

Tratamiento de los trastornos del espectro autista a través de la microbiota intestinal. Revisión de la literatura.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Álvaro Rodenas Larios.

Tutora: Dra. M^a Avelina Parrilla Escobar

TFG 2020-2021

ÍNDICE

1. Resumen	Pág. 4
2. Abstract	Pág. 4
3. Keywords	Pág. 4
4. Objetivo	Pág. 5
5. Introducción	Pág. 5
6. Métodos	Pág. 6
7. Resultados de Ensayos clínicos	Pág. 7
7.1. Prebióticos	Pág. 10
7.2. Probióticos	Pág. 12
7.3. Trasplante de microbiota fecal	Pág. 13
8. Discusión	Pág. 14
9. Conclusión	Pág. 16
10. Bibliografía	Pág. 17

RESUMEN

En los últimos años hay un creciente interés por el eje intestino-cerebro y la posibilidad de tratar enfermedades neuropsiquiátricas a través de la modificación de la microbiota intestinal. Se cree que los trastornos del espectro autista podrían verse beneficiados de esta diana terapéutica por lo que algunas de las investigaciones más recientes van dirigidas a evaluar el tratamiento con probióticos, prebióticos y trasplante fecal en niños con autismo.

Los prebióticos parecen tener un efecto positivo sobre los síntomas gastrointestinales de estos niños, mientras que apenas hay efecto sobre los síntomas de TEA. Los probióticos no han obtenido resultados importantes en cuanto a eficacia, salvo una discreta mejoría en el rango de edad entre los 7 y los 12 años, los niños no han mejorado su sintomatología de manera significativa con este tratamiento. Los resultados más llamativos por el momento los obtiene el trasplante de microbiota fecal, que sí que consigue importantes variaciones en los síntomas, tanto gastrointestinales, como del comportamiento de los niños con TEA, mejorando aún más a largo plazo, y siendo el único tratamiento que ha demostrado cambiar la composición de la microbiota.

ABSTRACT

In recent years there is a growing interest in the gut-brain axis and the possibility of treating neuropsychiatric diseases through the modification of the gut microbiota. It is believed that autism spectrum disorders could benefit from this therapeutic target, so some of the most recent research is aimed at evaluating treatment with probiotics, prebiotics and fecal transplantation in children with autism.

Prebiotics appear to have a positive effect on the gastrointestinal symptoms of these children, while there is little effect on the symptoms of ASD. Probiotics have not obtained important results in terms of efficacy, except for a slight improvement in the age range between 7 and 12 years, children have not significantly improved their symptoms with this treatment. The most striking results at the moment are obtained by the fecal microbiota transplant, which does achieve significant variations in the symptoms, both gastrointestinal, and in the behavior of children with ASD, improving even more in the long term, and being the only treatment that has been shown to change the composition of the microbiota.

KEYWORDS

Autism spectrum disorder, ASD, probiotic, prebiotic, fecal microbiota transplant, FMT, treatment, therapy.

OBJETIVO

La finalidad de esta revisión es evaluar la eficacia de los tratamientos destinados a modificar el eje intestino-cerebro como terapia para los TEA, y realizar una comparativa entre los mismos.

INTRODUCCIÓN

El TEA (trastorno del espectro autista) es una entidad heterogénea de enfermedades psiquiátricas que aparecen en la infancia y que típicamente se caracterizan por una dificultad en las interacciones sociales y la comunicación junto con una rigidez de pensamiento y comportamiento. (1) (2)

Se estima que la prevalencia de TEA es de 1 por cada 100 nacimientos (3), por lo que supone una afectación de gran parte de la sociedad, ya que no solo afecta al niño que la padece, sino que también repercute en la calidad de vida de su entorno. Este hecho ha supuesto un creciente interés en el estudio de esta enfermedad. Una de las vías de investigación de los últimos años ha señalado al eje intestino-cerebro como uno de los posibles factores que podrían intervenir en el desarrollo de la enfermedad. (4)

El eje intestino cerebro está formado por SNC, sistema neuroendocrino, sistema neuroinmune, sistema nervioso autónomo, sistema nervioso entérico y microbiota; estos sistemas estarían comunicados entre sí por una serie de vías como la sangre o la linfa, el sistema inmune y el nervio vago, constituyendo así una red de comunicación bidireccional (5). Por lo tanto ésta relación que se establece justifica que ante variaciones anormales de la microbiota intestinal (disbiosis) se produzcan modificaciones en el funcionamiento cerebral y viceversa.

Los niños autistas presentan una serie de disbiosis bacterianas y fúngicas a lo largo del tubo digestivo que frecuentemente se acompañan de síntomas gastrointestinales como diarrea o dolor abdominal (6). Este hecho parece apoyar la teoría del eje intestino-cerebro y su implicación en esta enfermedad.

Siguiendo esta línea, algunas de las investigaciones más recientes van dirigidas a evaluar la efectividad del tratamiento con probióticos, prebióticos y trasplante fecal en

niños con autismo; comprobar la eficacia de los mismos sobre los síntomas nucleares de los TEA y su acción sobre la microbiota intestinal de los niños.

