



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Intervenciones nutricionales actuales en el manejo del trastorno del espectro autista:

Revisión bibliográfica

Trabajo final de grado para Licenciatura en Nutrición

Autora: Ludmila Araceli Duquez

Coautora y tutora: Rocío Lourdes González

Fecha: agosto de 2023

Datos de contacto: ludmiladuquez00@gmail.com, rociolgr@yahoo.com.ar

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	5
MATERIALES Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN	30
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS.....	36

RESUMEN

Introducción:

El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo de diversas afecciones caracterizado por algún grado de dificultad en la interacción social y en la comunicación, con patrones atípicos de actividad y comportamiento. Presenta comorbilidades como la epilepsia, depresión, ansiedad, trastorno del déficit de atención y/o hiperactividad. Dicho trastorno no tiene cura, pero un tratamiento intensivo y temprano puede atenuar los síntomas y signos propios del mismo. Diversas intervenciones nutricionales han demostrado ser beneficiosas para el manejo del TEA, entre ellas la dieta cetogénica, la dieta libre de gluten y caseína y la inclusión de suplementos prebióticos y probióticos.

Objetivo:

Revisar las intervenciones nutricionales actuales para el manejo del trastorno del espectro autista.

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva en la cual se incluyeron treinta estudios.

Resultados:

Se encontró evidencia sobre la dieta libre de gluten y caseína, la dieta cetogénica y la suplementación probiótica y prebiótica, concluyendo en resultados positivos para el tratamiento de la sintomatología típica y gastrointestinal del TEA en la mayoría de los casos. Sin embargo, las limitaciones metodológicas de los estudios revisados no permiten promover abiertamente su uso.

Conclusiones:

Se encontraron mejoras en la sintomatología conductual, cognitiva, social y gastrointestinal en los pacientes con TEA. Sin embargo, la eficacia no se ha comprobado debido a las limitaciones metodológicas de las investigaciones. Se justifica el diseño de estudios más rigurosos para determinar la eficacia y la promoción del abordaje nutricional como tratamiento para los pacientes con TEA.

Palabras clave:

“Trastorno del espectro autista”, “nutrición”, “terapia nutricional”, “dieta cetogénica”, “probióticos y prebióticos”.

AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento está dedicado a mi familia y a mi pareja. Gracias por su amor incondicional, por la fuerza, el apoyo y la confianza que me brindaron durante todos estos años. Son el pilar que me sostiene para seguir adelante. A mi tutora, quien me acompañó y motivó durante este último proceso. A mis amigas, compañeras y futuras colegas, quienes hicieron que este camino sea más llevadero y agradable.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), según la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), es categorizado como un trastorno del neurodesarrollo, en el cual se integra al autismo, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y una forma no específica de trastorno generalizado del desarrollo. Estas se caracterizan por algún grado de dificultad en la interacción social y en la comunicación, patrones atípicos de actividad y comportamiento, los cuales son restringidos y repetitivos (1–3).

La mayoría de las personas con TEA presenta comorbilidades, como epilepsia, depresión, ansiedad, trastorno del déficit de atención y/o hiperactividad. El nivel intelectual varía según el individuo, ya que puede padecer un deterioro profundo del nivel intelectual o, por lo contrario, puede poseer aptitudes cognitivas altas (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de TEA es de 1 de cada 100 niños. La mayoría de los casos son diagnosticados en el primer año de vida, sólo un número reducido de niños atraviesan un período de regresión entre los 18 y los 24 meses de edad, donde se manifiestan los signos y síntomas propios del trastorno. La existencia del trastorno tiene múltiples factores, principalmente los genéticos y ambientales (2,3).

El término “espectro” se refiere al abanico de signos, síntomas y niveles de gravedad del trastorno. Los síntomas principales son los trastornos gastrointestinales y/o los episodios de epilepsia. Asimismo, los signos que se observan cerca de los dos años de vida son: menor contacto visual, falta de respuesta al llamar por su nombre, indiferencia ante las personas responsables del cuidado, introversión, agresión y pérdida de habilidades del lenguaje (2). Posteriormente se desencadena la dificultad para socializar y comunicarse. La gravedad del TEA se clasifica en tres grados según la nueva versión del DSM-5. El grado 1 se caracteriza por un paciente que necesita ayuda, ya que sin ella la dificultad de comunicación social se vuelve evidente. Asimismo, en el grado 2 el individuo requiere de ayuda notable, debido al déficit marcado en las capacidades de comunicación e interacción social. Por último, los pacientes con grado 3 necesitan ayuda muy notable, ya que el déficit de las habilidades de comunicación es severo y responde mínimamente a los intentos de relación de otros (1).

El trastorno del espectro autista no tiene cura, pero un tratamiento intensivo y temprano puede atenuar los síntomas y signos propios del mismo. El diagnóstico y la intervención temprana es conveniente para mejorar el desarrollo del lenguaje, las habilidades y la conducta (2).

Recientemente, diversas intervenciones nutricionales han demostrado ser beneficiosas para el manejo del TEA. La dieta cetogénica posee efectos sobre los episodios de epilepsia y el funcionamiento conductual, cognitivo y social. Del mismo modo, diversos enfoques dietéticos, como la dieta libre de gluten y caseína o la inclusión de suplementos prebióticos y probióticos, se han sugerido para el tratamiento del TEA con el objetivo de reducir las alteraciones gastrointestinales y mejorar el comportamiento típico de los pacientes (4,5), ya que se encuentran asociadas al funcionamiento del eje intestino-cerebro, el cual parece explicar la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo y funcionamiento cognitivo (6–8).

De acuerdo con un estudio realizado en el Reino Unido, alrededor del 80% de los padres de niños con TEA han utilizado una intervención nutricional como tratamiento para su hijo, el 30% de ellos utilizó la dieta libre de gluten y caseína, resultando en mejoras de la sintomatología gastrointestinal luego de la intervención nutricional en 54% de los casos (9). Sin embargo, hasta el momento no se ha presentado literatura que cerciore la efectividad, los criterios de implementación o posibles efectos de las dietas de inclusión, eliminación o restrictivas que se abordarán, sin embargo, todas las dietas mencionadas se encuentran en investigación y su aplicación es prometedora (10,11).

Resulta fundamental la revisión de bibliografía actualizada sobre las intervenciones nutricionales para el manejo del trastorno del espectro autista, debido a las limitaciones y controversias encontradas en la literatura disponible. Diversos autores encontraron que las intervenciones nutricionales mencionadas mejoran la sintomatología de dicho trastorno, sin embargo, otros autores determinan que los resultados no son concluyentes debido al reducido tamaño de la muestra y las intervenciones de corta duración. Esto último denota las inconsistencias en la evidencia científica publicada. Por lo tanto, es imperativo determinar, con fundamento científico, la eficacia de dichas intervenciones sobre los signos y síntomas propios del trastorno, los cuales podrían modificar la calidad y el estilo de vida diario de los niños con TEA (10,12).

OBJETIVOS

Objetivo general:

Revisar las intervenciones nutricionales actuales para el manejo del trastorno del espectro autista.

Objetivos específicos:

En el manejo del trastorno del espectro autista:

- Describir los mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales actuales.
- Comparar la eficacia de la dieta libre de gluten y caseína, y la suplementación con prebióticos y probióticos para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales.
- Analizar la eficacia del tratamiento nutricional para la mejora en el funcionamiento conductual, cognitivo y social.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad:

- Criterios de inclusión: Se incluyeron ensayos clínicos, estudios transversales o longitudinales, revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis publicados en idioma inglés, español o portugués. Se utilizaron artículos sobre el trastorno del espectro autista que abordaban la intervención o el tratamiento nutricional en niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.
- Criterios de exclusión: Se descartaron aquellos artículos donde se presentaban diferentes trastornos del desarrollo, incluido el TEA, que no reportaron resultados específicos para el TEA. Asimismo, se excluyeron los artículos que no diferenciaban el tipo de tratamiento nutricional en los resultados. Por último, se descartaron los artículos que excedían los diez años de antigüedad.

Estrategias de búsqueda:

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las siguientes bases electrónicas: PUBMED, Scielo, Cochrane Library; con la introducción de las siguientes palabras clave: “trastorno del espectro autista”, “nutrición”, “terapia nutricional”, “dieta cetogénica”, “probióticos y prebióticos”. Se utilizaron filtros para delimitar la búsqueda de documentos desde el año 2012 al 2022, con restricción de idioma portugués, inglés y español.

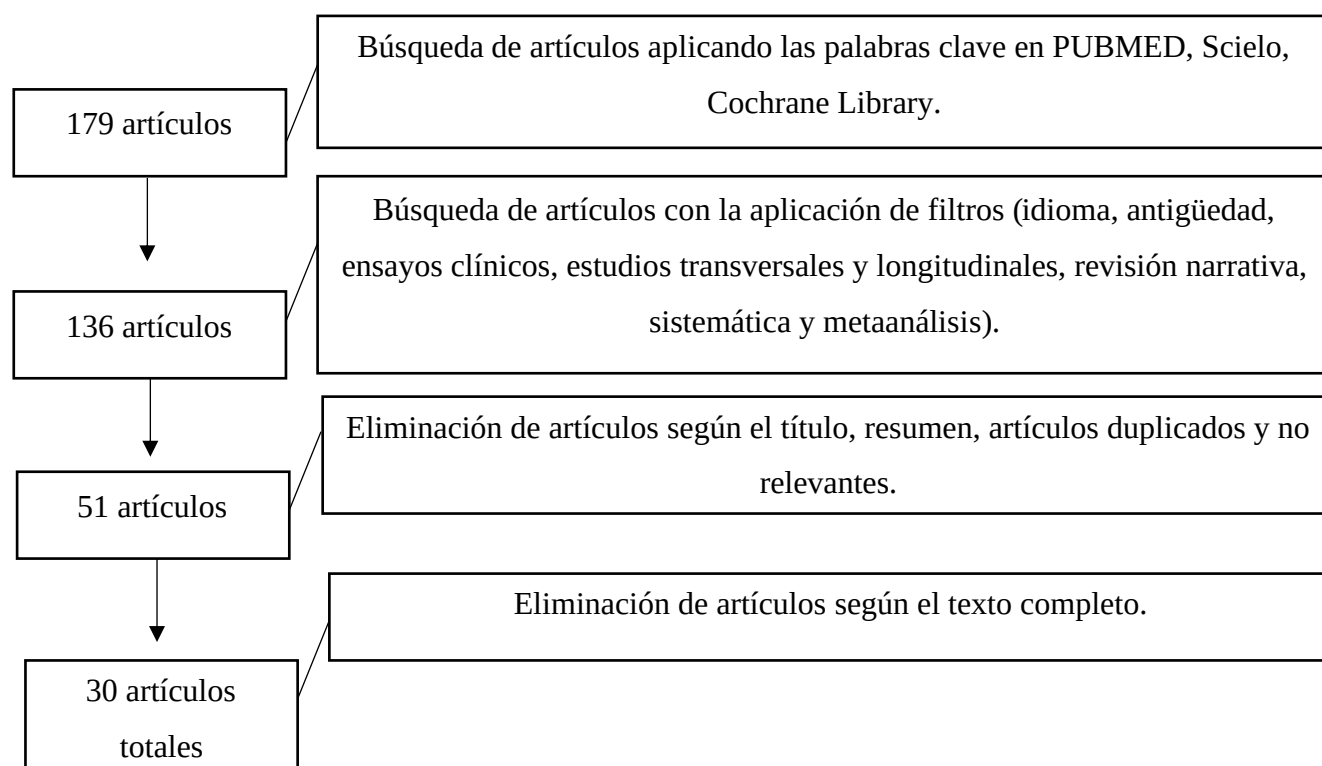
Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para la extracción y análisis de la información:

Se recuperaron 179 artículos en la búsqueda, a los cuales se les aplicó filtros para delimitar los 10 años de antigüedad y el tipo de artículo (ensayos clínicos, estudios transversales y longitudinales, revisión narrativa, sistemática y metaanálisis) dando como resultado un total de 136 artículos.

