



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática



Agustín Ernesto Martínez-González^{a,*} y Pedro Andreo-Martínez^{b,c}

^a Departamento de Psicología Evolutiva y Didáctica, Universidad de Alicante, Alicante, España

^b Departamento de Química Agrícola, Facultad de Química, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Murcia, España

^c Departamento de Ingeniería Química, Facultad de Química, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Murcia, España

Recibido el 21 de marzo de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020

Disponible en Internet el 16 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Trastorno del espectro autista;
Prebióticos;
Probióticos;
Trasplante de microbiota fecal

Resumen En los últimos años ha habido un aumento en los estudios sobre las implicaciones de la microbiota intestinal (MI) en niños con trastorno del espectro autista (TEA). La hipótesis es que existe una posible relación entre el estado emocional, la abundancia y/o la proporción de diferentes colonias bacterianas intestinales, aunque no haya cambios en la cantidad total, a través del llamado eje microbiota-intestino-cerebro. En este sentido, la MI disbiótica podría ser un factor que contribuye a la aparición del TEA. En este artículo de revisión sistemática se analizan los resultados de la intervención mediante prebióticos (polvo de zanahoria, vitamina A, goma guar parcialmente hidrolizada, galactooligosacáridos, etc.), probióticos (fundamentalmente: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, etc.) y trasplante de microbiota fecal en niños con TEA. En general, los resultados de los estudios iniciales sugieren cambios en los síntomas TEA, síntomas gastrointestinales y composición de la MI intestinal tras las intervenciones. Sin embargo, los resultados deben tomarse con cautela dado que son muy pocos los estudios que analizan la eficacia de los tratamientos a largo plazo y las diferentes combinaciones de los mismos.

© 2020 SEP y SEP B. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Autism spectrum disorder;
Prebiotics;
Probiotics;
Fecal microbiota transplantation

Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review

Abstract In recent years, there has been an increase in studies of the implications of the gut microbiota (GM) in children with autism spectrum disorder (ASD). There is a hypothesis which propose a relationship between the emotional state and the abundance of intestinal microbes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustin.emartinez@ua.es (A.E. Martínez-González).

through the so-called microbiota-intestine-brain axis. In this sense, dysbiotic GM could be a contributing factor to the appearance of ASD. This systematic review article analyzes the results of the intervention using prebiotics (carrot powder, vitamin A, partially hydrolyzed guar gum, galactooligosaccharides, etc.), probiotics (mainly: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, etc.) and transplantation of fecal microbiota in ASD children. In conclusion, the results of the initial studies suggest changes in ASD symptoms, gastro-intestinal symptoms and GM composition after the interventions. However, the results should be taken with caution because there are very few studies that analyze the efficacy of long-term treatments and the different combinations of them.

© 2020 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por los déficits en la comunicación social e interacción social y los patrones repetitivos y restringidos¹.

Diversos estudios señalan que los niños con TEA pueden presentar problemas con la alimentación. Concretamente, puede haber una mayor sensibilidad a ciertos alimentos² y como consecuencia pueden tener una ingesta significativamente más baja de calcio y proteínas³. Por otra parte, hay una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales tales como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal en niños con TEA comparados con otros niños sanos⁴. Una de las explicaciones de estos síntomas gastrointestinales y de la propia etiología del TEA es la propuesta por la hipótesis del eje microbiota-intestino-cerebro. Esta hipótesis se basa en un modelo explicativo que intenta relacionar la sintomatología del TEA, los hallazgos en la neurociencia y la bacteriología. El eje microbiota-intestino-cerebro se define como un sistema de comunicación bidireccional entre las vías neuronales, inmunes, endocrinas y metabólicas. La literatura científica reciente ha intentado determinar si existe un grupo de bacterias implicadas directamente en el TEA o si existe disbiosis general en la microbiota intestinal (MI) de los niños con TEA⁵. La disbiosis es una alteración del equilibrio microbiano de la MI normal que puede ser debida a cambios cuantitativos o cualitativos en su composición y/o cambios en las actividades metabólicas y distribución⁶. La abundancia de bacterias en el tracto gastrointestinal (GI) varía aproximadamente desde 10⁸ unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo medidas en íleon hasta 10¹¹ UFC/g medidas en heces⁷, siendo *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias* y *Fusobacterias* los principales filos bacterianos encontrados en el tracto GI de los mamíferos⁸. Actualmente, la caracterización de la MI se lleva a cabo, en gran medida, utilizando técnicas independientes de cultivo como la secuenciación masiva de genes 16S ARN ribosomal a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que permiten identificar fácilmente una gran proporción y diversidad de bacterias, y proporcionan resultados rápidos^{9,10}.

Sin embargo, pese a los diversos estudios publicados recientemente sobre el tema, aún se desconoce la etiología

de los problemas nutricionales y gastrointestinales de niños con TEA^{4,11}, y todo parece indicar que es una conjunción de diversos factores asociados^{5,12,13}.

Aunque el estudio de la MI en el TEA es relativamente reciente, en los últimos años se han publicado estudios de intervención basados en la utilización de prebióticos, probióticos y terapia de transferencia de microbiota o *Microbiota Transfer Therapy* (MTT, por sus siglas en inglés). Los prebióticos son ingredientes de la comida no digeribles tales como almidón resistente, polisacáridos no almidonados, oligosacáridos, galactooligosacáridos y xilooligosacáridos, que son utilizados por la MI. Se trata, por lo tanto, de alimentos funcionales que estimulan el crecimiento de una o varias cepas bacterianas que habitan el tracto GI, modificando su composición y actividad, logrando así una mejora en la salud y el bienestar del huésped¹⁴. Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos, que afectan beneficiosamente la salud humana, cuando se administran, en forma adecuada, cantidades como ingrediente alimentario o suplemento. Los probióticos utilizados habitualmente son las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus*¹⁵. La MTT es una técnica donde se transfiere la MI de un donante sano a un receptor que tiene síntomas gastrointestinales y se puede realizar mediante colonoscopia, enema, sonda orogástrica o por vía oral en forma de cápsula¹⁶.