Se están poniendo a prueba tres vías distintas de tratamiento: prebióticos, probióticos y trasplante fecal. Los prebióticos son sustancias no nutritivas para el ser humano pero que si constituyen al ser ingeridas una fuente de nutrientes para los microorganismos que constituyen la microbiota intestinal, mientras que los probióticos son microorganismos vivos que pueden ser beneficiosos como parte de la microbiota y que se pueden encontrar en algunos alimentos de manera natural, añadidos artificialmente o como suplemento (7). Por otra parte el trasplante fecal consiste en la implantación de microbiota desde un donante de heces. Para realizar este trasplante existen diversas técnicas y vías de administración (8).

MÉTODOS

Para la realización de esta revisión se ha utilizado la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La búsqueda realizada en la plataforma seleccionada fue: (autism) AND (microbiome OR microbiota) AND (probiotics OR prebiotics OR transplant) AND (treatment) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial. Se eligió como motor de búsqueda PubMed por tratarse de una plataforma de acceso libre y por dar en su base de datos accesibilidad a publicaciones en revistas destacadas.

Se eliminaron de la búsqueda las revisiones sistémicas y meta-análisis filtrando por ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados controlados. Como criterios de elegibilidad se estableció: 1) Especificidad sobre TEA; 2) Muestra a estudiar en edad pediátrica; 3) Evaluación de probióticos, prebióticos, trasplante fecal o combinaciones como tratamiento; 4) Estudios finalizados con resultados claros. Como criterios de exclusión se estipuló: 1) Artículos sobre otras enfermedades distintas a TEA; 2) Muestra poblacional compuesta por adultos; 3) Evaluación de tratamientos distintos de probióticos, prebióticos, trasplante fecal o que no tengan relación ninguna con la microbiota intestinal.

Finalmente se encontraron 8 artículos de los cuales ninguno estaba repetido y solo uno no resultó elegible por no hablar sobre el autismo, sino sobre la esquizofrenia, mientras que otro fue rechazado por no ser un estudio finalizado. Por lo que finalmente quedaron 6 artículos elegibles para la realización de la revisión de los cuales: 2 evalúan el

trasplante fecal, 2 evalúan probiótico, 1 evalúa la combinación probiótico + prebiótico y 1 evalúa prebiótico. El diagrama de elección puede comprobarse en la figura 1.