En primer lugar, se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes, donde se descartaron los estudios no relevantes, duplicados o aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, dando como resultado 51 artículos. Luego se realizó la lectura del texto completo de estos últimos y se descartaron según la relevancia del texto completo, obteniendo finalmente 30 artículos.

Se utilizó un formulario de Microsoft Excel para la extracción de datos estandarizados (ANEXO 1).

Figura 1. Flujograma de búsqueda bibliográfica.



Fuente: Elaboración propia.

RESULTADOS

Para la presente revisión bibliográfica se utilizaron treinta estudios en total, de los cuales, dos eran ensayos clínicos, cuatro ensayos controlados aleatorizados, once revisiones narrativas y trece revisiones sistemáticas, entre ellas, cinco tenían metaanálisis. La población en estudio fue de niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años, con un mínimo de 6 y un máximo de 342 participantes. Se informaron resultados sobre tres tipos de intervenciones nutricionales, la dieta libre de gluten y caseína (DLGC), la dieta cetogénica (DC) y la suplementación probiótica y prebiótica (SPP) (Tablas 1 y 2).

Tabla N°1. Ensayos y revisiones sistemáticas.

Autor y año	Tipo de documento	Tipo de participantes	Nro. de participantes	Tipo de intervención	Variables de resultado
Monteiro 2020	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 18 años.	16 estudios: 639 participantes.	Grupo de intervención: DLGC. Grupo control: DR.	Cambios en síntomas conductuales y GI.
Quan 2021	Revisión sistemática con metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	8 estudios: 297 participantes.	Grupo de intervención: DLGC. Grupo control: DR.	Cambios en tres grupos sintomáticos: dificultades de comunicación, trastornos sociales y conductas estereotipadas.
Adams 2018	Ensayo controlado y aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	55 participantes.	Grupo de intervención: DLGC. Grupo control: DR.	Cambios en los síntomas propios del TEA., GI y cognitivos.

Díaz 2023	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	16 estudios: 312 participantes.	Grupo de intervención: DLGC, DC, SPP. Grupo control: DR.	Cambios en la sintomatología conductual.
Herrera Mejía 2022	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 18 años.	15 estudios: 707 participantes.	Grupo de intervención: DLGC o SPP. Grupo control: DR o placebo.	Cambios en la sintomatología GI.
Ng Qx 2019	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 17 años.	8 estudios: 542 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: DR o placebo.	Cambios en la sintomatología GI y conductual.
Song 2022	Revisión sistemática y metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 4 a 10 años.	3 estudios: 144 pacientes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Cambios en la gravedad de los síntomas centrales, GI y la psicopatología comórbida en el TEA.
Grimaldi 2018	Ensayo clínico.	Niños y adolescentes con TEA.	30 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Cambios en la gravedad de los síntomas GI y conductuales.

Orsso 2021	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 16 años.	14 estudios: 489 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Evaluación y efectos de los síntomas conductuales centrales y concurrentes en el TEA.
Yu 2022	Revisión sistemática y metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 18 años.	7 estudios: 338 participantes.	Grupo de intervención: DLGC o DC. Grupo control: DR.	Evaluación de la eficacia y seguridad de estas intervenciones dietéticas para niños con TEA.
Gogou 2020	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	5 estudios: 141 participantes.	Grupo de intervención: DLGC o DC. Sin grupo control.	Efectos de las intervenciones nutricionales en los parámetros clínicos de los niños con TEA.
Keller 2021	Revisión sistemática y metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 17 años.	6 estudios: 143 participantes.	Grupo de intervención: DLGC. Grupo control: DR.	Beneficios en los síntomas GI y conductuales de una DLGC en niños con diagnóstico de TEA.
Sanctuary 2019	Ensayo controlado aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 11 años.	11 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Sin grupo control.	Evaluar la SPP para tratar las comorbilidades gastrointestinales.

Prosperi 2022	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 11 años.	19 estudios: 692 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Sin grupo control.	Cambios en los síntomas gastrointestinales y la gravedad del TEA.
Zhang 2022	Ensayo controlado aleatorio.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 12 años.	160 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Evaluar la eficacia de los SPP sobre los síntomas centrales de los niños con TEA.
He 2023	Revisión sistemática y metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	10 estudios: 460 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Cambios en los síntomas conductuales y GI.
Santocchi 2016	Ensayo controlado y aleatorio.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 6 años.	100 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: Placebo.	Interacción entre el eje intestino-cerebro y el papel de la SPP en el TEA.
Niu 2019	Ensayo clínico.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 8 años.	37 participantes.	Grupo de intervención: SPP. Grupo control: sin tratamiento.	Cambios en los síntomas GI y propios del TEA.
Chaves Días 2018	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	22 estudios: 871 participantes.	Grupo de intervención: DLGC.	Cambios en los síntomas cognitivos y GI. Descripción de

				Grupo control: DR.	hipersensibilidad y permeabilidad intestinal.
Isla Torres 2022	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	15 estudios: 588 participantes.	Grupo de intervención: SPP o DLGC. Grupo control: DR o placebo.	Cambios en los síntomas GI y propios del TEA.
Nota: TEA: Trastorno del Espectro Autista; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; DLGC: Dieta Libre de Gluten y Caseína; SPP: Suplementación Prebiótica y Probiótica; DC: Dieta Cetogénica; DR: Dieta Regular; GI: Gastrointestinal.					

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N°2. Revisiones narrativas.

Autor y año	Objetivos	Población	Tipo de resultado
Karhu 2020	Revisar las intervenciones nutricionales para el TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Relación entre las intervenciones nutricionales (DLGC, DC, SPP) y el tratamiento de los síntomas del TEA.
Croall 2021	Revisar la DLGC para el tratamiento del TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Interacción entre la DLGC y los síntomas del TEA.
Lange 2015	Revisar el papel de la DLGC en el tratamiento del TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Relación entre la DLGC en el tratamiento de los síntomas GI y conductuales del TEA.

Costa 2015	Revisar la DLGC como intervención terapéutica para el TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Efectos de la DLGC sobre los síntomas GI y centrales del TEA.
García Peña 2016	Revisar el papel de la DC en el tratamiento de la epilepsia refractaria y la sintomatología propia del TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Efectos de la DC para disminuir la epilepsia refractaria y los síntomas centrales en el TEA.
Alamri 2020	Revisar la DLGC para el tratamiento del TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Eficacia de la DLGC sobre los síntomas conductuales, cognitivos y sociales del TEA.
Akhter 2020	Revisar las manifestaciones de la DLGC en el TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Beneficios terapéuticos de la DLGC en los niños con TEA.
Feng 2023	Revisar la SPP en el tratamiento de los trastornos del espectro autista: perspectivas desde el eje intestino-cerebro.	Niños y adolescentes con TEA.	Interrelación entre la anomalía GI, la disbiosis de la microbiota intestinal y la gravedad del TEA.
Millward 2019	Revisar la efectividad de la DLGC sobre los síntomas de las personas con TEA.	Niños y adolescentes con TEA.	Cambios conductuales, cognitivos y sociales de los niños con TEA.
Ristori 2019	Revisar los síntomas GI y la modulación de la microbiota intestinal por intervenciones nutricionales.	Niños y adolescentes con TEA.	Cambios en los síntomas GI de los niños con TEA luego de la intervención con la DLGC y DC.
Nota: TEA: Trastorno del Espectro Autista; DLGC: Dieta Libre de Gluten y Caseína; SPP: Suplementación Prebiótica y Probiótica; DC: Dieta Cetogénica; GI: Gastrointestinal.			

Fuente: Elaboración propia.

Mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales actuales en el manejo del trastorno del espectro autista.

En el presente apartado se revisó cómo los autores describieron los mecanismos de acción de los diferentes tipos de intervenciones nutricionales para tratar de forma complementaria al TEA.

Dieta sin gluten y caseína:

El gluten es un conjunto de proteínas que se encuentra en los alimentos que derivan del trigo, avena, cebada y centeno, por lo tanto, una dieta libre de gluten implica eliminar estos cereales y sus derivados de la alimentación diaria (7–9,11–21). Diaz et al., e Isla Torres et al., coinciden que una vez que el gluten se encuentra en intestino, este genera la liberación excesiva de una proteína denominada zonulina, la cual modula la permeabilidad de la pared intestinal. El exceso de zonulina produce un aumento de la permeabilidad intestinal y el pasaje de moléculas de gran tamaño al torrente sanguíneo. Del mismo modo, la permeabilidad intestinal se encuentra predispuesta en pacientes con TEA debido a una desregulación en la expresión genética. En definitiva, la permeabilidad intestinal de los pacientes con TEA se encuentra aumentada a causa de dos factores, la relación entre el gluten y la zonulina, y la expresión genética propia del trastorno (7,8).

Por otro lado, la caseína es una proteína que se encuentra en los productos y subproductos lácteos, por ende, una dieta libre de caseína requiere la eliminación de la leche de mamíferos, quesos, yogur y productos derivados. Los autores demostraron que los niños con TEA presentan hipersensibilidad y respuestas inmunitarias anormales a los alimentos potencialmente alérgicos, lo cual puede estar relacionado la permeabilidad intestinal aumentada que se mencionó anteriormente (7,9,12–21).

En la misma línea, Chaves Días et al., presentaron un estudio donde el 87 % de los niños con TEA tenía anticuerpos IgG al gluten, frente al 1 % de los controles de la misma edad y sexo sin TEA. Asimismo, el 90 % de los niños con TEA tenía anticuerpos IgG a la caseína, frente al 7 % de los controles sin TEA. De este modo se deja en evidencia la hipersensibilidad que posee la población en estudio (15).

Existe coincidencia entre los autores que la permeabilidad intestinal en los pacientes con TEA aumenta la absorción de péptidos y de proteínas de gran tamaño molecular, las cuales generan alteraciones en la respuesta inmune y en el sistema nervioso central (SNC) a través de la activación de los receptores opioides. El exceso de péptidos en circulación provoca

alteraciones en las funciones cerebrales, las cuales se manifiestan como falta de atención, maduración cerebral, comunicación social y aprendizaje (7–9,11–22).