Existe gran interés dentro de la comunidad científica y profesional sobre las implicaciones que tiene este tipo de intervenciones en los síntomas del TEA. En este sentido, se pretende responder a la pregunta de si este tipo de intervenciones ayudaría a mejorar la calidad de vida de los niños que tienen TEA. En concreto, se pretende conocer el alcance de este tipo de intervenciones en: 1) la estabilización de la disbiosis en ciertas bacterias; 2) la reducción de los síntomas gastrointestinales, y 3) la reducción de los síntomas de malestar emocional en niños con TEA.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática de los efectos psicobiológicos de los probióticos, prebióticos y la MTT en niños que tienen TEA.

Método

La metodología de búsqueda se realizó siguiendo el protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁷. Los términos seleccionados para la realización de las búsquedas bibliográficas fueron: (autism* OR asd* OR «autism spectrum disorder» OR autistic*) AND (probiotic* OR «probiotic* therapy» OR prebiotic* OR «prebiotic* therapy» OR «fecal microbiota transplantation» OR «microbiota transfer therapy»). La búsqueda bibliográfica se realizó en varias bases de datos y motores de búsqueda (Scopus, Web of Science, Pubmed y PsycINFO) para artículos publicados hasta enero de 2020. Las búsquedas realizadas en las 4 bases de datos incluían todos los términos en el campo más amplio posible. Los resultados arrojados por las bases de datos fueron cruzados con el programa informático EndNote X7 para detectar posibles duplicados. Los criterios de inclusión fueron: 1) estudios con población humana con TEA; 2) artículos publicados en revistas con índice de impacto, y 3) estudios que relacionen la MI y el efecto de los probióticos, los prebióticos y el trasplante de microbiota fecal en niños con TEA. Los criterios de exclusión fueron: 1) revisiones descriptivas y revisiones sistemáticas; 2) artículos publicados en lengua no inglesa; 3) capítulos de libro o libros; 4) material editorial, cartas al editor y abstracts sin datos significativos; 5) pequeñas encuestas; 6) casos n = 1; 7) efectos de los probióticos, los prebióticos y el trasplante de microbiota fecal en niños con otros trastornos mentales, y 8) artículos sobre patentes.

Los 2 autores de la presente revisión sistemática formaron el equipo de revisión con el fin de implementar medidas para minimizar los errores aleatorios y el sesgo en todas las etapas de revisión. También seleccionaron de forma independiente los títulos, los resúmenes y los textos completos de los artículos para su posible inclusión. Los desacuerdos sobre si un artículo debía incluirse o no se resolvieron mediante discusión. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo de 4 niveles para el método PRISMA utilizado en esta revisión sistemática. En primer lugar, se identificaron las referencias encontradas a través de la búsqueda en las bases de datos. En segundo lugar, se eliminaron aquellos trabajos que se habían rescatado por duplicado y se depuraron las 4 bases de datos con la selección de las publicaciones tipo artículo. En tercer lugar, tras revisar los resúmenes de cada uno de los artículos restantes, se eligieron aquellos que tenían relación con la temática del estudio. Los trabajos completos fueron descargados de diferentes páginas que ofrecen la posibilidad de realizar descargas de los mismos. Aquellos trabajos que no se pudieron obtener por esta vía, se solicitaron por *e-mail* a los autores. En el diseño de la presente revisión sistemática también se siguió el proceso de eliminación de documentos no relevantes según las directrices de PRISMA¹⁷, y otros autores que proponen una tabulación descriptiva de los resultados de los estudios^{5,13,18} ([fig. 1](#)). Es de destacar que algunas de las publicaciones descartadas pueden pertenecer a más de un grupo de eliminación, pero la decisión final fue tomada por consenso por los autores. Una vez obtenidos el número de estudios incluidos para esta revisión se inició la evaluación de la calidad de los mismos consistente en evaluar los riesgos de sesgo de cada uno de los estudios, siguiendo el modelo publicado en estudios anteriores^{5,13} ([tablas 1 y 2](#)).

Resultados

Descripción de los estudios

Se ha encontrado un total de 16 estudios sobre intervención con prebióticos (4 estudios), probióticos (8 estudios) y MTT (4 estudios) en niños con TEA. No se han encontrado estudios realizados con adultos. El intervalo de edad del total de estudios en la muestra con TEA estaba comprendido entre los 2 y los 17 años, mientras que el intervalo de edad para la muestra neurotípica estaba comprendida entre 2 y 16 años. El rango de la *n* de los estudios para la muestra con TEA estaba comprendido entre 9 y 64 sujetos, mientras que el rango de muestra para niños neurotípicos estaba comprendido entre 10 y 40 sujetos.

Se han encontrado 12 artículos que emplean prebióticos y probióticos en niños con TEA (3 de EE. UU., 2 de Reino Unido, 2 de China, uno de Polonia, uno de Egipto, uno de Taiwán, uno de Japón y uno de Eslovaquia). Solo el 18,75% (3/16) estudios incluían grupo de control sano, siendo 2 para intervención con probióticos y uno para MTT. Del mismo modo, solo el 37,5% (6/16) de los estudios seleccionados incluían en su estudio un grupo placebo. El 100% de los estudios no informaban de la existencia de discapacidad intelectual, ni del nivel de severidad del TEA en la descripción de la muestra.

El 33,33% de los estudios con probióticos y prebióticos tenían un diseño de estudio aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo¹⁹⁻²². Por otra parte, el 100% de los estudios con MTT tenían un diseño de ensayo clínico abierto y solo un estudio incluyó placebo²³.

En la [tabla 3](#) se indican los estudios seleccionados y los resultados de la intervención con prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en niños con TEA. A continuación, se señalan los hallazgos encontrados:

Prebióticos en el trastorno del espectro autista

Se han encontrado escasos estudios con la utilización de los prebióticos en el TEA. Concretamente son 4 estudios, los cuales utilizan diferentes tipos de compuestos prebióticos. Desde polvo de zanahoria²⁴, goma guar parcialmente hidrolizada²⁵ o vitamina A²², hasta galactooligosacáridos²¹.