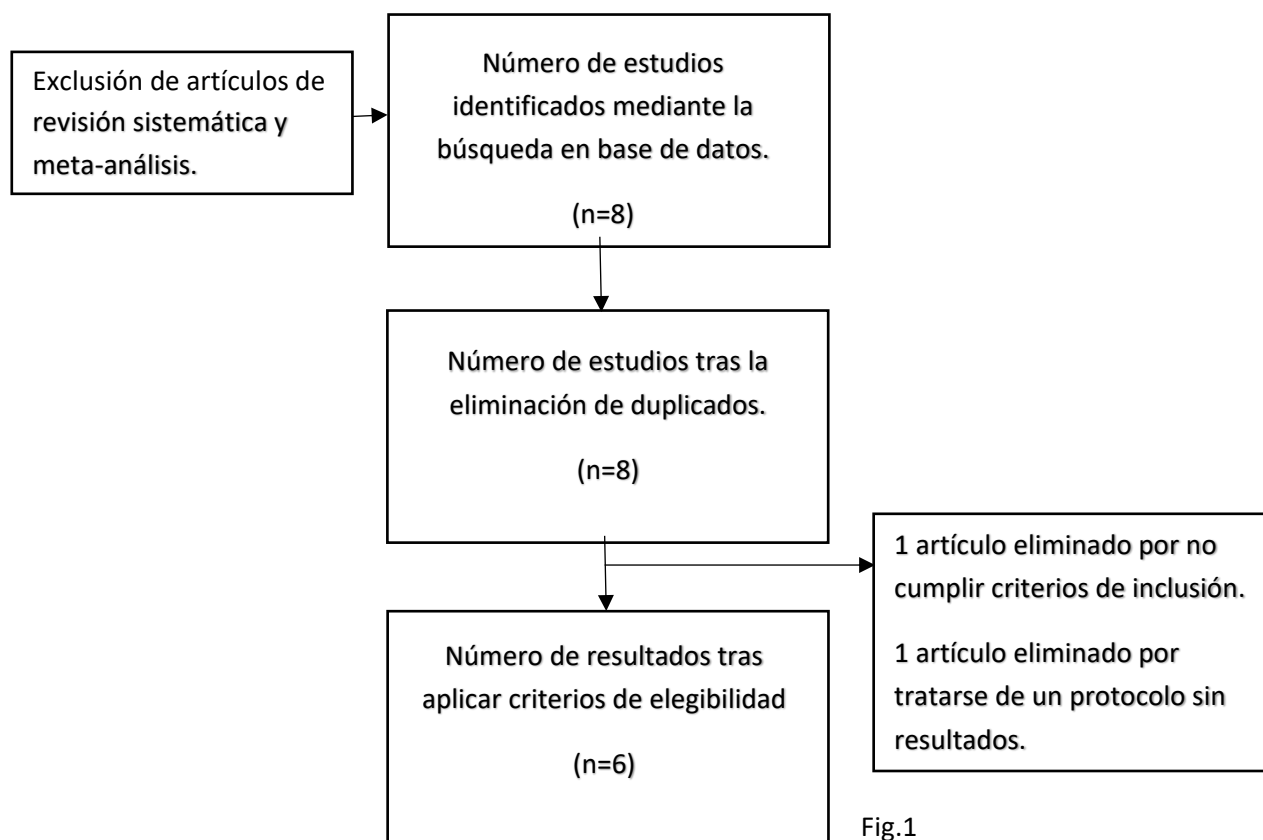


Fig.1

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Tabla 1. Comparativa de los distintos ensayos clínicos.

REVISTA Y AÑO. AUTOR	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	RANGO EDAD	TIPO DE INTERVENCIÓN	VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS
MICROBIOME 2017. Dae-Wook Kang, James B Adams, Ann C Gregory, et al.	Ensayo clínico abierto no ciego	18 niños con TEA (según ADI-R) 20 niños desarrollo neurotípico	7-16 años	Vancomicina (14 días) +MoviPrep +SHGM* 8 semanas +Omeprazol (Prilosec®) desde día 12 de Vancomicina hasta acabar con ultima dosis más baja de SHGM.	Escala de calificación de síntomas GI: GSRS Bristol Stool Form (calificación de heces) Síntomas de TEA: CARS SRS ABC	Mejoría 82% en GSRS y mayor mejoría incluso después de finalizado el tratamiento CARS mejoría puntuación 22% SRS y ABC mejoría en las puntuaciones. VABS-II aumentó 1,4 años

					VABS-II PGI-III (Se eligió al ser más confiable preguntar a los padres sobre los cambios observados que hacer que estimen la gravedad de los síntomas al principio y al final)	
SCIENTIFIC REPORTS 2019. Dae-Wook Kang, James B Adams, Devon M. Coleman, et al.	Ensayo clínico abierto no ciego	18 niños con TEA (según ADI-R)	9-18 años	Vancomicina (14 días) +MoviPrep +SHGM* 8 semanas +Omeprazol (Prilosec®) desde día 12 de Vancomicina hasta acabar con ultima dosis más baja de SHGM. Revisión de efectividad 2 años después.	Escala de calificación de síntomas GI: GSRS Bristol Stool Form (calificación de heces) Síntomas de TEA: CARS SRS ABC VABS-II PGI-III	GSRS reducción promedio del 58% desde línea basal. DSR reducción del 26% en promedio de días con deposiciones anormales. CARS se redujo un 47% desde línea basal. SRS en rango severo del 89% de participantes al 47% en 2 años. ABC puntuaciones 35% más bajas. VABS continuó mejorando. Correlación entre síntomas GI y nucleares de los niños con TEA (prueba de correlación de Spearman, $p < 0,005$ yr > 0,7 de 2 colas). Mayor diversidad de microbiota en muestra de heces a los 2 años.
MICROBIOME. 2018. Roberta Grimaldi, Glenn R Gibson, Jelena Vulevic, et al.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	30 niños con diagnóstico formal de TEA. (No especifica cómo fueron diagnosticados)	4-11 años (media 7,7)	Se dividió a los grupos en A (dieta no restringida, n=18) y B (dieta con restricciones, n=12), y a su vez	-Tabla de heces de Bristol -ATEC -AQ -EQ-SQ -SCAS-P	A pesar de no ser estadísticamente significativo los síntomas GI mejoraron. 23% Durmió una hora más y con menos

				se les dividió de manera aleatoria en grupos I y II, recibiendo el grupo I placebo (Maltodextrina) y el II B-GOS® (mezcla prebiótica)	-Diarios de sueño -Análisis de heces -Análisis de orina	dificultades tras B-GOS® Mejora en la escala de habilidades sociales del cuestionario AQ. Mejoras en el comportamiento antisocial del cuestionario ATEC. Sin diferencias significativas en composición microbiota.
PLoS One. 2019. Megan R Sanctuary, Jennifer N Kain, Shin Yu Chen, et al.	Ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego.	11 niños con TEA (diagnosticados por puntuaciones documentadas de ADOS) y criterios de estreñimiento funcional, diarrea funcional y / o síndrome del intestino irritable (IBS) basado en el Cuestionario de pediatría. Síntomas gastrointestinales - Criterios de diagnóstico de la versión Roma III	2-11 años	Niños reciben al azar BCP solo o BCP + <i>Bifidobacterium infantis</i> . Todos reciben los 2 tratamientos, variando el orden. Primero se administra uno (5 semanas) y tras un periodo de lavado de 2 semanas se administra el otro (otras 5 semanas)	-Síntomas GI: ·GIH ·QPGS-RIII ·Escala de heces de Bristol -Síntomas TEA: ·RBS-R ·ABAS-II -Extracción de ADN fecal para screening de microbiota.	Los síntomas GI tuvieron una mejora del 100% durante el tratamiento combinado mientras que durante el tto. Con BCP solo la mejoría fue del 87%. En el grupo de tratamiento combinado aumentó el número de deposiciones normales. No mejoría en síntomas TEA con ninguno de los tratamientos. No se observaron cambios en la composición de la microbiota tras los tratamientos.
Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2019. L Eugene Arnold, Ruth Ann Luna, Kent Williams, et al.	Ensayo piloto de viabilidad cruzado aleatorio.	10 niños con TEA diagnosticados según DSM-5.	3-12 años.	Asignados aleatoriamente 1: 1 a probiótico (VISOME®) o placebo durante 8 semanas seguido de un período de lavado de 3 semanas y un cruce de 8 semanas.	-Síntomas GI: módulo GI del PedsQL -Autismo: PRAS-ASD ABC SRS CSHQ PSI	Con una adherencia al tratamiento del 96% se comprobó una mejoría global mayor con la fase probiótica que con placebo, no obstante la mejoría no fue lo suficientemente grande como para obtener significancia estadística. Durante el tratamiento no se