Por otro lado, los autores (7–9,11–22) expusieron que los niños con TEA que consumen alimentos lácteos o con contenido de gluten, poseen niveles más altos de citocinas proinflamatorias y un aumento de los síntomas gastrointestinales, con una prevalencia del 23% a 70% de los casos. Esto último, se explica por el aumento de patógenos oportunistas en el intestino permeable, lo cual evidencia la disbiosis intestinal presente en los pacientes en estudio (8).

Dieta cetogénica:

La dieta cetogénica se caracteriza por ser una alimentación a predominio de grasas, apropiada en proteínas y baja en carbohidratos, lo cual ocasiona que el organismo utilice el metabolismo de las grasas como fuente principal de energía. Los cuerpos cetónicos, producto de este proceso, funcionan como fuente de energía en condiciones de ayuno o inanición, atravesando la barrera hematoencefálica para aportar energía al cerebro (7,13,17,18,21,23).

Los autores determinaron que la restricción de carbohidratos en la alimentación diaria altera directamente el metabolismo neuronal, promoviendo mejoras en actividades como la socialización y la regulación de conductas repetitivas propias del TEA. Los efectos mencionados derivarían de la reducción de la inflamación a nivel del tejido neuronal y de la regulación de la función mitocondrial, ya que es un organelo que parece encontrarse en disfunción en los niños con TEA (7,13,17,18,21,23). Respecto a lo último, existe evidencia de casos donde se encontraron niveles elevados de cuerpos cetónicos en la orina de los niños con TEA, lo que podría indicar una insuficiencia en la producción de energía en las mitocondrias y, en consecuencia, la utilización de vías alternativas como fuente de energía. La hipótesis se respalda con los estudios PET Scan (Tomografía de Emisión de Positrones) que dieron como resultado el consumo reducido de glucosa en el SNC. Por esta razón, se explica la utilización la dieta cetogénica, dado que proporciona mayor cantidad de cuerpos cetónicos al SNC, produciendo energía de forma más eficiente para el funcionamiento cerebral (7,18).

Díaz et al., expusieron un estudio clínico realizado en Honolulu, Estados Unidos, que aplicó una dieta cetogénica con el agregado de triglicéridos de cadena media (TCM) durante tres meses. La alimentación se distribuía en 20 % del valor calórico total de TCM, 20-25 g/día de carbohidratos y el doble de las recomendaciones de proteína por día establecidas por el RDA (Recommended Dietary Allowance). Los resultados que se obtuvieron expusieron mejoras en

los síntomas conductuales de los niños con TEA, mayor contacto visual, mayor concentración y menor hiperactividad (7).

Suplementación con probióticos y prebióticos:

Los autores coinciden que, según la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), los probióticos son microorganismos vivos que, consumidos en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped. Generalmente, pertenecen al género de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* (7,8,12,13,24–32). Según Isla Torres et al., recientemente los probióticos fueron definidos como "psicobióticos", debido a su acción terapéutica para reestablecer el equilibrio del microbiota intestinal y favorecer a la función cerebral mediante el "eje intestino-cerebro" (8).

Por otro lado, la ISAPP define a los prebióticos como sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped, que confieren un beneficio para la salud. Es decir, consiste en fibras no digeribles que son altamente fermentables por las bacterias intestinales, lo que da como resultado ácidos grasos de cadena corta (AGCC) de su metabolismo, que tienen propiedades similares a los neuropéptidos, modulando numerosas funciones del SNC (7,12,24–27,29).

Los autores refieren al término "eje intestino-cerebro", definido como la comunicación bidireccional entre sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema nervioso central (SNC), la cual interviene en el neurodesarrollo. En este proceso se encuentran involucradas varias áreas anatómicas, entre ellas se destaca a la microbiota intestinal, la cual está compuesta por más de mil especies bacterianas esenciales para diversas funciones del huésped (7,8,12,13,24,25,27–33).

Diversos estudios informaron sobre alteraciones de la composición de la microbiota intestinal en niños con TEA. Se informó presencia de bacterias de la familia de Clostridiales y un aumento de las poblaciones de *Sutterella* y *Ruminococcus*, los cuales se asocian a diagnósticos de salud negativos y se vinculan a la presencia de los síntomas gastrointestinales mencionados anteriormente. Asimismo, se han detectado bajos niveles de bifidobacterias, bacterias benéficas que tienen efectos antiinflamatorios y evitan la alteración del funcionamiento de la barrera intestinal (7,8,12,13,24,25,27,29,30). Por consiguiente, se produce la disbiosis intestinal, lo cual genera la exposición sistémica a una cantidad excesiva de lipopolisacáridos (LPS) y otros factores bacterianos que alteran la función cerebral a través del "eje intestino-cerebro", provocando así los problemas conductuales evidenciados en niños con TEA (8).

Se evidenció el aumento de los niveles de citoquinas circulantes, que promueven desarrollo de la inflamación sistémica e intestinal en pacientes con TEA (7,8,12,13,24,25,27,29,30). Isla Torres y cols., explicó que se debe a los LPS que, después de su absorción a través de la mucosa entérica, estimulan al sistema inmunológico intestinal para producir citocinas proinflamatorias. Asimismo, el aumento de la permeabilidad intestinal facilita el pasaje de LPS al torrente sanguíneo, permitiendo su llegada directamente al SNC, donde se unen a receptores para inducir la producción de más citocinas proinflamatorias, las cuales alteran la función cerebral (8).

Eficacia de la dieta libre de gluten y caseína, y la suplementación con prebióticos y probióticos para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales.

Se comparó la eficacia de dichas intervenciones nutricionales en la mejora de la sintomatología gastrointestinal (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de población, intervención, comparación y método de resultado.

	DLGC	SPP
Población en estudio	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.
Grupo de intervención	Intervención nutricional: Eliminación total del gluten y la caseína de la alimentación diaria.	Suplementación diaria con probióticos y prebióticos: Prebióticos: GOS, BCP, FOS, MOS. Dosis: 0,15 a 1,8 g por kg de peso corporal por día. Probióticos: Bifidobacterium y Lactobacillus. Dosis: 20 mil millones a 900 mil millones de UFC por día.
Grupo control	Ningún tratamiento o DR.	Ningún tratamiento o placebo.
Resultados	Cambios en los síntomas GI de los pacientes con TEA.	Cambios en los síntomas GI de los pacientes con TEA.
Tipos de estudios	Ensayos controlados aleatorizado, ensayos clínicos, estudios piloto, estudios transversales.	Ensayos controlados aleatorizado, ensayos clínicos.

Nota: TEA: Trastorno del Espectro Autista; DLGC: Dieta Libre de Gluten y Caseína; SPP: Suplementación Prebiótica y Probiótica; GI: Gastrointestinal; DR: Dieta Regular. UFC: Unidades Formadoras de Colonias. GOS: Galacto-oligosacáridos. BCP: Producto de calostro bovino. FOS: Fructo-oligosacáridos. MOS: Manano-oligosacáridos.

Fuente: Elaboración propia.

Se encontraron diez artículos que presentan los resultados para respaldar la eficacia que posee la suplementación con probióticos y prebióticos (SPP) para aliviar los síntomas gastrointestinales (GI) prevalentes en los niños con TEA (8,12,13,24,26–32,34) (Tabla 4).

Tabla 4. Eficacia de la SPP en los síntomas GI.

Autor y año	Tipo de documento	Tamaño de la muestra	Duración de la intervención	Cambios en los síntomas gastrointestinales
Ng Qx, 2019	Revisión sistemática	n mín.: 8 n máx.: 342	3 semanas (mín.) 2 años (máx.)	Resultados positivos en 5 de 8 estudios: reducción de molestia abdominal, diarrea y estreñimiento.
Herrera Mejía, 2022	Revisión sistemática	n mín.: 8 n máx.: 65	3 semanas (mín.) 24 semanas (máx.)	Resultados positivos en 9 de 10 estudios: reducción de molestia abdominal, diarrea, estreñimiento, heces fétidas, flatulencias, heces de consistencia inadecuada.
Song, 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	n mín.: 9 n máx.: 71	1 mes (mín.) 6 meses (máx.)	Resultados positivos en 2 de 3 estudios. Reducción de heces fétidas, estreñimiento y diarrea.
Orsso, 2021	Revisión sistemática	n mín.: 8 n máx.: 80	3 semanas (mín.) 4 meses (máx.)	Resultados positivos en 6 de 10 estudios. Reducción de heces fétidas, estreñimiento y diarrea.
Sanctuary, 2019	ECA	n: 8	12 semanas	Resultados positivos en 8 de 8 participantes: reducción de

				estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, heces de consistencia inadecuada.
Prosperi, 2022	Revisión sistemática	n mín.: 8 n máx.: 131	20 días (mín.) 6 meses (máx.)	Resultados positivos en 10 de 19 estudios: reducción de estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, heces de consistencia inadecuada.
He, 2023	Revisión sistemática y metaanálisis	n mín.: 11 n máx.: 128	1 mes (mín.) 6 meses (máx.)	Resultados positivos en 9 de 10 estudios.
Feng, 2023	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos: estreñimiento, dolor abdominal.
Niu, 2019	Ensayo clínico	n: 22	4 semanas	Resultados positivos en 19 de 22 participantes.
Karhu, 2020	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos: reducción de la inflamación y molestia abdominal.
Notas: n: número de muestra; N/E: no encontrado; mín.: mínimo; máx.: máximo.				

Fuente: Elaboración propia.

Los autores destacan los suplementos con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Las cepas más utilizadas de *Bifidobacterium* son *longum*, *breve*, *infantis*, *animalis* y *lactis*, y las de *Lactobacillus* son *acidophilus*, *plantarum*, *paracasei*, *acidophilus*, *ramnosus* y *delbrueckii*. En la mayoría de los casos, los suplementos se presentaron en cápsulas o polvos para disolver y su dosis diaria se encontró entre 20 mil millones a 900 mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC). Por otro lado, los probióticos más utilizados en los estudios son los galacto-oligosacáridos (GOS), fructo-oligosacáridos (FOS), productos de calostro bovino (BCP) y manano-oligosacáridos (MOS), generalmente presentados junto con los probióticos y en una dosis desde 0,15 a 1,8 g por kg de peso corporal por día (12,24–29,32,35).

Niu et al., presentaron un estudio de cuatro semanas con la participación de 22 niños con TEA de 3 a 8 años. La puntuación de los síntomas referida por los padres fue de 2,26 puntos en una escala del 1 al 3, lo cual se correlaciona con anomalías GI frecuentes. Finalizado el

tratamiento, la puntuación media disminuyó de 2,26 a 0,86 puntos, lo que da como resultado una disminución de los síntomas GI en el 86,4% de los casos (19 de 22 niños) (8,35).