En cuanto a los síntomas emocionales y los síntomas TEA, mientras que unos estudios encontraron una mejora estadísticamente significativa en la sintomatología TEA tras la aplicación de los prebióticos^{21,25} otros estudios no encontraron dicho efecto²².

Los resultados encontrados son dispares dado que las variables estudiadas para comprobar el efecto de los prebióticos son diferentes entre sí. Así, el estudio de Inoue et al.²⁵ encontró una disminución significativa en la diversidad microbiana, y algunas citoquinas y quimiocinas (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) tras la aplicación de la dieta prebiótica basada en goma guar y β -endoglucanasa producida por una cepa de *Aspergillus niger*. Por otro lado, Grimaldi et al.²¹ hallaron un aumento significativo de la familia *Lachnospiraceae*, además de cambios significativos en los metabolitos fecales y urinarios, y en el comportamiento antisocial de los niños con TEA después de la intervención prebiótica basada en la B-GOS® (Bimuno®; 1,8 g: 80% de contenido de GOS). Otro estudio también ha encontrado un aumento significativo

Tabla 1 Riesgo de sesgo para la calidad metodológica de los estudios en prebiótico y probióticos para el TEA

Item	Parracho et al. ¹⁹	Kaluzna-Czaplinska y Blaszczyk ²⁶	Russo ³¹	Tomova et al. ³⁰	Liu et al. ²²	Grimaldi et al. ²¹	Shaaban et al. ²⁴	Sanctuary et al. ²⁰	Arnold et al. ²⁷	Liu et al. ²⁹	Inoue et al. ²⁵	Niu et al. ²⁸
1. Objetivo claro	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Apropiado tamaño de la muestra	1	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1
3. Identificación y evaluación de la muestra	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
4. Comparabilidad	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	1	1
5. Cegamiento de los participantes y personal	1	0	0	0	2	2	0	2	1	2	1	0
6. Otros sesgos (ingesta dietética controlada, comorbilidad y gravedad de los TEA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. Análisis estadísticos adecuados	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1
<i>Total</i>	6	7	9	9	11	9	9	10	9	11	8	6
Riesgos de sesgo	8	7	5	5	3	5	5	4	5	3	6	8
Riesgo general de sesgo	A	A	M	M	B	M	M	M	M	B	M	A

TEA: trastorno del espectro autista.

Nota: 0: no informado; 1: no evaluado adecuadamente o claramente; 2: evaluado adecuadamente.

M: medio (8-10); B: bajo (11-14); A: alto (7-1).

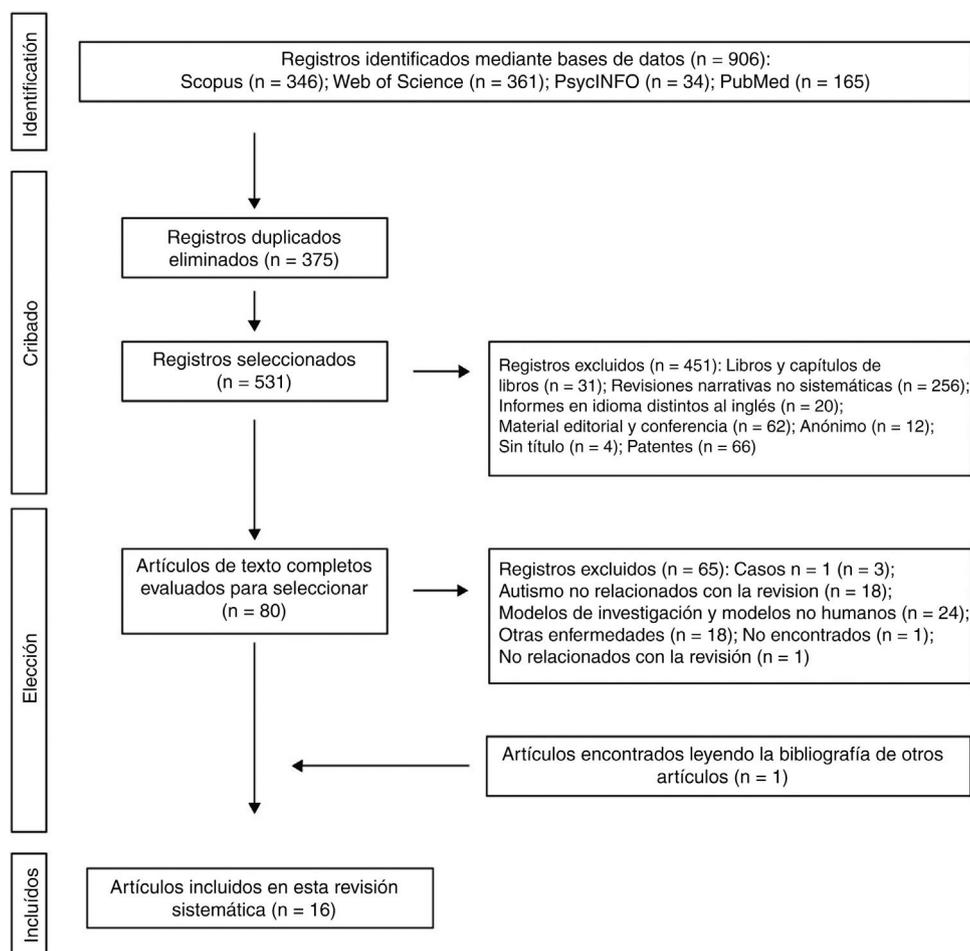


Figura 1 Diagrama de flujo que muestra el proceso de identificación de los estudios relevantes para esta revisión sistemática.

Tabla 2 Riesgo de sesgo para la calidad metodológica de los estudios sobre MMT en el TEA

Ítem	Kang et al. ³²	Kang et al. ³³	Zhao et al. ²³	Adams et al. ³⁴
1. Objetivo claro	2	2	2	2
2. Apropiado tamaño de la muestra	1	1	2	1
3. Identificación y evaluación de la muestra	2	2	2	2
4. Comparabilidad	1	1	1	2
5. Cegamiento de los participantes y personal	1	0	1	0
6. Otros sesgos (ingesta dietética controlada, comorbilidad y gravedad de los TEA)	0	0	0	0
7. Análisis estadísticos adecuados	1	1	1	1
<i>Total</i>	8	7	9	8
Riesgos de sesgo	6	7	5	6
Riesgo general de sesgo	M	A	M	M

TEA: trastorno del espectro autista.