						observaron cambios importantes en la composición de la microbiota.
Nutrients. 2019. Yen-Wenn Liu, Min Tze Liong, Yu-Chu Ella Chung, et al.	Estudio doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo.	71 niños con TEA según DSM-5.	7-15 años.	Los sujetos se asignaron al azar para ser tratados con placebo (n=35) o probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (n=36) durante 4 semanas.	CGI-S CGI-I ABC-T SRS-Taiwan CBCL SNAP-IV	Mínima mejoría en CGI-S y CGI-I en el grupo tratado con PS128. En el resto de variables medidas no existe diferencia entre el grupo tratado con placebo y el grupo del probiótico. Al hacer análisis por grupos de edad, los niños en edad escolar (7-12 años) parecen beneficiarse más del tratamiento probiótico en algunas de las variables TEA (mejoría en puntuaciones de CBCL y SNAP-IV)

PREBIÓTICOS

Los prebióticos son componentes alimentarios que no pueden ser digeridos por los seres humanos, no obstante por ello tienen la capacidad de, al ser ingeridos, llegar al colon donde sirven como nutrientes a la microbiota intestinal, así generan un desarrollo selectivo de aquellas cepas que son más beneficiosas para el tracto digestivo. Es por esto que Gibson y col. Definieron en 2004 a los prebióticos como: *“ingredientes que al ser fermentados selectivamente dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios tanto para la salud como para el bienestar del individuo”* (9).

En 2018, Roberta Grimaldi y col. (10) realizan un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la efectividad de los prebióticos como tratamiento para los niños con TEA. La muestra consistía en 30 niños, los cuales tenían un diagnóstico formal de TEA previo (en el artículo no especifica según qué criterios fueron diagnosticados) con unas edades comprendidas entre los 4 y los 11 años (7,7 años de edad media). El protocolo del ensayo propone dividir a los niños según si hacen restricciones o no en su dieta, obteniendo los grupos A y B (A= dieta no restringida, n=18; y B dieta con restricciones, n=12), y a su vez de manera aleatoria se les dividió

en los grupos I y II, recibiendo el grupo I el placebo (Maltodextrina) y el grupo II el prebiótico (en este caso un preparado comercial llamado B-GOS®). Los diferentes parámetros y escalas que se emplearon para evaluar la efectividad del tratamiento en estos niños se pueden ver en la tabla 1. Como resultado de este estudio se obtuvo una mejoría de los síntomas gastrointestinales, no obstante la mejoría no fue lo suficientemente amplia como para obtener significación estadística. Tras la toma de B-GOS® el 23% obtuvo una mejor calidad del sueño y consiguió dormir 1h más. Se obtuvo además una mejora general en la escala de habilidades sociales del cuestionario AQ (Autism Spectrum Quotient) (12); así como mejoras en el comportamiento antisocial del cuestionario ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist). No se encontraron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal al realizar el análisis de las muestras de heces aportadas por los niños tras la finalización del tratamiento. Durante el estudio se observó que los niños que seguían una dieta de exclusión, restringida a determinados alimentos se veían especialmente favorecidos por la toma de prebióticos, al mejorar su comportamiento antisocial. Los autores de este artículo sugieren que el prebiótico enfocado como tratamiento del autismo puede ser beneficioso para mejorar los rasgos psicológicos de esta condición (10).

Megan R Sanctuay y col. Realizan otro ensayo clínico en 2019 enfocado igualmente en el uso de prebióticos como tratamiento (11). Consistió en un ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego en el que participaron 11 niños con TEA diagnosticados por puntuaciones de ADOS (13) (Escala de observación para el diagnóstico del autismo). Los niños recibieron al azar BCP solo (prebiótico) o BCP con *Bifidobacterium infantis* (prebiótico con cepa bacteriana que actúa de probiótico), tomaron uno de estos tratamientos durante 5 semanas, luego realizaron 2 semanas como periodo de lavado, y posteriormente tomaron el otro tratamiento durante 5 semanas, de tal manera que todos recibieron ambos tratamientos pero variando el orden. Los síntomas gastrointestinales mejoraron un 100% mientras los niños recibieron tratamiento combinado prebiótico y probiótico y la mejoría fue tan solo del 87% con el tratamiento prebiótico cuando se consumió de manera aislada, además en el grupo que recibía tratamiento combinado aumentaron en número las deposiciones normales, mientras que se reducían los periodos de estreñimiento o diarrea. Sin embargo ninguno de los dos tratamientos consiguió mejorar los síntomas nucleares de TEA, así como ninguno indujo cambios en la microbiota bacteriana analizada mediante muestra de heces. Las escalas empleadas para la valoración del tratamiento se pueden observar en la tabla 1.