Se destacó el estudio de Sanctuary et al., un ECA doble ciego, donde participaron ocho niños con TEA de 2 a 11 años, durante 12 semanas. El 87,5% de la población en estudio, es decir, 7 de 8 niños obtuvo mejorías en los síntomas GI con el tratamiento únicamente de prebióticos, y el 100% de los participantes (8 de 8) exhibió mejoría en la sintomatología GI mientras realizaba el tratamiento combinado de probióticos y prebióticos (28).

Los resultados más destacados por los autores fueron la reducción en la inflamación y dolor abdominal (12,13,24,28,29,31), estreñimiento y diarrea (12,24,26–29,31), y heces fétidas (12,26,27). Además se mencionó la mejora y normalización de la consistencia de las heces, restauración de la microbiota gastrointestinal anormal y el aumento en los conteos de bacterias benéficas en el intestino (12,28,29).

Conforme con la evidencia científica anteriormente expuesta, la mayoría de los autores concluyeron en la utilidad clínica de los prebióticos y probióticos en el tratamiento de los síntomas GI de los pacientes con TEA. Los autores coinciden que los estudios poseen limitaciones metodológicas, no obstante, la ejecución de otros estudios clínicos controlados y con mayor número de muestra, podría confirmar críticamente la eficacia del tratamiento (8,12,13,24,26–32,34).

Por otro lado, se encontraron dieciséis artículos que establecen la efectividad que posee la dieta libre de gluten y caseína en el tratamiento de los síntomas GI presentes en los niños con TEA (8–17,19–22,36) (Tabla 5).

Tabla 5. Eficacia de la DLGC en los síntomas GI.

Autor y año	Tipo de documento	Tamaño de la muestra	Duración de la intervención	Cambios en los síntomas gastrointestinales
Monteiro, 2020	Revisión sistemática	n: 639	7 días (mín.) 24 meses (máx.)	Resultados positivos en 1 de 9 estudios.
Karhu, 2020	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos: reducción de inflamación del intestino e hipersensibilidad.

Croall, 2021	Revisión sistemática	n mín.: 12 n máx.: 80	7 días (mín.) 24 meses (máx.)	Resultados positivos en 5 de 13 estudios: reducción en el dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, hipersensibilidad.
Quan, 2021	Revisión sistemática con metaanálisis	n mín.: 12 n máx.: 72	1 mes (mín.) 12 meses (máx.)	Resultados positivos en 3 de 8 estudios.
Adams, 2018	ECA	43 participantes	12 meses	Resultados positivos en 18 de 43 participantes: estreñimiento, la diarrea y el olor de las heces
Large, 2015	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos.
Isla Torres, 2022	Revisión sistemática	n mín.: 13 n máx.: 105	8 semanas (mín.) 12 meses (máx.)	Resultados positivos en 1 de 7 estudios.
Chaves Días, 2018	Revisión Sistemática	n mín.: 15 n máx.: 150	6 semanas (mín.) 4 años (máx.)	Resultados positivos en 15 de 22 estudios.
Herrera Mejía, 2022	Revisión sistemática	n mín.: 12 n máx.: 130	1 semana (mín.) 24 semanas (máx.)	Resultados positivos en 3 de 6 estudios: reducción de estreñimiento, diarrea, inflamación y dolor abdominal, flatulencias.
Costa, 2015	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos.

Yu, 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	n mín.: 7 n máx.: 50	6 semanas (mín.) 10 meses (máx.)	Resultados positivos en 1 de 7 estudios.
Gogou, 2020	Revisión sistemática	n mín.: 10 n máx.: 72	12 semanas (mín.) 6 meses (máx.)	Resultados no significativos.
Alamri, 2020	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados positivos.
Keller, 2021	Revisión sistemática y metaanálisis	n mín.: 12 n máx.: 72	6 semanas (mín.) 12 meses (máx.)	Resultados positivos en 4 de 6 estudios: reducción de molestias gastrointestinales.
Millward, 2019	Revisión sistemática	n mín.: 15 n máx.: 20	12 semanas (mín.) 12 meses (máx.)	Resultados no significativos.
Akhter, 2020	Revisión narrativa	N/E	N/E	Resultados no significativos.
Notas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; n: número de muestra; N/E: no encontrado; mín.: mínimo; máx.: máximo.				

Fuente: Elaboración propia.

Cuatro autores presentaron diversos estudios, en su mayoría ECA, sobre la dieta libre de gluten y caseína en el tratamiento de los síntomas GI. En todos los casos, los resultados expusieron una mejora significativa del 50% o más de los participantes con sintomatología GI luego de la intervención nutricional. La distensión abdominal, las flatulencias, el estreñimiento, la diarreas, el dolor abdominal y la consistencia de las heces, fueron los síntomas GI que mejoraron en la mayoría de los casos (9,10,12,13).

Chaves Días et al., presentaron dos estudios transversales con resultados positivos para el tratamiento de la sintomatología GI. Uno de los estudios se realizó en 30 niños de 2 a 14 años con TEA, donde el 80% (24 participantes) obtuvo mejoras en la sintomatología en cuestión. Por otro lado, el segundo estudio posee un mayor número de muestra, ya que contaba con la

participación de 76 niños de 6 a 12 años durante 10 meses de tratamiento, el cual resultó en la mejora del 54% de los participantes (41 de 76 niños) con síntomas GI (16).

De acuerdo con los estudios expuestos, la mayoría de los autores, a excepción de tres (18,20,37), coinciden en que la sintomatología gastrointestinal de los niños con TEA se ve modificada con la intervención la dieta sin gluten y sin caseína. No obstante, los autores indican que la eficiencia de dicha intervención nutricional no es considerada evidente hasta que se implemente un tratamiento de mayor duración y tamaño de muestra (8–17,19–22,36).

Según la evidencia comparada, los resultados en ambos casos son similares, debido a que la mayoría de los autores expuso la disminución de la sintomatología en cuestión, pero a su vez reportaron las inconsistencias metodológicas que poseen los estudios disponibles y, en consecuencia, la controversia para validar estas intervenciones dietéticas para dicho tratamiento.

Eficacia del tratamiento nutricional para la mejora en el funcionamiento conductual, cognitivo y social.

En el presente apartado se realizó un análisis de la eficacia de las intervenciones nutricionales en los signos y síntomas propios del TEA. Se recuperaron cinco artículos sobre la dieta cetogénica (7,13,17,18,23), trece artículos sobre la suplementación probiótica y prebiótica (7,8,12,13,24–29,31,32,35), y quince artículos acerca de la dieta libre de gluten y caseína (7–11,13–16,18–20,22,36,37).

Se encontró una escasa cantidad de estudios que trataron la eficacia de la dieta cetogénica sobre el funcionamiento conductual cognitivo y social, sin embargo, la mayoría de los autores destacan sus efectos positivos en los signos y síntomas de los niños con TEA (7,13,17,18,23).

Díaz et al., y García Peña et al., coinciden que la dieta cetogénica se utiliza como terapia añadida o alternativa en los casos donde la terapia convencional para el TEA no es funcional. No obstante, los autores presentan varios estudios con resultados significativos para sostener a la dieta cetogénica como terapia adyuvante del trastorno (7,23).

De acuerdo con Yu et al., y Karhu et al., los comportamientos sociales poseen mejoras porcentualmente significativas en la gravedad del trastorno, las estereotipias, el afecto social, el contacto visual, la concentración e hiperactividad de los participantes tras la aplicación de la dieta cetogénica (13,17). Un estudio prospectivo de intervención clínica, el cual incluyó a 45 niños de 3 a 8 años diagnosticados con TEA. El grupo de intervención obtuvo resultados significativos en dos escalas de puntuación de los síntomas del autismo, la puntuación CARS

(Childhood Autism Rating Scale) y ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist). Las puntuaciones ATEC se redujeron significativamente de 41,70% a 33,70% luego de la intervención, lo que indica una disminución en la gravedad de los síntomas. Esto último se correlaciona con el reporte de los encuestados, los cuales expusieron mejoras significativas en la sociabilidad y en la conciencia sensorial/cognitiva (17).

Por otro lado, la eficacia de la suplementación con probióticos y prebióticos, con respecto a los signos y síntomas cognitivos, conductuales y sociales, se encuentra ampliamente sostenida por diversos autores (7,8,12,13,24–29,31,32,35).

Como se mencionó en la sección anterior, los autores coinciden que los pacientes con TEA padecen de disbiosis intestinal, la cual produce endotoxinas que afectan al SNC y, en consecuencia, dichos síntomas. Por lo tanto, el tratamiento con la suplementación prebiótica y probiótica tiene la finalidad de contrarrestar la disbiosis intestinal y, por ende, los síntomas y signos conductuales, sociales y cognitivos (7,8,12,13,24–29,31,32,35). Los autores exponen los resultados encontrados de la intervención nutricional en niños con TEA, donde siete de ellos hacen referencia a la mejora de la estereotipia (7,8,24,28,29,32,35), cuatro destacan la disminución de la irritabilidad (7,8,24,28), cinco indican la disminución de la hiperactividad y cinco exhiben la mejora del comportamiento social (13,24,25,27,29).

Un estudio de intervención reclutó a 37 niños con TEA de 3 a 8 años, 22 niños padecían de eventos GI y los 15 restantes no. El objetivo del estudio fue determinar la capacidad que posee la suplementación prebiótica y probiótica para disminuir los síntomas cognitivos, sociales y conductuales de los niños con TEA en la presencia o ausencia de los síntomas GI. Las puntuaciones de comunicación, sociabilidad, comportamiento y de conciencia cognitiva/sensorial disminuyeron significativamente, respaldadas por las puntuaciones totales de ATEC, las cuales disminuyeron en promedio 8,1 puntos, lo cual indica que la gravedad del TEA disminuyó luego de la intervención nutricional. El 86,7% (13/15) de los niños con TEA sin eventos GI mostraron una mejora en las puntuaciones ATEC y, de igual modo, el 78,9% (17/22) de los niños con TEA y presencia de anomalías GI fue del 78,9 %. En contraposición, las puntuaciones ATEC no mostraron cambios significativos en el grupo de control. El estudio concluye que la utilización de los prebióticos y probióticos es funcional en niños con TEA con o sin síntomas GI, influyendo directamente a los síntomas conductuales, sociales y cognitivos.

En la misma línea, Herrera et al., indican que los síntomas gastrointestinales intervienen directamente en la calidad de vida de los niños con TEA, ya que además del componente nutricional, estos afectan a la respuesta clínica cognitiva del paciente. El cuadro de síntomas GI

aumenta la irritabilidad, la estereotipia y la capacidad de socializar de los niños con TEA debido a las molestias y dolores. En definitiva, si la suplementación probiótica y prebiótica mejora los síntomas gastrointestinales, a su vez, beneficiaría a la capacidad cognitiva, conductual y social de los pacientes (12).