Nota: 0: no informado; 1: no evaluado adecuadamente o claramente; 2: evaluado adecuadamente

M: medio (8-10); B: bajo (11-14); A: alto (7-1).

Tabla 3 Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Referencia	Diseño del estudio		Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones	
	Grupo experimental	Grupo control					
Parracho et al. ¹⁹	TEA-probióticos (n = 9); TEA-placebo (n = 8) Intervalo edad: 4-16 años	—	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado y diseñado	Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1 (4,5 × 10 ¹⁰ UFC por cápsula). Placebo: maltodextrina 110 mg por cápsula; GLUCIDEX® IT12 (Roquette, Francia). Frecuencia de la intervención: cápsula diaria	2 meses	No se observó ningún efecto estadísticamente significativo en los síntomas gastrointestinales (73,3% heces «formadas» con probióticos vs. 64,8% con placebo) y emocionales. Sin embargo, los síntomas emocionales fueron significativamente más altos en la línea base (p < 0,05) respecto al período de probiótico y placebo	L1 L2 L3 L4 Se pierden 45 sujetos de los 62 iniciales. L6
Kaluzna-Czaplinska y Blaszczyk ²⁶	TEA-GI (n = 22). Intervalo edad: 4-10 años	—	Una prueba abierta con estudio de autocontrol	Probiótico: <i>Lactobacillus acidophilus</i> (cepa Rosell-11) (5 × 10 ⁹ UFC/g) Frecuencia de la intervención: 2 veces al día	2 meses	D-/L-arabinitol (DA/LA) disminuyó de 3,15 ± 0,41 (media/DT) (rango: 2,42-3,89) a 2,77 ± 0,28 (media/DT) (rango: 2,12-3,09) en la orina	L1 L2 L3 L4 L6
Russo ³¹	TEA (n = 49) (17 con enfermedad gastrointestinal diagnosticada; 10 de estos pacientes gastrointestinales estaban tomando probióticos y 26 recibieron terapia probiótica). Edad media: 11,4 años	Neurotípico (n = 36). Edad media: 10,2 años	Un estudio intervencionista	Probiótico: desconocido Evaluación: MPO. Utilizaron el kit ELISA para medir la MPO en plasma (Minneapolis, MN, EE. UU.). Plasma de cobre y cinc. Frecuencia: desconocida	No informan	Personas con TEA-probióticos tenían niveles más bajos de MPO en plasma (2.463 pg/ml ± 420) en comparación con los controles (3.161 pg/ml ± 150) (p = 0,06). TEA que tomaban probióticos con anterioridad tuvieron niveles significativamente más bajos en MPO (p = 0,0009) y cobre (p = 0,02). No se encontró este efecto en el cinc (p = 0,7)	L1 L3 No se informa de la clase de probiótico, la dosis ni la duración. L6

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Tomova et al. ³⁰	TEA (n = 10). De los cuales 9 recibieron probióticos. Intervalo edad: 2-9 años	Hermanos neurotípicos (n = 9). Intervalo edad hermanos: 5-17 años. Controles sanos (n = 10). Intervalo edad niños controles: 2-11 años	Un estudio piloto	Probiótico: cápsula que contiene 3 cepas de <i>Lactobacillus</i> (60%), 2 cepas de <i>Bifidobacterium</i> (25%) y una cepa de <i>Streptococcus</i> (15%). Frecuencia: oralmente 3 veces al día	4 meses	No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de concentración media de TNF- α fecal en los grupos de niños con TEA en comparación con el grupo control y sus hermanos después de la aplicación de los probióticos. Correlación entre los niveles de TNF- α y los síntomas gastrointestinales (R = 0,78; p \leq 0,05). Tendencia hacia la correlación de los niveles de TNF- α fecal con la gravedad del autismo (ADI) (R = 0,7; p = 0,06). La suplementación con probióticos disminuyó significativamente los niveles de TNF- α en las heces de niños con TEA (p < 0,05)	L1 L2 L3 L4 L6
Liu et al. ²²	TEA (n = 64). Intervalo edad: 1-8 años	—	Estudio piloto de intervención no aleatorizado, simple ciego	20 participantes en el estudio con un estado plasmático insuficiente de retinol (< 1,05 μ mol/l) recibieron VA. Frecuencia de la intervención: 200.000 UI una vez o todo	6 meses	El nivel de retinol en plasma aumentó de 0,59 \pm 0,19 μ mol/l a 0,72 \pm 0,20 μ mol/l en el grupo de 64 después de la suplementación con VA. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas de TEA tras la intervención. Las proporciones de comer quisquilloso y resistencia a nuevos comportamientos alimentarios en niños con TEA no fueron significativamente diferentes entre los grupos pre-VAI y post-VAI (todos p > 0,05). Nivel filo: \uparrow <i>Bacteroidetes</i> (43,2-62,9%), <i>Bacteroidetes/Fimicutes</i> (1,0-2,0) y \downarrow <i>Firmicutes</i> (43,5-31,2%), <i>Proteobacterias</i> (10,1-4,5%), <i>Actinobacterias</i> (2,8-0,5%). Nivel género: \uparrow <i>Prevotella</i> (20,8-40,0%) y <i>Bacteroides</i> (16,6-18,2%). \downarrow <i>Peptostreptococcaceae_incertae_sedis</i> (de 4,2-0,9%); <i>Enterobacter</i> (3,4-0,2%); <i>Escherichia-Shigella</i> (4,5-2,2%); <i>Clostridium</i> (3,3-0,2%) y <i>Bifidobacterium</i> (2,0-0,2%).	L1 L2 L3 L6