Estos estudios son difíciles de comparar, ya que las escalas empleadas para la evaluación de los síntomas psicosociales del autismo no coinciden entre ambos, sin

embargo, parece que ninguno de ellos consigue mejoras importantes en este ámbito. No obstante para la evaluación de los síntomas gastrointestinales ambos utilizan entre otras la escala de heces de Bristol (14) y tanto Grimaldi como Sanctuary (10)(11) coinciden en la mejoría de estos síntomas a pesar de que ninguno de los dos tratamientos consigue cambios significativos en la microbiota de los sujetos.

PROBIÓTICOS

Tomo Carnicé, experto en nutrición y gastroenterología infantil del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona define los probióticos como *“microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos en la salud, más allá de los inherentes a la nutrición básica”* (15). Este autor atribuye a los prebióticos características beneficiosas en el correcto funcionamiento del tracto digestivo, entre las que destaca: *“inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico, disminución de la permeabilidad intestinal, aumento en la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas, reducción en el tiempo de eliminación de rotavirus, incremento en la producción de los linfocitos T helper, y aumento de la inmunoglobulina A secretora”* (15) entre otras, pudiendo aportar por ende un mejor funcionamiento a su vez del eje intestino-cerebro.

Para que un probiótico sea definido como tal debe contener suficientes microorganismos (que habiten habitualmente el tracto digestivo del ser humano, no ser tóxicos ni tener capacidad patógena) como para ser capaz de inducir un cambio en la microbiota intestinal, y que este provoque una mejoría funcional (16).

En 2019 se realizaron dos estudios con probióticos sobre niños autistas (17)(18). El primer estudio que comentaremos es el realizado por Eugene Arnold y col.; que consistió en un ensayo cruzado aleatorizado con 10 niños de entre 3 y 12 años con TEA diagnosticados según DSM-5. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a probiótico (preparado comercial VISBIOME®) o placebo en proporción 1:1, ambos tratamientos tenían la misma apariencia. Los niños tomaron uno de los tratamientos durante 8 semanas, realizaron un periodo de lavado de 3 semanas, y posteriormente tomaron el otro tratamiento durante otras 8 semanas. Durante el tratamiento se obtuvo una adherencia al mismo del 96% pudiéndose comprobar una mejoría en todos los aspectos examinados (se pueden ver en la tabla 1), sin embargo a pesar de la mejoría en las escalas no fue suficiente para obtener significación estadística, además en el análisis de heces no se observó ningún cambio importante en la composición de la microbiota intestinal. (17) Los autores de este estudio recalcan la conveniencia de repetir el estudio,

ya que a pesar de no obtener significación estadística, en vista de que parece que mejoran varios aspectos relacionados con el autismo y la ausencia de efectos adversos relacionados con este probiótico durante el estudio podría ser de interés el realizarlo con un tamaño muestral mayor.

El segundo estudio es el realizado por Yen-Wenn Liu y col. también en 2019 y se trató de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo con un tamaño muestral considerablemente mayor (n=100), y cuyas edades comprendían entre los 7 y los 15 años, no obstante solamente 71 niños finalizaron el ensayo (ninguno de ellos abandonó por reacciones adversas al probiótico). Los niños seleccionados para este estudio estaban diagnosticados de TEA siguiendo criterios de DSM-5. De los sujetos, 36 fueron asignados al tratamiento con probiótico (*Lactobacillus plantarum* PS128) y 35 fueron asignados al tratamiento con placebo, durando ambos tratamientos un periodo de 4 semanas. Al analizar las escalas utilizadas (tabla 1) se observó que no había diferencias entre el grupo control y el grupo tratado con probiótico, exceptuando una mínima mejoría en CGI-S y CGI-I. Sin embargo al dividir los resultados por grupos de edad, los niños en edad escolar (7-12 años) sí que obtenían mejoría en las puntuaciones de algunos aspectos del TEA (mejoraron puntuaciones en escalas CBCL y SNAP-IV) (18).

Los probióticos empleados en ambos estudios son diferentes, ya que VISBIOME® cuenta con 8 agentes diferentes mientras que *L. plantarum* PS128 solo cuenta con un único agente. No obstante *L. plantarum* se encuentra en la composición de VISBIOME® (19) lo cual les hace relativamente equiparables. Los resultados entre ambos estudios concuerdan ya que en el de L Eugene Arnold la edad de los niños esta comprendida entre los 3 y los 12 años (17), que justo concuerda con el grupo de edad en el que los análisis de Yen-Wen Liu parecen encontrar mejoría tras la administración del probiótico (niños en edad escolar) (18).