En contraposición, Isla Torres et al., y Ng Qx et al., exhiben cinco estudios con resultados negativos, tres de ellos no obtuvieron cambios luego de la intervención y los dos restantes resultaron en un empeoramiento de los síntomas en cuestión (8,24). Asimismo, una revisión sistemática con metaanálisis (32), incluyó diez estudios, cinco de ellos informaron que la suplementación con probióticos y prebióticos mejoraron significativamente las puntuaciones de los síntomas relacionados con los TEA, mientras que los otros cinco no encontraron mejoras significativas. Del mismo modo, el metaanálisis tampoco obtuvo mejoras estadísticamente significativas de los síntomas conductuales.

Por último, con respecto a la eficacia de la dieta libre de gluten y caseína (DLGC), los autores coinciden que es la intervención nutricional mayormente utilizada para el tratamiento de los niños con TEA.

Diversos autores informaron mejoras en las medidas cognitivas, conductuales y sociales luego de presentar múltiples estudios. Los mismos determinaron que aquellos que poseían resultados favorables eran los que tenían mayor tiempo de intervención. Los síntomas que se encontraron en remisión fueron: los intelectuales y cognitivos (lenguaje receptivo y expresivo, recepción visual, habilidades motoras), conductuales (ansiedad, retraimiento, agresividad, hiperactividad) comunicación, comportamientos estereotipados y aprendizaje (11,13–16,18,19,22,36,37). Quan et al., respaldó los resultados con su metaanálisis, el cual mostró que una DLGC puede reducir los comportamientos estereotipados y mejorar la cognición de los niños con TEA (14). Del mismo modo, Yu et al., expusieron las puntuaciones totales de ATEC, las cuales se redujeron significativamente de 64,13% a 34,27%, principalmente en el parámetro de la comunicación y el comportamiento (17).

Un estudio abierto realizó una intervención nutricional durante un año y tres meses con la DLGC en 70 niños con TEA. Los resultados brindaron que el 81 % mejoró significativamente al tercer mes de tratamiento y esto continuó a lo largo del año. Los síntomas que obtuvieron grandes mejoras fueron el aislamiento social, contacto visual, mutismo, las habilidades de aprendizaje, la hiperactividad, la actividad estereotipada y los ataques de pánico.

Sin embargo, dos autores presentaron resultados negativos acerca de la DLGC para el tratamiento de los síntomas propios del TEA. Díaz et al. (7), presentó cinco ECA, de los cuales solo uno obtuvo resultados significativos. Asimismo, Isla Torres et al., expuso siete ECA y solo dos de ellos resultaron positivos, los cinco restantes tuvieron resultados negativos (8).

Sobre la evidencia analizada, un total de 24 autores sobre 27, exponen resultados positivos en el tratamiento de la sintomatología conductual, cognitiva y social (9–20,22,23,25–29,31,32,35–37). Sin embargo, la totalidad de los autores refirió que los estudios en revisión poseen diversas limitaciones metodológicas, por lo tanto, la eficacia de las intervenciones nutricionales sobre los síntomas del TEA es controversial.

DISCUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica se incluyeron treinta artículos en total, con el objetivo de revisar críticamente las intervenciones nutricionales para el tratamiento de la sintomatología típica y gastrointestinal de los pacientes con TEA. Las intervenciones nutricionales más destacadas por los autores, puestas en revisión en este trabajo, fueron: la dieta libre de gluten y caseína, la dieta cetogénica y la suplementación probiótica y prebiótica.

De momento no existe un consenso sobre el abordaje nutricional que debe aplicar el paciente con TEA. No se ha determinado el balance y la seguridad que debe poseer el plan de alimentación correspondiente, su adecuación, la sostenibilidad a largo plazo, la solución a la sintomatología asociada y la mejora en calidad de vida del paciente. Sin embargo, la literatura sobre las intervenciones nutricionales para el manejo del TEA ha crecido significativamente en los últimos años y existen múltiples autores que coinciden que el abordaje nutricional es un pilar fundamental en la terapéutica, por lo tanto, se pueden utilizar como tratamiento adyuvante de las terapias habituales de primera línea (11). Cerca del 50% de los pacientes con TEA tiene prescrita una intervención nutricional por un profesional médico, entre las más utilizadas se encuentran las tres intervenciones ya descritas (17).

Los autores concuerdan que la dieta libre de gluten y caseína (DLGC) impide el mecanismo de acción de la teoría de exceso de opioides, donde las proteínas de los lácteos y el gluten intervienen en la mucosa intestinal estimulando al sistema inmunitario, lo que lleva a la liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios, que aumentan la permeabilidad intestinal de los pacientes con TEA. Del mismo modo, modifican la composición de la microbiota intestinal, lo que resulta en la abundancia de bacterias patógenas y la disminución de bacterias benéficas, produciendo un mayor aumento de la permeabilidad intestinal. En consecuencia, dichas proteínas ingresan al torrente sanguíneo a través del intestino permeable, cruzan la barrera hematoencefálica y alcanzan el SNC, agravando los síntomas del TEA (7,9,12–22). Los resultados de los estudios considerados muestran que la DLGC obtiene mejoras en los síntomas propios del trastorno. Entre los síntomas cognitivos, sociales y conductuales se destacó la mejora en la comunicación, del lenguaje receptivo y expresivo, la recepción visual, las habilidades motoras, la ansiedad, el retraimiento, la agresividad e hiperactividad, los comportamientos estereotipados y el aprendizaje (11,13–19,22,36,37). Además, los síntomas gastrointestinales que se expusieron en remisión fueron: la distensión abdominal, las flatulencias, el estreñimiento, la diarreas, el dolor abdominal y la consistencia de las heces (8–17,19–22,36).

Por otra parte, los autores plantean la utilización de la dieta cetogénica para el tratamiento adicional del TEA, ya que la restricción de carbohidratos favorece a la mejora de la sintomatología, reduciendo la inflamación a nivel neuronal y favoreciendo la regulación de la función mitocondrial, la cual se encuentra afectada en los pacientes con TEA, comprometiendo el consumo de glucosa por el SNC (7,13,17,18,21,23). Esto último justifica el uso la dieta cetogénica, que proporciona energía para el funcionamiento cerebral a través del metabolismo de las grasas. Se evidenciaron resultados positivos en el comportamiento social, las estereotipias, el afecto social, el contacto visual, la concentración e hiperactividad (7,13,17,18,23).

En cuanto a la suplementación probiótica y prebiótica, los autores coinciden que el principal mecanismo implicado es el eje intestino-cerebro, el cual interviene en el neurodesarrollo. Se demostró que la disbiosis intestinal es común en los niños con TEA, esto altera la función cerebral y provoca los problemas conductuales evidenciados. Esto último se debe al aumento de bacterias patógenas en el intestino, las cuales producen mediadores inflamatorios que ingresan al sistema circulatorio afectando al SNC. Asimismo, la disbiosis intestinal explica la presencia de los síntomas gastrointestinales frecuentes en la población en estudio (7,8,12,13,24,25,27–33). La suplementación se expone como una intervención de apoyo o alternativa a las terapias instauradas para el tratamiento del TEA, ya que obtiene resultados prometedores tanto cognitivos, sociales y conductuales, como gastrointestinales, entre ellos se destaca la mejora en estereotipia, irritabilidad, hiperactividad y comportamiento social (7,12,13,25–29,31,32,35), y la reducción en la inflamación, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y heces fétidas (8,12,13,24,26–32,34), respectivamente.

Los estudios demuestran que la calidad y el tipo de dieta cumplen un rol importante en la mejora de sintomatología del trastorno y en la eficacia de las terapias ya instauradas, logrando mayor adherencia al tratamiento. Sin embargo, existe una gran controversia que evita la recomendación abierta del tratamiento dietético. Los estudios existentes poseen tamaños de muestra pequeños, intervenciones de corta duración, falta de controles experimentales y de aleatorización de los tratamientos, características heterogéneas de las intervenciones y resultados no comparables (8,11,12,16,17).

Debido a lo anterior, se justifica la conducción de nuevas investigaciones y ensayos controlados y aleatorizados, con el correcto tamaño de muestra y una duración más prolongada, que permitan la posterior realización de metaanálisis que puedan brindar más información

respecto al tema, asegurando los beneficios, las características y el seguimiento apropiado de la intervención nutricional adecuada para los síntomas conductuales, cognitivos, sociales y gastrointestinales de los pacientes con TEA (7,12).

Las intervenciones nutricionales por implementar deben estar orientadas por un equipo interdisciplinario de la salud, especialmente por Licenciados en Nutrición, para llevar a cabo la programación de un plan alimentario estandarizado, las estrategias específicas y personalizadas, el control del cumplimiento del plan y las indicaciones para los responsables a cargo de los niños y adolescentes con TEA. Asimismo, es importante que los nutricionistas dispongan de estrategias para la marcada selectividad alimentaria de la población objetivo, considerando la palatabilidad de los alimentos a ofrecer, para no exacerbar dicha selectividad y, en consecuencia, el déficit de nutrientes por la restricción de alimentos. Del mismo modo, el profesional debe hacer hincapié en la educación alimentaria y nutricional, donde las familias obtengan herramientas para elaborar comidas caseras y saludables, limitando el consumo de productos ultra procesados, con el objetivo de mejorar la calidad de vida integral de los pacientes con TEA (7,11).

Considerando que la prevalencia del TEA es de 1 en 100 personas y las intervenciones nutricionales parecen tener beneficios en la sintomatología mencionada, resulta fundamental implementar tres líneas de acción. En primer lugar, sería interesante dar a conocer estos datos en la formación de grado de los Licenciados en Nutrición y otros profesionales del equipo de salud, con el objetivo de fomentar la alimentación como terapia alternativa y no invasiva. Además, compartir esta información con el entorno familiar de la población en estudio, desarrollando herramientas y actividades de divulgación para facilitar la comprensión de la intervención nutricional por todas las madres, padres y cuidadores. Por último, sería valioso divulgar los resultados del presente trabajo a docentes y acompañantes terapéuticos dentro del ámbito escolar, para que puedan desarrollar estrategias de apoyo en el seguimiento del tratamiento nutricional.

CONCLUSIÓN

En definitiva, las tres intervenciones nutricionales incluidas en la presente revisión bibliográfica poseen evidencia de los beneficios en los síntomas centrales y gastrointestinales de los niños y adolescentes con TEA. Sin embargo, según los estudios considerados, la evidencia científica es variada y presenta ciertas limitaciones metodológicas que dificultan la generalización definitiva de una terapia nutricional para el manejo de la sintomatología del trastorno.