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Grimaldi et al. ²¹	TEA (n = 30). Intervalo edad: 4-11 años	—	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Prebiótico: mezcla de B-GOS (Bimuno®; 1,8 g: 80% de contenido de GOS) Placebo: maltodextrina-GLUCIDEX®; 1,8 g proporcionado en forma de polvo. Frecuencia: desconocida	6 meses	Antes de la intervención: TEA con dietas restrictiva tiene: ↓ dolor abdominal y evacuación intestinal ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp y <i>Veillonellaceae</i> ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Bacteroides</i> spp. Después de la intervención B-GOS®: Mejoras en el comportamiento antisocial (p < 0,05). ↑ <i>Lachnospiraceae</i> Cambios significativos en los metabolitos fecales y urinarios	L1 L2 L4 Se pierden 4 sujetos de los 30 iniciales. L6
Shaaban et al. ²⁴	TEA (n = 30). Intervalo edad: 5-9 años	—	Un estudio prospectivo y abierto	Probiótico: cada gramo contiene 100 × 10 ⁶ UFC de 3 cepas (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>) y polvo de zanahoria. Frecuencia: una vez al día 5g	3 meses	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillum</i> (p = 0,0001 en ambas). ↓ Peso corporal (p = 0,014): Mejoras significativas en la gravedad del autismo (p = 0,0001) Mejora síntomas gastrointestinales (p = 0,0001)	L1 L2 L3 L4
Sanctuary et al. ²⁰	TEA-GI (n = 20). Intervalo edad: 2-11 años	—	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado	Probiótico: <i>Bifidobacterium infantis</i> BCP: calostro bovino como fuente de oligosacáridos prebióticos proporcionado en dosis de polvo con idéntico sabor y textura. Cuatro personas con tratamiento combinado (probiótico + BCP) y 4 con BDP. Frecuencia: 20 mil millones de UFC por día; BCP: 0,15 g/lb de peso corporal por día	12 meses	Tratamiento combinado: algunos participantes vieron una reducción en la frecuencia de ciertos síntomas gastrointestinales, así como una menor ocurrencia de comportamientos aberrantes. La mejora puede explicarse por una reducción en la producción de IL-13 y TNF-α en algunos participantes	L1 L2 L3 L4 Se pierden 12 sujetos de los 20 iniciales. L6

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Arnold et al. ²⁷	TEA-GI-ansiedad (n total = 33). TEA probióticos (n = 6). TEA placebo (n = 4). Intervalo edad: 2-11 años	—	Aleatorizado, cruzado, prueba piloto de viabilidad	Probiótico: 4 cepas de <i>Lactobacillus</i> (<i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>), 3 cepas de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> y <i>Bifidobacterium breve</i>), una cepa de <i>S. thermophilus</i> y almidón. 900 mil millones de bacterias/medio paquete en paquetes de polvo. Frecuencia: medio paquete/2 veces al día mezclado con alimentos en las primeras 4 semanas. Paquete completo/2 veces al día si no se observó ningún efecto en la visita médica de 4 semanas y 15 semanas	4 meses y 3 semana	Probiótico: ↑ <i>Lactobacillus</i> (p = 0,022). Mejoría en las puntuaciones brutas de los test que miden síntomas gastrointestinales (p = 0,02; d = 0,79 comparación de los cambios de la semana 8 de las líneas de base respectivas) y ansiedad (d = 0,52), pero sin diferencias estadísticamente significativas	L1 L2 L4 Se pierden 3 sujetos de los 13 iniciales. L6
Liu et al. ²⁹	TEA-probióticos (n = 39). TEA-placebo (n = 41). Intervalo edad: 7-15 años	—	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, 3×10^{10} UFC/cápsula con celulosa microcristalina. Placebo: celulosa microcristalina Frecuencia: una cápsula diaria	1 mes	No hay diferencias en los síntomas gastrointestinales entre PS128 y placebo (p = 0,94). El consumo de 4 semanas de PS128 mostró una tendencia a reducir las puntuaciones sobre el uso del cuerpo y los objetos (p = 0,04); el total de la escala de autismo SRS (p = 0,04), la ansiedad (p = 0,02), la hiperactividad e impulsividad (p = 0,04), y la actitud desafiante (p = 0,045). Las diferencias mayores se obtuvieron en el grupo de 7-12 años	L1 L2 Se pierden 9 sujetos de los 80 iniciales. L6

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Inoue et al. ²⁵	TEA (n = 13). Intervalo edad: 4-9 años	—	Estudio intervencionista	Prebiótico: Goma guar parcialmente hidrolizada (Taiyo Kagaku Co. Ltd., Mie, Japón). Goma de β -endogalactomanasa producida por una cepa de <i>Aspergillus niger</i> . Frecuencia: 6 g diarios	No informan	Disminución de los síntomas de irritabilidad después de suplementar PHGG ($p < 0,01$). La abundancia relativa de géneros bacterianos cambió significativamente con la suplementación con PHGG: \uparrow <i>Blautia</i> y <i>Acidaminococcus</i> \downarrow <i>Streptococcus</i> , <i>Odoribacter</i> y <i>Eubacterium</i> En los metabolitos: \downarrow IL-1b ($p < 0,05$). Tendencia a \downarrow IL-6 ($p = 0,05$) y TNF- α ($p = 0,07$), pero no afectó a otras citocinas y quimiocinas. Correlaciones entre abundancia de <i>Blautia</i> ($R = 0,47$), <i>Clostridium leptum</i> ($R = -0,48$), <i>Eubacterium</i> sp. ($R = -0,48$) y frecuencia de defecación. Correlaciones entre abundancia <i>Streptococcus salivarius</i> ($R = 0,51$), <i>Alistipes putredinis</i> ($R = 0,41$), <i>Bacteroides ovatus</i> ($R = 0,49$), <i>Clostridium</i> ($R = 0,45$) e irritabilidad ($p < 0,05$)	L1 L2 L3 L4 No se informa de la duración del tratamiento. L6
Niu et al. ²⁸	TEA-probióticos-modificación de la conducta (n = 37; 22 con GI). TEA placebo (28) Edad media: 4,5 años	NT (n = 40) Edad media: 4,2 años	Estudio controlado con placebo, no aleatorizado y sin doble ciego	Intervención combinada (probióticos+modificación de conducta): Probiótico: polvo liofilizado, soluble en agua que contiene 6 cepas de bacterias; cada cepa tiene mil millones de UFC/g. Frecuencia: la dosis es de 6 g por día (36 mil millones de UFC en total). Placebo: modificación de conducta	Un mes	Intervención combinada: Disminución de los síntomas TEA de la muestra total (8,1 puntos en el promedio, 83,8% de los casos) y de la muestra TEA sin GI (9,1 puntos del promedio, 86,7% de los casos). Disminución de GI en el grupo de TEA con GI (86,4% de los casos).	L1 L4 L6

