)	T2 (after 6 months)	T0-T2	P ANOVA pla/pro T0	P ANOVA pla/pro T0-T2
VABS II RECEPTIVE^a					
PLA	6.75 (3.10)	7.12 (2.53)	0.38 (-1 to 2)	ns	0.0104
PRO	4.78 (3.03)	7.11 (3.14)	2.33 (1 to 6)		
DOMESTIC^a					
PLA	12.50 (2.27)	13.37 (3.16)	0.87 (-1 to 3)	ns	0.047
PRO	9.44 (5.50)	12.66 (2.74)	3.22 (0 to 14)		
COPING SKILLS^a					
PLA	11.25 (2.12)	9.75 (4.59)	-1.50 (-8 to 2)	ns	0.0115
PRO	9.11 (4.01)	10.22 (2.17)	1.11 (-1 to 10)		
TOTAL 6-GSP^b					
PLA	3.50 (0.93)	2.00 (1.53)	-1.75 (-3 to 0)	0.009	0.0191
PRO	5.00 (1.22)	1.67 (1.66)	-3.33 (-6 to 0)		
TOTAL GSI^c					
PLA	5.75 (1.03)	3.43 (1.81)	-2.28 (-5 to 0)	ns	0.0416
PRO	7.22 (1.99)	2.89 (2.31)	-4.33 (-8 to -2)		
GSI, Stool smell^d					
PLA	0.25 (0.71)	0.14 (0.38)	-0.15 (-1 to 0)	<0.001	<0.001
PRO	1.88 (0.33)	0.56 (0.88)	-1.32 (-2 to 0)		
GSI, Flatulence^d					
PLA	0.43 (0.79)	0.86 (0.90)	0.43 (0 to 1)	ns	0.0187
PRO	0.56 (0.88)	0.33 (0.50)	-0.23 (-1 to 0)		
NGI SUBJECTS					
ADOS ADOS CSS social^e					
PLA	6.37 (2.30)	6.33 (1.71)	-0.04 (-4 to 4)	ns	0.027
PRO	6.09 (2.00)	4.95 (1.56)	-1.14 (-5 to 2)		
ADOS CSS Total^e					
PLA	6.96 (1.90)	7.17 (1.79)	0.21 (-4 to 4)	ns	0.026
PRO	6.73 (1.49)	5.91 (1.63)	-0.82 (-4 to 2)		

ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule; D, Definite Difference; GSI, Gastrointestinal Severity Index; No., Number; NGI, Non-Gastrointestinal; Pla, Placebo; Pro, Probiotics; P, Probable Difference; SD, Standard Deviation; T, Typical Performance; VABS-II, Vineland Adaptive Behavior Scales-II. Means, standard deviations, and ranges are reported.

^av-scale: Higher scores indicate greater adaptive competences. Scores around 100 indicate normal adaptive capacities; scores below 70 indicate a delay with respect to age.

^bRange of possible scores, 0 to 12; higher scores indicate greater severity.

^cRange of possible scores, 0 to 17; higher scores indicate greater severity.

^dRange of possible scores, 0 to 2; higher scores indicate greater severity.

^eRange of possible scores, 1 to 10; higher scores indicate greater severity.

Conclusiones

La realización de esta revisión bibliográfica ha permitido profundizar en la compleja relación entre la microbiota intestinal y el Trastorno del Espectro Autista, así como en el potencial papel de los probióticos como intervención complementaria. Aunque la evidencia actual muestra resultados prometedores en

determinados subgrupos de pacientes, todavía existen limitaciones metodológicas que impiden establecer recomendaciones firmes.

Desde una perspectiva personal y formativa, este trabajo ha puesto de manifiesto la importancia de abordar el TEA desde un enfoque multidisciplinar e individualizado, considerando no solo los síntomas conductuales, sino también los gastrointestinales y el impacto global en la calidad de vida. Asimismo, refuerza la necesidad de seguir investigando con diseños más rigurosos que permitan trasladar los hallazgos científicos a la práctica clínica de manera segura y fundamentada.

En definitiva, el estudio del eje microbiota-intestino-cerebro abre nuevas líneas de investigación que podrían contribuir, en el futuro, a mejorar la atención integral de los niños con TEA.

Bibliografía

1. Gaona VA. Etiología del autismo. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024 [citado el 18 de febrero de 2026];84:31–6. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000200031&lng=es.
2. Ruggieri V. Autismo: condiciones médicas asociadas. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024 [citado el 18 de febrero de 2026];84:39–44. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000700039&lng=es.
3. Ruggieri V. Autismo. Abordajes terapéuticos y evidencia científica. Medicina (B Aires) [Internet]. 2025 [citado el 18 de febrero de 2026];85:16–21. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802025000800016&lng=es.
4. Rodrigo R, Yusta B, Iglesias G, Galnarescordero A. Trastornos del Espectro Autista: evidencia científica sobre la detección, el diagnóstico y el tratamiento. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. OSTEBA; 2022.
5. Ruggieri V. Autismo. Tratamiento farmacológico. Medicina (B Aires) [Internet]. 2023 [citado el 18 de febrero de 2026];83:46–51. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802023000800046&lng=es.

6. Autismo [Internet]. Who.int. [citado el 18 de febrero de 2026]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
7. ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. Who.int. [citado el 18 de febrero de 2026]. Disponible en:
<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
8. Rodríguez IDC, Borges CRA, Molina MC. Relación entre el autismo infantil y la microbiota intestinal. Rev Hosp Psiquiatr Habana [Internet]. 2023 [citado el 18 de febrero de 2026];20(1):e309–e309. Disponible en:
<https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/309>
9. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol. 2019;68:111–7.
10. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. Neurología [Internet]. 2022;37(6):492–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
11. Fuster O, González-Molero G. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. Nutr Hosp. 2007;22(2):26–34.
12. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021;44(7):519–35. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
13. Lin C-H, Zeng T, Lu C-W, Li D-Y, Liu Y-Y, Li B-M, et al. Efficacy and safety of Bacteroides fragilis BF839 for pediatric autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. Front Nutr [Internet]. 2024;11:1447059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2024.1447059>
14. Gaougaou G, Zahra R, Morel S, Bélanger V, Knoth IS, Cousineau D, et al. Acceptability and safety of a probiotic beverage supplementation (Bio-K +) and feasibility of the proposed protocol in children with a diagnosis of autism spectrum disorder. J Neurodev Disord [Internet]. 2025;17(1):30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s11689-025-09617-5>
15. Narula Khanna H, Roy S, Shaikh A, Chhabra R, Uddin A. Impact of probiotic supplements on behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A randomised controlled trial. BMJ Paediatr Open [Internet]. 2025;9(1):e003045. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2024-003045>

16. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: A randomized controlled trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020;11:550593. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2020.550593>