Es necesaria la realización de nuevos estudios controlados, que destaquen la importancia de la terapia nutricional y el rol fundamental del Licenciado en Nutrición dentro del equipo interdisciplinario de salud tratante de los niños y adolescentes con TEA, a fin de diseñar planes alimentarios saludables y personalizados, con objetivos, estrategias y herramientas nutricionales específicas que logren mejorar la calidad de vida de los niños y adolescentes con TEA.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en relación con este manuscrito para divulgar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association, editor. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 438 p.
2. Organización Mundial de la Salud. Trastorno del espectro autista [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
3. Brondino N, Fusar-Poli L, Rocchetti M, Provenzani U, Barale F, Politi P. Complementary and Alternative Therapies for Autism Spectrum Disorder. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;vol.2015:1-31.
4. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. Nutrients. 18 de noviembre de 2019;11(11):2812.
5. Li Q, Liang J, Fu N, Han Y, Qin J. A Ketogenic Diet and the Treatment of Autism Spectrum Disorder. Front Pediatr. 2021;9:650624.
6. Chidambaram SB, Tuladhar S, Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B, Essa MM, et al. Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. Adv Neurobiol. 2020;24:587-600.
7. Díaz D, Leonario-Rodríguez M, Díaz D, Leonario-Rodríguez M. Efectividad de las intervenciones nutricionales en la sintomatología conductual del trastorno del espectro autista: revisión sistemática. Nutr Hosp. 2022;39(6):1378-88.
8. Isla Torres FC, Guerrero-Medina ACD, Gutiérrez-Toribio SL, Julián-Guevara KK, León-Risco KB, Huamán-Saavedra JJ, et al. Abordaje dietético terapéutico de niños con trastorno del espectro autista. Rev Fac Med Humana. 2022;22(4):865-77.
9. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten free and casein free diets in the therapy of autism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(6):572-5.
10. Monteiro MA, dos Santos AAA, Gomes LMM, Rito RVVF. Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review About Nutritional Interventions. Rev Paul Pediatr. 16 de marzo de 2020;38:e2018262.

11. Costa C, Sampaio AS, Rodrigues I, Miranda M, Pinto E. Gluten- and Casein Free Diet as an Intervention for Autism Spectrum Disorders: a Review. *Rev Nutrícias*. marzo de 2015;(24):06-9.
12. Herrera-Mejía J, Ramos-Jiménez A, Jiménez-Vega F, Campos-Vega R, González-Córdova AF, Wall-Medrano A, et al. Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista: una revisión sistemática. *Nutr Hosp*. junio de 2022;39(3):663-77.
13. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejon AM, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev*. 2020;78(7):515-31.
14. Quan L, Xu X, Cui Y, Han H, Hendren RL, Zhao L, et al. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutr Rev*. 2021;80(5):1237-46.
15. Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard EL, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder. A Randomized, Controlled 12. Month Trial. *Nutrients*. 2018;10(3):369.
16. Chaves Dias, Ebiene. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática [Internet]. [citado 10 de mayo de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2216-09732018000102059&lang=pt
17. Yu Y, Huang J, Chen X, Fu J, Wang X, Pu L, et al. Efficacy and Safety of Diet Therapies in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;13:844117.
18. Gogou M, Kolios G. Is there place for nutrition in the treatment of children with autism spectrum disorder? *Psychiatr Psychiatr*. 2020;31(1):57-69.
19. Keller S. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC [Internet]. 2021 [citado 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912271/>

20. Akhter M, Khan SM, Firdous SN, Tikmani P, Khan A, Rafique H. A narrative review on manifestations of gluten free casein free diet in autism and autism spectrum disorders. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2022;72(10):2054-60.
21. Berry RC, Novak P, Withrow N, Schmidt B, Rarback S, Feucht S, et al. Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(12):1919-27.
22. Croall ID, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 9 de febrero de 2021;13(2):572.
23. Garcia-Penas JJ. Autism spectrum disorder and epilepsy: the role of ketogenic diet. *Rev Neurol.* 2016;62 Suppl 1:S73-78.
24. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Mex).* 2019;55(5):129.
25. 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(1):133.
26. Song W, Zhang M, Teng L, Wang Y, Zhu L. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Microbiol.* 2022;71(4):001510.
27. Orsso C. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review - Tan - 2021 - Autism Research - Wiley Online Library [Internet]. 2021 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.2560>
28. 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.* 9 de enero de 2019;14(1):e0210064.

29. Prosperi M, Santocchi E, Guiducci L, Frinzi J, Morales MA, Tancredi R, et al. Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut–Brain Link in Autism? A Systematic Review. *Nutrients*. 20 de enero de 2022;14(3):462.
30. Zhang L, Xu Y, Li H, Li B, Duan G, Zhu C. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PLoS ONE*. 24 de febrero de 2022;17(2):e0263109.
31. Feng P, Zhao S, Zhang Y, Li E. A review of probiotics in the treatment of autism spectrum disorders: Perspectives from the gut–brain axis. *Front Microbiol* [Internet]. 2023 [citado 1 de junio de 2023];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1123462>
32. He X, Liu W, Tang F, Chen X, Song G. Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 15 de marzo de 2023;15(6):1415.
33. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [Internet]. 2023 [citado 10 de mayo de 2023]. ISAPP - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Disponible en: <https://isappscience.org/isapp-science/>
34. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 4 de junio de 2016;16:183.
35. 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.
36. Alamri ES. Efficacy of gluten- and casein-free diets on autism spectrum disorders in children. *Saudi Med J*. 2020;41(10):1041-6.
37. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Gluten and casein free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;vol.2019(4):CD003498.

ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recolección de datos de Microsoft Excel.