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Kang et al. ³²	TEA-GI (moderados/severos) (n = 18). Intervalo edad: 7-16 años	—	Ensayo clínico abierto	10 semanas de MTT + 8 semanas de seguimiento. MTT: combinación de vancomicina (para reducir las bacterias patógenas) durante 2 semanas, MoviPrep® (una limpieza intestinal para eliminar la vancomicina y las bacterias restantes), Prilosec® (un inhibidor de la bomba de protones para reducir la acidez estomacal) y para aumentar la tasa de supervivencia de dosis altas y de mantenimiento de SHGM), y la MI humana estandarizada (bacterias intestinales de donantes sanos) durante 7 a 8 semanas	4 meses y 2 semanas	Reducción aproximada del 80% (p < 0,001) de los síntomas GI (estreñimiento, diarrea, indigestión y dolor abdominal) al final del tratamiento, persistiendo 8 semanas después del tratamiento. Los síntomas conductuales TEA mejoraron significativamente y continuaron mejorando 8 semanas después del tratamiento. La diversidad bacteriana general y la abundancia de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Desulfovibrio</i> , aumentaron después de MTT, persistiendo 8 semanas después	L1 L2 L3 L4 L5 L6
Kang et al. ³³	TEA-GI (moderados-severos) (n = 18). Intervalo edad: 7-17 años	—	Ensayo clínico abierto	MTT: combinación de vancomicina (para reducir las bacterias patógenas) durante 2 semanas, MoviPrep® (una limpieza intestinal para eliminar la vancomicina y las bacterias restantes), Prilosec® (un inhibidor de la bomba de protones para reducir la acidez estomacal) y para aumentar la tasa de supervivencia de dosis altas y de mantenimiento de SHGM), y la MI humana estandarizada (bacterias intestinales de donantes sanos) durante 7 a 8 semanas.	Seguimiento de 2 años	Los cambios en la MI se mantuvieron durante 2 años, incluidos los aumentos significativos en la diversidad bacteriana y la abundancia relativa de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Prevotella</i>	L1 L2 L3 L4 L5

Tabla 3 (continuación)

Referencia			Diseño del estudio	Información sobre la intervención	Duración del tratamiento	Resultados	Limitaciones
	Grupo experimental	Grupo control					
Zhao et al. ²³	TEA con MTT (n = 24). TEA placebo (n = 24). Intervalo edad: 7-16 años	—	Ensayo aleatorizado, abierto, controlado aleatorizado con placebo	MTT mediante colonoscopia y gastroscopia bajo anestesia Placebo: entrenamiento de rehabilitación	4 meses	Mayor abundancia de <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Bacteroides vulgatus</i> en TEA. El tratamiento con MMT cambió constantemente la MI de pacientes con TEA a un estado saludable y disminuyó la abundancia de <i>Bacteroides fragilis</i> . Correlación negativa entre los cambios de sintomatología TEA con <i>Coprococcus comes</i> (R: -0,35; p = 0,02)	L1 L2 L3 L4 L5 Se pierden 6 sujetos de los 48 iniciales.
Adams et al. ³⁴	TEA-GI (n = 18). Intervalo edad: 7-16 años	NT sin síntomas GI (n = 20). Intervalo edad: 7-16 años	Ensayo clínico abierto	MTT: 2 semanas de vancomicina oral (un antibiótico para reducir las bacterias patógenas), un día de ayuno y MoviPrep® (un espacio libre para limpiar la vacuna y otros niveles reductores de bacterias intestinales), uno o 2 días de una dosis alta de MI y 7 días de alto peso. Microbiota purificada extraída de muestras de heces de donantes sanos. Prilosec® durante 8 semanas de tratamiento para aumentar la supervivencia de la FM administrada por vía oral	2 meses y 2 semanas	Los perfiles metabólicos cambiaron significativamente para ser más similares al grupo NT sin síntomas GI a las 10 semanas: ↑ <i>Sarcosina</i> (0,97 en TEA + GI vs. 1 en NT). ↑ <i>Inosina 5'-monofosfato</i> (1,02 en TEA + GI vs. 1 en NT). <i>O-sulfato</i> no mostró cambios en el valor medio	L1 L3 L4 L5 L6

GI: con síntomas gastrointestinales; L1: no se describe la severidad del TEA; L2: no se incluye un grupo control sano; L3: no se incluye grupo placebo; L4: poco valor estadístico debido a la *n* baja; L5: no se incluye grupo con prebióticos o probióticos; L6: no se describe si la persona tiene discapacidad intelectual; MI: microbiota intestinal; MPO: mieloperoxidasa; MTT: terapia de transferencia de microbiota; NT: neurotípico; TEA: trastorno del espectro autista; UFC: unidades formadoras de colonias; VA: vitamina A; —: no incluyeron grupo control.

en la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes* después de un suplemento de vitamina A²².

Probióticos en el trastorno del espectro autista

Las cepas probióticas utilizadas en los diferentes ensayos han estado basadas en los géneros bacterianos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* principalmente: *Lactobacillus plantarum*^{19,22}, *Lactobacillus acidophilus*²⁶, y una mezcla de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacteria longum*²⁴, y una mezcla de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium bifidum*²⁷.

A continuación, se agrupan los resultados de los estudios de intervención con probióticos en el TEA en relación a sus efectos en: la sintomatología en el TEA y en el estado emocional, los síntomas gastrointestinales, la abundancia bacteriana en la MI y el sistema inmunitario.