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante fecal es un procedimiento mediante el cual se introduce microbiota extraída de una muestra de heces de un donante (sano) a un receptor (enfermo, con disbiosis intestinal). Previo al trasplante es necesaria una preparación de la muestra y del receptor. Típicamente ha sido usado en el tratamiento frente a *C. Difficile* refractario a otros tratamientos (20), no obstante en la actualidad se contempla como una posible vía de tratamiento para niños con TEA (21)(22). Las vías más frecuentemente empleadas

para la realización del trasplante son: vía colonoscopia, vía nasogástrica, enemas, combinación de varias vías, y la nasoyeyunal. (20)

Dae-Wook y col. realizaron un estudio en 2017 (21) siguiendo un esquema de ensayo clínico abierto no ciego con 18 niños con TEA diagnosticados según ADI-R y 20 niños con desarrollo neurotípico como grupo control. Los participantes tenían un rango de edad comprendido entre los 7 y los 16 años. Para la preparación se administró Vancomicina durante 14 días seguido de MoviPrep® (polietilenglicol, usado como laxante) además de omeprazol (Pilosec®) desde el día 12 de vancomicina. Posteriormente se administró la SHGM durante 8 semanas. Al finalizar el tratamiento en la escala GSRS se obtuvo una mejora del 82% por lo que se puede afirmar que los síntomas gastrointestinales mejoraron considerablemente. En cuanto a los síntomas TEA la escala CARS obtuvo una mejoría de puntuación del 22% en promedio. Las escalas SRS y ABC también mejoraron en las puntuaciones obtenidas tras el tratamiento (los autores no especifican cuánto mejoraron). VABS-II aumentó 1,4 años.

En 2019 (22) los sujetos originales del estudio aceptaron su reevaluación para comprobar la eficacia del tratamiento años más tarde. El objetivo era comprobar si mantenían la mejora obtenida o por el contrario volvían a situaciones basales. Los resultados hallados fueron que tras 2 años después de finalizar el tratamiento el GSRS se redujo un 58% desde el inicio del mismo. Los días con deposiciones anormales se vieron reducidos en un 26%. Por lo que los síntomas gastrointestinales se vieron repercutidos favorablemente 2 años tras el tratamiento. En cuanto a los síntomas TEA: CARS se redujo un 47% desde el comienzo del estudio. Al inicio el 89% de los participantes se encontraba en la escala SRS en rango severo del 89% mientras que en 2019 solo el 47% obtuvo ese rango. En la escala ABC las puntuaciones fueron un 35% más bajas. VABS continuó mejorando a lo largo de estos años; por lo que mantienen que los síntomas TEA también fueron repercutidos positivamente por el tratamiento. Los responsables de este estudio hallaron una correlación entre síntomas GI y nucleares de los niños con TEA (prueba de correlación de Spearman, $p < 0,005$ yr $> 0,7$ de 2 colas). A diferencia de otros tratamientos, el trasplante sí indujo una mayor diversidad de microbiota en muestra de heces a los 2 años.

DISCUSIÓN

Las nuevas líneas de tratamiento en investigación evaluadas en esta revisión arrojan datos muy dispares en cuanto a su efectividad mejorando síntomas gastrointestinales y síntomas nucleares de TEA.

Los prebióticos parecen de manera general mejorar los síntomas gastrointestinales (10) (11), sin embargo en un estudio a pesar de la mejoría no obtienen significación estadística (10). Parece ser que el tratamiento combinado con probiótico resulta en una mejoría mayor de los síntomas gastrointestinales que el prebiótico solo, aumentando a su vez el número de días con deposiciones normales (11). En cuanto a los síntomas TEA no parece aportar grandes cambios el tratamiento con prebióticos ya que en el estudio de Roberta Grimaldi (10) solo aquellos que realizaban una dieta de exclusión se veían beneficiados en este aspecto por la toma de prebióticos. Sin embargo sería interesante realizar estudios con una mayor cantidad de participantes, ya que los tamaños muestrales de los estudios disponibles son muy pequeños.

En cuanto al tratamiento con probióticos ninguno de los estudios ha demostrado una mejora estadística tras el tratamiento (17) (18) mostrando los individuos estudiados una sintomatología similar al inicio y al finalizar el tratamiento. Los autores a pesar de no encontrar significación estadística coinciden en que los niños en edad escolar parecen obtener cierta mejoría con el tratamiento, así pues Eugene Arnold y col. insisten en la necesidad de un estudio con un tamaño muestral mayor (17); Yen-Wenn Liu y col. realizan un estudio con un tamaño muestral mucho mayor (18) y un probiótico diferente (no obstante hay coincidencias entre ambos) y obtiene resultados de eficacia similares, es decir, no hay grandes cambios en la sintomatología, con la única excepción del grupo de edad anteriormente comentado y sin el respaldo de la significación estadística.

Por ende parece que tanto probióticos como prebióticos son insuficientes como tratamiento para los TEA ya que no logran una remisión sintomática clara, al menos por ellos mismos de manera individual.