Apellido del primer autor	Año	Título del documento	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de part.art.	Ámbito de estudio	Objetivos	Métodos de recolección de datos	Intervención o factor de riesgo	Variables de estudio	Resumen de resultados	Observaciones
Monteiro MA.	2020	Trastorno del espectro autista: Una revisión sistemática sobre las intervenciones nutricionales.	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 18 años.	18 estudios, 639 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Identificar y analizar la evidencia científica de las intervenciones nutricionales realizadas en niños y adolescentes con TEA.	Escalas o puntajes para evaluar el TEA.	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Asociación de la intervención nutricional con los cambios en síntomas conductuales de TEA y/o síntomas gastrointestinales. No existe suficiente evidencia científica que apoye su uso.	10 de 18 estudios mostraron asociación positiva de la intervención con los resultados evaluados, mientras que 8 no encontraron asociación significativa. Algunos autores reportan avances en la symptomatología asociada. No existe suficiente evidencia científica que apoye su uso.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Karhu E.	2020	Intervenciones nutricionales en el trastorno del espectro autista.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	Se incluyeron 45 estudios.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar la literatura clínica y experimental actual sobre las intervenciones nutricionales en el TEA.	N/E	Dietas sin gluten y sin caseína, dieta cetogénica, suplementación prebiótica y probiótica.	Resultado primario: Eficacia de las intervenciones nutricionales en los síntomas conductuales y gastrointestinales.	Los estudios indican que las intervenciones nutricionales se pueden utilizar como tratamiento adyuvante de las terapias habituales de primera línea. Existen limitaciones metodológicas.	Dr. Deth es accionista y recibió una beca de investigación de A2 Milk Company. Otros autores declaran no tener conflicto de intereses para este trabajo. El estudio no recibió financiación. Los autores declararon no tener conflicto de intereses. Este trabajo fue financiado por el Fondo Especial para el Autismo de la Fundación Médica de la Unión de Pekín, el Fondo de Innovación CAMS para la Ciencia Médica y el Fondo del Instituto Central de Investigación sin fines de lucro de la Academia China de Ciencias Médicas.
Quan L.	2021	Una revisión sistemática y metanálisis de los beneficios de una dieta sin gluten y/o una dieta sin caseína para niños con trastorno del espectro autista.	Revisión sistemática con metanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	8 estudios, 297 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la eficacia y seguridad de una dieta libre de gluten y caseína para niños con TEA.	Procedimientos estándar utilizando el software "Sista SE 15".	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Eficacia y seguridad de las DLGC en los síntomas conductuales, cognitivos, sociales y gastrointestinales.	5 estudios informaron reducciones significativas en los comportamientos estereotípicos y 3 estudios informaron mejoras en la cognición después de la DLGC. El metanálisis modificó que la DLGC puede reducir los comportamientos estereotípicos y mejorar la cognición de los niños con TEA.	JBA es el presidente del Autism Nutrition Research Center, una organización sin fines de lucro. DWQJ trabaja en Doctor's Data, un laboratorio de pruebas comercial. Los otros autores no tienen intereses en competencia. El estudio no recibió financiación.
Adams JB.	2018	Intervención nutricional y dietética integral para el trastorno del espectro autista: un ensayo aleatorizado y controlado de 12 meses.	Ensayo controlado y aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	55 participantes, 28 grupo de intervención, 27 grupo control.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Investigar el efecto de la combinación intervenciones nutricionales que brinden apoyo nutricional completo y shiérigo en un estudio a largo plazo.	Escalas o puntajes (CARS-2, ATEC, ABC y SAS-Pro) para evaluar el TEA. Informes de padres.	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Efectos del conjunto integral de tratamientos dietéticos y nutricionales en los síntomas conductuales y gastrointestinales.	Puntuación de la eficacia de la DLGC: 1.5 de 3 DS, correlacionado con una mejora de los síntomas. 63% de las familias continuará con la DLGC.	
Díaz D.	2023	Efectividad de las intervenciones nutricionales en la symptomatología conductual del trastorno del espectro autista: revisión sistemática.	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	16 estudios: 312 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la efectividad de las intervenciones nutricionales en la symptomatología conductual de los lactantes con TEA.	Escalas o puntajes (CARS-2, ATEC, ABC y SAS-Pro) para evaluar el TEA. Informes de padres.	Grupo de intervención: DLGC, dieta cetogénica, suplementación prebiótica/probiótica. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Cambios en anomalías centrales, conductuales y las deficiencias asociadas.	Resultados positivos en la mayoría de los artículos analizados: ustraron mejoras significativas en la irritabilidad, los conductos estereotipados, comunicación e interacción social. Los padres también informaron mejoras en el contacto visual, la concentración y la hiperactividad. Sin embargo, la heterogeneidad presentada requiere un mayor grado de evidencia para promover su uso.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Herrera Mejía J.	2022	Alimentación funcional para corregir los desórdenes gastrointestinales en el trastorno del espectro autista: revisión sistemática.	Revisión sistemática.	Niños con TEA de 2 a 18 años	15 estudios: 707 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Integrar y discutir la evidencia sobre la efectividad de las terapias con DLGC y suplementos de probióticos/probióticos sobre los trastornos gastrointestinales en pacientes con TEA.	Escalas o puntajes (ADOS, ADI, DSM) para evaluar el TEA. Informes de padres.	Grupo de intervención: DLGC, suplementación prebiótica/probiótica. Grupo control: dieta regular, placebo.	Resultado primario: Cambios en los síntomas gastrointestinales.	Menor severidad de los síntomas gastrointestinales (estreñimiento, diarrea y dolor abdominal). Se reportaron aumentos en los conteos de bacterias beneficios y una disminución de la proporción de bacterias patógenas tras el uso de los suplementos. Sin embargo, todas estas investigaciones presentaron sesgos metodológicos importantes.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Ng QX.	2019	Una revisión sistemática del papel de los probióticos y probióticos en los trastornos del espectro autista.	Revisión sistemática.	Niños con TEA de 2 a 17 años	8 estudios, 542 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Examinar la función clínica de los probióticos y probióticos en el tratamiento de los síntomas gastrointestinales y centrales del TEA.	N/E	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: Cambios en los síntomas gastrointestinales/conductual es/psiquiátricos con tratamiento prebiótico/probiótico.	Existe evidencia limitada para respaldar el papel de los probióticos/probióticos en el alivio de los síntomas gastrointestinales o conductuales en niños con TEA. 2 ECA encontraron una mejora significativa en los síntomas gastrointestinales después de la suplementación, y 3 ECA encontraron menos problemas de comportamiento característicos del TEA. Sin embargo, 2 ECA doble ciego no encontraron diferencias significativas en los síntomas y el comportamiento GI.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Song W.	2022	Probióticos y probióticos para el trastorno del espectro autista: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados	Revisión sistemática con metanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 4 a 10 años.	3 estudios, 144 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Explorar si los probióticos y los probióticos pueden mejorar la gravedad general de los síntomas del TEA en los niños, la gravedad de los problemas gastrointestinales y la psicopatología comórbida en el TEA.	Escalas o puntajes (ADOS y ATEC) para evaluar el TEA. Informes de padres.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: Cambios en la gravedad los síntomas centrales del TEA y los síntomas gastrointestinales.	En dos estudios no mejoró la gravedad de los pacientes con TEA, mientras que en uno la investigación ha demostrado que la combinación de probióticos y probióticos tiene un efecto muy significativo en la mejora del habla/lenguaje/comunicación/socialización en los TEA. La suplementación tuvo un efecto muy significativo en la mejora del olor de las heces, estreñimiento y diarrea.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. Esta investigación fue financiada por el Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China, el Proyecto de Investigación y Desarrollo de Tecnología Aplicada de la provincia de Heilongjiang, el Proyecto de Promoción de Jóvenes Talentos de la Asociación China de Medicina Tradicional China, Proyectos rectores del programa clave de investigación y desarrollo en la provincia de Heilongjiang.
Grimaldi R.	2018	Un estudio de intervención prebiótica en niños con trastornos del espectro autista.	Ensayo clínico.	Niños y adolescentes con TEA.	30 participantes	Población general con TEA, no hospitalizados.	Comprender el impacto de la suplementación de probióticos y probióticos en niños con TEA e investigar el potencial de modulación de la intervención.	Escalas o puntajes (ATEC) para evaluar el TEA. Cuestionarios de ansiedad y conducta.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: Cambios en la disfunción gastrointestinal, el estado de ánimo, el comportamiento y el sueño.	Mejora significativa en el comportamiento antisocial. Resultados no significativos en los síntomas gastrointestinales y el sueño, aunque se observó una tendencia de reducción de las molestias gastrointestinales.	JV y RG son empleados de Clasad Research Services Ltd., que proporcionó el producto B-COS y financió la investigación. RG era estudiante de doctorado cuando se realizó la investigación. Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.
Orsso C.	2021	Probióticos, prebióticos, simbióticos y trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de los síntomas conductuales del trastorno del espectro autista: una revisión sistemática.	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 16 años.	14 artículos, 498 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar la eficacia y seguridad de las terapias con probióticos, prebióticos, simbióticos y FMT para el tratamiento de los síntomas conductuales centrales y concurrentes en personas con TEA. Revisar el impacto de estas intervenciones en los síntomas gastrointestinales.	Síntomas centrales: Autoinforme validado y/o cuestionarios administrados por médicos, incluidos instrumentos específicos de TEA (CARS, ABC y ATEC). Síntomas GI: herramientas validadas como índice de gravedad ATEC o PedsQL o instrumentos cualitativos.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultados primarios: Cambios en los déficits sociales asociados con los TEA y comportamientos repetitivos. Resultados secundarios: Cambios en los síntomas conductuales concurrentes y GI.	La evidencia de estudios en humanos que sugieren efectos beneficios de probióticos, prebióticos y combinaciones de los mismos, en el trastorno del espectro autista. Los datos actuales no deberían fomentar el uso de estas modalidades. Se necesitan más estudios clínicos, la existente es limitada y no concluyente.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Yu Y.	2022	Eficacia y seguridad de las terapias dietéticas en niños con trastorno del espectro autista: una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis.	Revisión sistemática con metanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 18 años.	7 ECA, 338 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la eficacia y la seguridad de las intervenciones dietéticas para niños con TEA en función de un metanálisis de datos globales.	N/E	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína, dieta cetogénica. Grupo control: dieta regular.	Resultados primarios: cambios en los síntomas centrales generales del autismo del TEA y los cuatro subgrupos principales de síntomas centrales que incluyen dificultades de comunicación, trastornos sociales, conductas estereotipadas y cognición.	Todos los estudios evaluaron la asociación entre los síntomas autistas centrales y la dieta terapéutica, mostrando un efecto estadísticamente significativo, en el que dos estudios que siguieron la DLGC informaron reducciones significativas en los comportamientos sociales, sin mostrar correlación con la duración de las intervenciones.	Apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, el proyecto de Tecnología y Salud Pública de Tianjin y el proyecto de Tecnología y Salud Pública de Tianjin. Las fuentes de apoyo no influyeron en el contenido del manuscrito. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.
Gogou M.	2020	¿Tiene la nutrición un lugar en el tratamiento de los niños con trastornos del espectro autista?	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	5 estudios, 141 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Presentar datos de la literatura sobre el efecto de intervenciones nutricionales específicas en los parámetros clínicos de los niños con TEA.	Cuestionarios especiales y específicos para el TEA. Escalas de calificación del TEA.	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína, dieta cetogénica. Sin grupo control.	N/E	Los efectos de las intervenciones nutricionales en el curso del TEA son generalmente alentadores, especialmente en lo que respecta a los síntomas de abstinencia e irritabilidad. Se requieren más ensayos clínicos aleatorios para documentar con mayor precisión el efecto de intervenciones nutricionales específicas sobre los parámetros clínicos del TEA.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Keller	2021	El efecto de una dieta combinada sin gluten y sin caseína en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista: una revisión sistemática y un metanálisis	Revisión sistemática con metanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 17 años.	6 ECA, 143 participantes	Población general con TEA, no hospitalizados.	Investigar los beneficios y la seguridad de una DLGC en niños con diagnóstico de TEA.	Escalas o puntajes (ADOS, ATEC) para evaluar el TEA.	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultados primarios: Síntomas autistas centrales, informados por el médico/observador. Resultados secundarios: Síntomas gastrointestinales.	Los resultados no mostraron ningún efecto de una DLGC sobre los síntomas centrales del autismo informados por el médico. Por el contrario, una DLGC podría desencadenar efectos adversos gastrointestinales.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. Esta investigación fue financiada por la Autoridad de Salud Danesa. El Instituto Parker cuenta con el apoyo de una subvención básica de la fundación OAK.
Sanctuary M.	2019	Estudio piloto de la suplementación con probióticos/calostro sobre la función intestinal en niños con autismo y síntomas gastrointestinales	Ensayo controlado y aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 11 años.	8 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la tolerabilidad de un probiótico en combinación con un producto de calostro bovino como fuente de oligosacáridos prebióticos y evaluar el microbioma y los factores inmunitarios en niños con TEA con comorbilidades gastrointestinales	Cuestionarios especiales y específicos para el TEA. Escalas de calificación del TEA (ABC), Informes de padres.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: tolerabilidad del suplemento. Resultado secundario: efectos sobre los síntomas gastrointestinales.	Los suplementos fueron bien tolerados, sin necesidad de que los participantes se retiraran debido a eventos adversos. El 87,5 % (7/8) de los participantes mostró alguna mejora en los síntomas gastrointestinales mientras estaban en el brazo de BCP solo y el 100 % (8/8) de los participantes exhibieron alguna mejora en los síntomas gastrointestinales mientras estaba en el brazo de tratamiento combinado.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.

Continuación del formulario.