Los estudios que han analizado los efectos de la administración de probióticos en los síntomas del TEA y sus síntomas emocionales son muy limitados. Algunos estudios encuentran mejoras significativas en la gravedad del TEA utilizando *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*^{22,24,26,28,29}. Sin embargo, la mayoría de estudios encontrados no analizan estas variables o señalan que la utilización de *Bifidobacterium infantis* y calostro bovino como fuente de oligosacáridos prebióticos puede ayudar a reducir el comportamiento repetitivo y los síntomas emocionales en comparación con la combinación de prebióticos y probióticos²². Liu et al.²⁹ utilizaron *Lactobacillus plantarum* (PS128, 3×10^{10} UFC/cápsula) como probiótico con celulosa microcristalina. Estos resultados mostraron mejoras en los síntomas emocionales y el comportamiento después de la intervención probiótica. Sin embargo, este estudio no analizó las diferencias estadísticas entre los grupos de probióticos y placebo. Así pues, mientras que algunos estudios encuentran diferencias estadísticas tras la aplicación de probióticos en los síntomas emocionales y síntomas en el TEA^{20,24,28,29} otros no encuentran dichas diferencias^{19,27}.

Los estudios que miden los efectos de los probióticos en los síntomas gastrointestinales en el TEA son escasos, pero parecen mostrar una mejora en los síntomas gastrointestinales^{19,20,24,28}. Concretamente, se hallan mejoras en síntomas gastrointestinales como estreñimiento, consistencia de las heces, flatulencia y dolor abdominal^{20,24}, que se correlacionaron fuertemente con las mejoras en la gravedad del TEA después del tratamiento con probióticos²⁴. Sin embargo, algunos estudios encuentran una disminución de los síntomas gastrointestinales gracias a la combinación de los probióticos y un programa de entrenamiento conductual²⁸ y otros estudios no analizan dichas diferencias^{27,30,31}.

Con respecto a los efectos de la dieta probiótica en la MI, los suplementos probióticos (fundamentalmente *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*) son dispares. Mientras que algunos estudios han encontrado un aumento significativo en los recuentos de colonias de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en las heces de los niños con TEA²⁴, otros encuentran una disminución en

la cantidad de *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio* y *Lactobacillus*³⁰.

En cuanto a los efectos de los probióticos en el sistema inmunitario, algunos estudios han encontrado una disminución en la frecuencia de ciertas células inmunes: TNF- α ³⁰ D-arabinitol y una proporción de D-/L-arabinitol²⁶ con la intervención probiótica, la T CD4⁺/IL-13⁺ utilizando una combinación de prebióticos y probióticos²⁰ y las células T CD8⁺/TNF- α ⁺ tras el tratamiento prebiótico en los niños con TEA²⁰. Russo³¹ encontró que los niveles de mieloperoxidasa y cobre en plasma fueron significativamente más bajos en niños con TEA después de la intervención probiótica. Sin embargo, este estudio no describe las características específicas de los probióticos empleados. Otro estudio reciente que empleó *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *S. thermophilus* como probióticos, no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas después de la intervención²⁷.

Terapia de transferencia de microbiota (*Microbiota Transfer Therapy*)

Se han encontrado 4 trabajos sobre la MTT en el TEA, siendo el 75% de producción americana. Un ensayo clínico evaluó el impacto del MTT en la composición MI y los síntomas gastrointestinales en el TEA. La MMT incluyó un tratamiento anterior con antibióticos durante 2 semanas y una limpieza intestinal. La escala de calificación de síntomas gastrointestinales reveló una reducción de aproximadamente el 80% de los síntomas gastrointestinales al final del tratamiento, incluidas mejoras significativas en el estreñimiento, diarrea, indigestión y dolor abdominal. Del mismo modo, las evaluaciones clínicas mostraron que los síntomas conductuales del TEA mejoraron significativamente y continuaron mejorando 8 semanas después de que finalizara el tratamiento. Además, la diversidad bacteriana general y la abundancia de *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio* también aumentó y estos cambios persistieron después del tratamiento³². Igualmente, un estudio realizado con los mismos participantes encontró resultados similares, con un aumento significativo en la diversidad bacteriana y la abundancia relativa de *Bifidobacterium* y *Prevotella* manteniéndose los cambios 2 años después³³. Otro estudio encontró una disminución de la abundancia de *Bacteroides fragilis* y síntomas en el TEA (10,8%) después de 4 meses de intervención de MMT²³. Finalmente, un estudio reciente halló una mejora significativa en los perfiles metabólicos, los síntomas gastrointestinales, los síntomas TEA y en los índices de algunos metabolitos (sarcosina e inosina 5'-monofosfato) después del tratamiento con MMT³⁴.

Conclusiones

Dada la heterogeneidad de los resultados y las variables incluidas en los estudios no es posible realizar un estudio de meta-análisis que permita calcular el tamaño del efecto y el análisis de moderadores. Así, por ejemplo, a nivel observacional no hay diferencias en las variables grupo de edad, tipo de bacteria empleada, duración del tratamiento, dosis, etc., entre los estudios que han encontrado diferencias estadísticas tras la aplicación de probióticos en los síntomas

emocionales y síntomas en el TEA^{20,24,28,29}, y aquellos que no han hallado diferencias^{19,27}.

Según el diseño de investigación solo el 33,33% de los estudios con probióticos^{19,20,22} y prebióticos²¹ tienen un diseño de estudio aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo. Del mismo modo, solo un estudio con MTT realiza este tipo de diseño de investigación²³. Por lo tanto, los resultados de estos estudios deben interpretarse con mucha cautela. Concretamente, los estudios con este tipo de diseño que emplean probióticos disponen de una muestra muy pequeña, inferior a 9 sujetos^{19,20}, y una falta de homogeneidad en la cepa bacteriana utilizada, 2 de los 3 estudios utilizan como probiótico la cepa de *Lactobacillus plantarum*^{19,29}. Aunque, ambos estudios encuentran una mejora en los síntomas emocionales de los niños con TEA una de las conclusiones que se alcanza con este estudio de revisión es que existe una crisis generalizada de replicabilidad en los estudios³⁵. Futuros estudios deberían seguir la línea del estudio de Liu et al.²⁹. En cuanto a los estudios con prebióticos y MTT aún queda mucho camino para poder realizar estudios con un mayor rigor metodológico.