El tratamiento con trasplante de microbiota fecal propuesto por Dae-Wook Kang y col. parece el único cuyos resultados obtienen cambios importantes en la sintomatología gastrointestinal y los aspectos propios de TEA (21). Además parece ser el único tratamiento capaz de inducir el cambio en la microbiota intestinal. A todo ello se le suma que en un estudio retrospectivo realizado 2 años tras finalizar el tratamiento a los sujetos originales, se comprueba que todos los parámetros han continuado mejorando (22). No se han encontrado otros estudios equiparables con trasplante de microbiota fecal en niños con TEA, por lo que los resultados de este tratamiento, de momento han quedado limitados a un único estudio; sería de interés la repetición del protocolo en otros sujetos para poder valorar mejor la efectividad de esta opción terapéutica.

Actualmente hay diseñado un protocolo de estudio para evaluar el efecto del probiótico Vivomixx® en 100 niños con TEA (23). Este estudio, de realizarse, contaría con el mayor

tamaño muestral hasta la fecha. La novedad que introduce este estudio además del número de individuos a estudio es el tiempo de administración de tratamiento, que sería de 6 meses frente a las 4-8 semanas de tratamiento de los estudios previos. Quizás en un futuro cercano este nuevo proyecto obtenga nueva información relevante sobre la eficacia de los probióticos como tratamiento para los TEA.

También sería de interés valorar el realizar un protocolo combinado entre las 3 terapias, ya que las tres tienen el mismo foco terapéutico: la microbiota como punto modificable en el eje intestino-cerebro; quizás un nuevo estudio en el que las tres terapias sean complementarias obtendría resultados diferentes como una posible acción sinérgica entre los tratamientos.

CONCLUSIÓN

Los estudios disponibles por el momento nos dan cierta esperanza en esta línea de tratamiento, mejorando algunos síntomas de TEA, casi siempre de manera aislada, y mejorando los síntomas gastrointestinales que padecen muchos de estos niños. Parece que si se da con la combinación adecuada de tratamientos y la duración es correcta se pueden conseguir cambios en la calidad de vida de estos niños.

No obstante la cantidad de estudios es limitada y la evidencia no es demasiado clara; en cuanto a datos y tipos de estudio, por lo que se hace necesario continuar en esta línea de investigación con estudios lo más rigurosos posible. Por el momento no deberíamos descartar esta opción terapéutica, ya que es muy novedosa y hay un creciente interés por ella y por el eje intestino-cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Confederación de Autismo de España. Sobre el TEA [Internet]. autismo.org.es. 2014. Available from: <http://www.autismo.org.es/sobre-los-TEA>
2. Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los CDC. Trastornos del Espectro Autista (TEA) [Internet]. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/autism/facts.html>
3. Confederación de Autismo de España. Sobre el TEA. Trastorno del espectro del autismo. [Internet]. autismo.org.es. 2014. Available from: <http://www.autismo.org.es/sobre-los-TEA/trastorno-del-espectro-del-autismo#:~:text=Por%20ello%2C%20manejamos%20las%20cifras,de%201%20por%20cada%2088>.
4. I. Lasherasa, P.Serala, E.Latorre, et al. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders. Asian Journal of Psychiatry. 2020;47.
5. M. Gómez-Eguílaz, J.L. Ramón-Trapero, L. Pérez-Martínez, J.R. Blanco. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. neurologia.com [Internet]. 2019;63(3). Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
6. Redacción Médica. Los niños con autismo tienen una microbiota intestinal distinta. Redacción Médica [Internet]. 2019; Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/psiquiatria/los-ninos-con-autismo-tienen-una-microbiota-intestinal-distinta-1248>
7. Katherine Zeratsky, R.D., L.D. ¿Qué son los probióticos y los prebióticos? [Internet]. Mayo Clinic. 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/probiotics/faq-20058065>
8. Enrique Rodríguez de Santiago, Ana García García de Paredes, Carlos Ferre Aracil, et al. Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras. SACP. 2015;26(4).
9. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev. 2004;17:259–75.
10. Roberta Grimaldi, Glenn R Gibson, Jelena Vulevic, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). MICROBIOME. 2018;6(133).
11. Megan R Sanctuary, Jennifer N Kain, Shin Yu Chen, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. Plos One. 2019;14(1).
12. S Baron-Cohen 1, S Wheelwright, R Skinner, J Martin, E Clubley. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord. 2001;31(1):5–7.
13. Catherine Lord, Michael Rutter. ADOS - ESCALA DE OBSERVACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DEL AUTISMO. TEA Ediciones, S.A.; 2009.
- 14.
- 17.

- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(9). 15.
- Tormo Carnicé, R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An pediatr*. 2003;4(supl.1). 16.
- Castro, Luz Ángela; de Rovetto, Consuelo. Probióticos: utilidad clínica. *Colombia Médica*. 2006;37(4):308–14. 17.
- L Eugene Arnold, Ruth Ann Luna, Kent Williams, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2019;29(9):659–69. 18.
- Yen-Wenn Liu, Min Tze Liong , Yu-Chu Ella Chung, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(4). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/820> 19.
- Claudio De Simone, M.D. VISBISOME [Internet]. 2016. Available from: <https://www.visbiome.com/pages/1-the-de-simone-formulation> 20.
- Enrique Rodríguez de Santiago, Ana García García de Paredes, Carlos Ferre Aracil, et al. Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras. *REV ARGENT COLOPROCT*. 2015;26(4):225–34. 21.
- Dae-Wook Kang , James B Adams , Ann C Gregory, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. 2017;5(10). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7> 22.
- Dae-Wook Kang , James B Adams , Devon M. Coleman, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *SCIENTIFIC REPORTS* [Internet]. 2019;9(5821). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0> 23.
- L. Eugene Arnold, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2019;29(9):659–69.

Tratamiento de los trastornos del espectro autista modificando la microbiota intestinal. Revisión de la literatura.

Álvaro Rodenas Larios. Tutora: Dra. M^a Avelina Parrilla escobar

INTRODUCCIÓN

- Trastorno del Espectro autista (TEA)
Trastorno del neurodesarrollo heterogéneo de inicio en la infancia
Caracterizado por:
 - + Dificultad en la interacción social y comunicación.
 - + Pensamiento y conducta rígidos.
- Prevalencia 1:100
- Etiopatogenia desconocida en constante investigación
Reciente interés en el eje intestino-cerebro como posible factor contribuyente para el desarrollo de la patología:
 - Relación bidireccional: Disbiosis (variaciones anormales de la microbiota intestinal) y funcionamiento cerebral.
 - Disbiosis con síntomas GI es frecuente en niños con TEA.
- Ensayos clínicos dirigidos a evaluar la efectividad del tratamiento con probióticos, prebióticos y trasplante fecal sobre la sintomatología del TEA a través de la modificación de la microbiota intestinal.

MÉTODOS

- Revisión mediante metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).
- Búsqueda en PubMed (autism OR asd OR autism spectrum disorder) AND (microbiome OR microbiota) AND (probiotic OR prebiotic OR fecal transplant) AND (treatment)
Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial
- Se obtienen 8 publicaciones
 - 1 excluido por no versar sobre TEA sino esquizofrenia
 - 1 excluido por ser un planteamiento de estudio posible, sin datos
- Se revisan 6 estudios: 2 evalúan trasplante fecal, 2 evalúan probióticos, 1 evalúa prebiótico y 1 evalúa combinación probiótico + prebiótico

RESULTADOS

- Prebióticos parecen tener efecto positivo sobre síntomas GI pero apenas efecto sobre síntomas de TEA.
- Probióticos obtienen discreta mejora únicamente en rango de edad 7-12 años en síntomas conductuales, no significativo.
- Trasplante de microbiota fecal obtiene resultados relevantes, importante mejora en síntomas GI y conductuales, incrementándose la mejora a largo plazo tras finalizar el tratamiento. Es el único tratamiento que demuestra que modifica la composición de la microbiota.

	SÍNTOMAS GI (sign.)	SÍNTOMAS GI (no sign.)	SÍNTOMAS TEA (sign.)	SÍNTOMAS TEA (no sign.)	Cambios en composición de microbiota
SHGM* (TRASPLANTE)	X		X		X
B-GOS [®] (COMBINACIÓN PREBIÓTICA)		X		X	
BCP solo (PREBIÓTICO)					
BCP + Bifidobact. Infantis (PREBIÓTICO + PROBIÓTICO)	X				
VISBIOME [®] (PROBIÓTICO)		X		X	
Lactobacillus plantarum PS128 (PROBIÓTICO)				X**	

Tabla 1. Presentación esquemática de los resultados de los estudios. Resultados obtenidos en mejora de síntomas GI y síntomas conductuales de TEA, discriminando entre los estadísticamente significativos y las tendencias.
*SHGM: Microbiota intestinal humana estandarizada ** Solamente aplicable al grupo de 7 a 12 años.

CONCLUSIÓN

- Los síntomas GI que padecen muchos de los niños con TEA mejoran en diferente grado.
 - Los síntomas conductuales asociados al TEA mejoran sólo en el estudio de trasplante fecal, el de mayor duración y el ÚNICO en el que se producen realmente cambios en la composición de la microbiota intestinal.
 - La combinación adecuada de tratamientos y la duración correcta podrían proporcionar cambios en la calidad de vida de estos niños.
 - LIMITACIONES Número de estudios escaso y evidencia escasa.
- La evidencia ofrece cierta esperanza en continuar estudiando estas opciones terapéuticas con estudios rigurosos, por su novedad, creciente interés en el eje intestino-cerebro y efectos secundarios mínimos.

BIBLIOGRAFÍA

- Roberta Gimaldi, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). MICROBIOME. 2018;8(133).
- Megan R. Sanctuary, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. Plos One. 2018;14(1).
- L Eugene Arnold, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2019;29(6):669-68.
- Yen-Wenn Liu, et al. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients [Internet]. 2019;11(4). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-8643/11/4/820>
- Dae-Wook Kang, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. 2017;5(10). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- Dae-Wook Kang, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. SCIENTIFIC REPORTS [Internet]. 2019;9(6821). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>