Prosperi M.	2022	Intervenciones en la microbiota: ¿dónde nos encontramos en un vínculo intestino-cerebro en el autismo? Una revisión sistemática	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 11 años.	19 artículos.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Describir las terapéuticas para modificar la disbiosis, los síntomas gastrointestinales y la gravedad del TEA mediante la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro en los TEA.	Escalas de calificación del TEA (CARS, ADOS, ADD). Evaluación de síntomas gastrointestinales 6-GSI.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: cambios en los síntomas gastrointestinales. Resultados secundarios: cambios en la gravedad del TEA.	Efecto beneficioso de probióticos y prebióticos específicos en algunas de las características conductuales (reducción de la ansiedad, la hiperactividad) y las conductas de oposición/desafío específicas o asociadas con el TEA. Además, los síntomas gastrointestinales como el estreñimiento, la consistencia de las heces, la flatulencia y el dolor abdominal mejoraron. Considerando la variabilidad de los tratamientos, el tamaño de las muestras, la duración del tratamiento y las herramientas utilizadas para evaluar el resultado, estos resultados aún son parciales y no nos permiten establecer un efecto beneficioso concluyente de los probióticos y otras intervenciones sobre los síntomas.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Zhang L.	2022	El papel de los probióticos en niños con trastornos del espectro autista: un protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio.	Ensayo controlado y aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 12 años.	134 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la eficacia de los probióticos sobre los síntomas de los niños con TEA y los posibles mecanismos implicados.	Escalas de calificación del TEA (CARS, ATEC). Evaluación de síntomas gastrointestinales (escala Bristol y cuestionarios específicos).	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultado primario: evaluación de los síntomas centrales y su gravedad. Resultados secundarios: Valoración de los síntomas gastrointestinales.	Faltan estrategias terapéuticas válidas para mejorar los síntomas centrales. Esto impone demandas adicionales a las familias afectadas y a la sociedad en su conjunto. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar dichas estrategias.	Recibió financiación del Proyecto de investigación científica clave de la provincia de Henan y del Proyecto de investigación médica de la provincia de Henan, así como de la Universidad de Zhengzhou, las subvenciones gubernamentales suscas para científicos que trabajan en el cuidado de la salud. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.
He X.	2023	Efectos de los probióticos en el trastorno del espectro autista en niños: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos.	Revisión sistemática con metaanálisis.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	10 estudios, 460 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Investigar exhaustivamente si los probióticos podrían mejorar los síntomas conductuales en niños con TEA.	Escalas de calificación del TEA (ADOS, ABC, ATEC).	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultados primarios: cambios en la gravedad de los síntomas centrales del TEA.	Cinco estudios informaron que los probióticos mejoraron significativamente las puntuaciones de los síntomas relacionados con los TEA, mientras que otros cinco estudios no encontraron una mejora tan significativa	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Niu M.	2019	Caracterización de la microbiota intestinal y tratamiento con probióticos en niños con trastornos del espectro autista en China.	Ensayo clínico.	Niños y adolescentes con TEA de 3 a 8 años.	114 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Caracterizar los cambios en la microbiota intestinal tras la intervención de probióticos.	Escalas de calificación del TEA (ATEC). Cuestionarios específicos para evaluar síntomas gastrointestinales.	Grupo de intervención: Suplementación probiótica y prebiótica. Grupo control: placebo.	Resultados primarios: cambios en la gravedad de los síntomas centrales del TEA.	Nuestros resultados indican que el tratamiento con probióticos, combinado con prebióticos, puede aliviar los síntomas en niños con TEA con y sin enfermedad GI. En el 83,8% de los niños con TEA, las puntuaciones totales de ATEC disminuyeron en promedio 8,1 puntos. Las puntuaciones de comunicación del habla/lenguaje, sociabilidad, conciencia sensorial/cognitiva y salud/física/comportamiento también disminuyeron significativamente. El 86,7% de los niños con TEA sin eventos GI mostraron una mejora en las puntuaciones ATEC. La tasa de mejora en la puntuación ATEC para niños con TEA y anomalías gastrointestinales fue del 78,9 %, y su disminución promedio en la puntuación ATEC fue de 73,2 a 62,9. La microbiota intestinal es diferente entre los niños normales y los niños con TEA con o sin GI. El tratamiento con probióticos combinado con prebióticos puede reducir la magnitud de los síntomas gastrointestinales y relacionados con el TEA.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. Fue apoyado por la Fundación de Ciencias Naturales de Beijing. Este trabajo también fue apoyado por el Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China y el Laboratorio Clave de Diagnóstico Molecular y Estudio de Enfermedades Genéticas Pediátricas de Beijing.
Chaves Dias E.	2018	Dieta sin gluten y sin caseína en el trastorno del espectro autista: una revisión sistemática	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 18 años.	22 artículos, 871 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar sistemáticamente la literatura que evalúa dietas libres de gluten y/o caseína para personas con TEA.	Escalas o puntajes (CARS, ADOS, ATEC) para evaluar el TEA.	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultados primarios: Cambios y beneficios clínicos o cognitivos de las DLGC.	15 de 22 artículos encontraron asociación positiva entre la intervención y los resultados evaluados y 7 no encontraron asociación significativa.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Isla Torres F.	2022	Abordaje dietético terapéutico de niños con trastorno del espectro autista	Revisión sistemática.	Niños y adolescentes con TEA de 2 a 16 años.	15 estudios, 588 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Describir los efectos de un tratamiento dietético terapéutico en niños con TEA.	N/E	Grupo de intervención: dieta libre de gluten y caseína, suplementos probióticos/prebióticos. Grupo control: dieta regular o placebo.	Resultados primarios: Efectos de una dieta enriquecida en nutrientes probióticos y DLGC sobre los signos y síntomas de niños con TEA. Resultados secundarios: rol metabólico de las intervenciones.	La ingesta de probióticos podría mejorar el comportamiento y lograr una mayor adherencia a otros tratamientos. Una DLGC provoca un ligero cambio en los síntomas gastrointestinales, pero aún no hay evidencia científica suficiente para su uso.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Sanocchi	2016	Interacción intestino-cerebro en los trastornos del espectro autista: un proyecto de ensayo controlado aleatorio sobre el papel de los probióticos en parámetros clínicos, bioquímicos y neurofisiológicos.	Ensayo controlado y aleatorizado.	Niños y adolescentes con TEA de 1 a 6 años.	100 participantes.	Población general con TEA, hospitalizados.	Determinar los efectos de la suplementación con una mezcla de probióticos en niños con TEA.	Escalas o puntajes (ADOS) para evaluar el TEA. Evaluación clínica y bioquímica. Informes de padres y médicos.	Grupo de intervención: suplementos probióticos/prebióticos. Grupo control: placebo.	Resultados primarios: mejora del nivel de gravedad de la sintomatología del TEA. Resultados secundarios: índice de severidad de los síntomas gastrointestinales.	Los resultados del proyecto podían obtener evidencia más sólida sobre el papel del tratamiento con probióticos en la función GI y en los parámetros conductuales y neurofisiológicos.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Ristori MV.	2019	Autismo, Síntomas Gastrointestinales y Modulación de la Microbiota Intestinal por Intervenciones Nutricionales	Revisión bibliográfica sobre las diversas dietas aplicadas en niños con TEA.	Niños con TEA	N/E	Población general con TEA, no hospitalizados.	Evaluar la microbiota intestinal alterada y el efecto de intervención nutricional en pacientes con TEA.	N/E	Intervención con dieta cetogénica, dieta de carbohidratos específicos, dieta mediterránea, dieta sin gluten y sin caseína.	N/E	La evidencia para apoyar o refutar la dieta libre de gluten y caseína es limitada e inadecuada en términos de cantidad, calidad y múltiples limitaciones metodológicas de los estudios en la literatura. Asimismo, se concluyó que el número limitado de informes de mejoras después del tratamiento con la KD no es suficiente para asegurar la viabilidad de la dieta como tratamiento para el TEA. Por lo tanto, se necesitan más estudios para evaluar el efecto de diferentes intervenciones dietéticas sobre los síntomas gastrointestinales y, en consecuencia, cómo pueden afectar los patrones de comportamiento asociados a los trastornos del espectro autista.	La investigación fue financiada por Ministerio de Salud a Lorenza Putigiani. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.
Lange KW.	2015	Dietas sin gluten y sin caseína en la terapia del autismo.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	22 estudios de casos.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Discutir el papel de las dietas sin gluten y sin caseína en el tratamiento del autismo.	N/E	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína.	Resultado primario: Eficacia de la intervención nutricional.	La mayoría de las investigaciones que evalúa la eficacia de una DLGC en el tratamiento del TEA tienen graves fallos. La evidencia para apoyar el valor terapéutico de esta dieta es limitada y débil. Una dieta sin gluten y sin caseína solo debe administrarse si se diagnostica una alergia o intolerancia al gluten nutricional o a la caseína.	El artículo declara no tener ningún apoyo financiero, patrocinio o conflictos de interés.
Croall I.	2021	Gluten y Trastorno del Espectro Autista.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	79 estudios.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar la interacción entre los TEA y el gluten.	Escalas o puntajes (CARS-2, ATEC, ABC y SAS-Pro) para evaluar el TEA. Informes de padres.	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Asociación de la intervención nutricional con los cambios en síntomas conductuales de TEA y/o síntomas gastrointestinales.	No se ha demostrado un efecto negativo de la ingesta de gluten en los TEA. Los ensayos tratados son variables en sus hallazgos y tienen problemas con el diseño y la ejecución experimental, lo que significa que aún no se puede hacer una interpretación general. Los esfuerzos deben centrarse en estudios futuros que aborden las limitaciones detalladas aquí para crear un ECA del que se puedan extraer conclusiones confiables.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.

Continuación del formulario.

Costa	2015	Dieta libre de gluten y caseína como intervención para los trastornos del espectro autista.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	7 estudios.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Describir los resultados de la dieta libre de gluten y caseína como intervención terapéutica.	N/E	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Cambios en los síntomas cognitivos y mejora de los síntomas gastrointestinales.	Seis de siete artículos respaldaron un efecto positivo de una dieta libre de gluten y caseína para los casos del TEA, donde los síntomas se mitigaron debidamente. e requieren más estudios controlados para aclarar el papel de una dieta libre de gluten y caseína para los casos de TEA.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
García Peña	2016	Trastornos del espectro autista y epilepsia: el papel de la dieta cetogénica	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	32 estudios.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar el papel de la DC en el tratamiento de la epilepsia infantil refractaria y en los pacientes que asocian autismo y epilepsia.	N/E	Grupo de intervención: dieta cetogénica. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Utilidad clínica de la dieta cetogénica en el TEA.	Es una terapia alternativa para los pacientes con TEA. Se desconoce cuál es su eficacia real. Es necesario realizar un estudio aleatorizado y controlado para definir el perfil de eficacia y seguridad en esta población.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Alamri	2020	Eficiencia de las dietas sin gluten y sin caseína en el autismo trastornos del espectro en niños	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	9 ECA, 521 participantes.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar y analizar la efectividad de una dieta libre de caseína y gluten para mejorar los síntomas del TEA.	N/E	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultados primarios: Cambios y beneficios sobre los síntomas centrales del TEA.	Cuatro de nueve estudios no mostraron una mejora significativa con respecto a los síntomas del TEA. El resto de estos estudios mostró una mejora en la comunicación, movimientos estereotipados, agresividad, lenguaje, hiperactividad, rabietas y signos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en comparación con el grupo de control.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Akheer	2020	Una revisión narrativa sobre las manifestaciones de la dieta sin caseína sin gluten en el autismo y los trastornos del espectro autista.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	7 estudios.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar los beneficios terapéuticos de la DLGC.	Escala o puntajes (ABC, BSE, ATEC) para evaluar el TEA.	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	N/E	Existe escasez de datos en esta área, tanto en términos de calidad como de cantidad. Esto se basa en varias limitaciones descubiertas, en particular las relacionadas con la escasez y la incertidumbre de los datos disponibles.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.
Feng P.	2023	Una revisión de los probióticos en el tratamiento de los trastornos del espectro autista: perspectivas desde el eje intestino-cerebro.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	N/E	Población general con TEA, no hospitalizados.	Revisar el vínculo entre las anomalías gastrointestinales y los TEA.	Encuestas y cuestionarios cualitativos autoinformados.	Grupo de intervención: Suplementación con probióticos.	Resultados primarios: Asociación entre el TEA y las anomalías gastrointestinales, la disbiosis de la microbiota intestinal y la gravedad del trastorno. Resultados secundarios: mejoras de los síntomas gastrointestinales y conductuales tras la intervención.	Los resultados preclínicos y clínicos de la suplementación con probióticos son alentadores. Existe evidencia de que la suplementación con probióticos mejoró el comportamiento de los niños con TEA a través del eje intestino-cerebro. El efecto de los probióticos en condiciones psicológicas como la depresión y la ansiedad es relativamente conocido	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio fue apoyado por la Fundación de Ciencias Naturales de la provincia de Henan y el Proyecto de Innovación Colaborativa Principal de Zhengzhou.
Millward	2019	Dietas sin gluten y sin caseína para el trastorno del espectro autista.	Revisión narrativa.	Niños y adolescentes con TEA.	2 ECA.	Población general con TEA, no hospitalizados.	Determinar la eficacia de las dietas libres de gluten y/o caseína como intervención para mejorar el funcionamiento conductual, cognitivo y social en personas con TEA.	Escala o puntajes (CARS) para evaluar el TEA.	Grupo de intervención: dieta libre gluten y caseína. Grupo control: dieta regular.	Resultado primario: Asociación de la intervención nutricional con los cambios en síntomas conductuales, cognitivos, sociales del TEA.	Hubo sólo tres efectos significativos del tratamiento a favor de la intervención dietética: rasgos autistas generales, aislamiento social y capacidad general para comunicarse e interactuar. Sin embargo, existe la falta de evidencia para apoyar el uso de una DLGC como una intervención efectiva.	Los autores declararon no tener conflicto de intereses. El estudio no recibió financiación.

Fuente: Elaboración propia.