En resumen, los estudios sobre probióticos, prebióticos y MMT son esperanzadores por el momento, pero no hay suficiente evidencia empírica. El análisis sobre el riesgo de sesgo indica que el 58,33% de los estudios sobre probióticos y prebióticos tienen un sesgo medio, alto el 25% y bajo el 16,66%, mientras que en los estudios realizados con MMT el sesgo medio está presente en el 75% de los estudios, siendo el 25% alto. En estos resultados se refleja, en cierta medida, la confiabilidad de los datos a nivel mundial, por lo que estos deben ser tomados con cautela. El riesgo de sesgo de estos estudios puede explicarse por una serie de limitaciones importante que impiden la replicación de los estudios a nivel internacional: 1) la falta de homogeneidad de las características de la muestra entre los estudios (p. ej., severidad del TEA, si presenta o no discapacidad intelectual, etc.); 2) el tamaño pequeño de la muestra o la falta de homogeneidad de los tamaños de las muestras que se comparan; 3) la heterogeneidad de las intervenciones. Por ejemplo, se emplean diferentes tipos y dosis de prebióticos y probióticos. Además, otros autores proponen compuestos naturales que aún no se han evidenciado como la utilización de las ascidias o patatas de mar³⁶; 4) heterogeneidad metodológica (p. ej., incluir o no grupo de control en lista de espera, incluir o no placebo, tiempo del seguimiento, etc.); 4) la ausencia en la mayoría de los estudios de análisis de datos donde se incluyan las medias y desviaciones típicas, así como la magnitud de las diferencias, y 5) la falta de inclusión en los protocolos de evaluación de pruebas que midan de forma integral el TEA (p. ej., gravedad del comportamiento repetitivo, nivel de ansiedad, etc.). Futuros estudios deberán tener en consideración los estudios encontrados previamente sobre la posible disbiosis en el TEA^{5,12,13,18} como punto de partida para el diseño de protocolos de intervención que incluyan prebióticos, probióticos y MMT. Del mismo modo, se precisan estudios en países que tienen otras culturas diferentes a la asiática y la anglosajona, y que presentan patrones nutricionales diferentes como ocurre en los países mediterráneos (España, Italia, Grecia, etc.) y en Latinoamérica.

Financiación

No hay ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. APA, in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.ª eds (DSM-5), American Psychiatric Publishing, Washington, DC, EE. UU., 2013.
2. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:238–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.10.032>.
3. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:2159–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>.
4. McElhanon BO, McCracken C, Karpin S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133:872–83, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3995>.
5. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder. *Environ Microbiol Rep.* 2019;12:115–35, <http://dx.doi.org/10.1111/1758-2229.12810>.
6. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1137–50, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>.
7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002533, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
8. Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, Du Y, Kobuley D, Kirn TJ, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunol.* 2010;3:148–58, <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2009.132>.
9. Salipante SJ, Sengupta DJ, Rosenthal C, Costa G, Spangler J, Sims EH, et al. Rapid 16S rRNA Next-Generation Sequencing of Polymicrobial Clinical Samples for Diagnosis of Complex Bacterial Infections. *PLoS One.* 2013;8:e65226, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065226>.
10. Zapka C, Leff J, Henley J, Tittl J, de Nardo E, Butler M, et al. Comparison of Standard Culture-Based Method to Culture-Independent Method for Evaluation of Hygiene Effects on the Hand Microbiome. *MBio.* 2017;8, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00093-17>, e00093-00017.
11. Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, Lee EB, Mazurek MO, McLaughlin A, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun.* 2016;58:57–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.009>.
12. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Rev Dis Clin Neuro.* 2017;4:52–8.
13. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. *Medicina.* 2019;55:408, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55080408>.

14. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019;26:3, <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.
15. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Probióticos y prebióticos. *Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología*. 2017;1:1–35.
16. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:241–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group atP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.
18. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Quesada-Medina J, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. *Candida* spp. en la microbiota intestinal de las personas con autismo: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2019;68:1–6, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6801.2018129>.
19. Parracho HM, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2010;5:69.
20. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019;14:e0210064, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>.
21. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*. 2018;6:133, <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>.
22. Liu J, Liu X, Xiong XQ, Yang T, Cui T, Hou NL, et al. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - A pilot study. *BMC Microbiol*. 2017;17:204, <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-017-1096-1>.
23. Zhao H, Gao X, Xi L, Shi Y, Peng L, Wang C, et al. Fecal microbiota transplantation for children with autism spectrum disorder. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:AB512–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.857>.
24. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2017;21:1–6, <http://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2017.1347746>.
25. Inoue R, Sakaue Y, Kawada Y, Tamaki R, Yasukawa Z, Ozeki M, et al. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64:217–23, <http://dx.doi.org/10.3164/jcbs.18-105>.
26. Kaluzna-Czaplinska J, Blaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012;28:124–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.002>.
27. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29:659–69, <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0156>.
28. Niu M, Li Q, Zhang J, Wen F, Dang W, Duan G, et al. Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Front Neurol*. 2019;10:1084, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01084>.
29. Liu YW, Liong MT, Chung YCE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11:820, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11040820>.
30. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>.
31. Russo AJ. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:13–7, <http://dx.doi.org/10.4137/CMPed.S17901>.
32. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*. 2017;5:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>.
33. Kang D-W, Adams J, Coleman D, Pollard E, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 2019;9:5821, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>.
34. Adams JB, Vargason T, Kang DW, Krajmalnik-Brown R, Hahn J. Multivariate Analysis of Plasma Metabolites in Children with Autism Spectrum Disorder and Gastrointestinal Symptoms Before and After Microbiota Transfer Therapy. *Processes*. 2019;7:806, <http://dx.doi.org/10.3390/pr7110806>.
35. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol*. 2019;70:747–70, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>.
36. Venkatesan M, Arumugam V, Ayyasamy R, Murugesan S, Saravanan N, Sundaresan U, et al. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*. Springer, Cham, Switzerland; 2020. p. 661–78.