



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

CARTA AL EDITOR

Una propuesta de probiótico basada en el *Bifidobacterium* para autismo

A Probiotic Proposal Based on *Bifidobacterium* for Autism

Pedro Andreo-Martínez^{a,b}, Agustín E. Martínez-González^{c,*}

^a Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Murcia, Campus of Espinardo, Murcia, 30100, Spain.

^b Department of Chemical Engineering, Faculty of Chemistry, University of Murcia, Campus of Espinardo, Murcia, 30100, Spain.

^c Department of Developmental Psychology and Didactics, University of Alicante, Alicante, Spain.

* agustin.emartinez@ua.es

Editor Asignado: Edgar Pérez Esteve, Universitat Politècnica de València, España.

Recibido: 22/07/2021; aceptado: 30/08/2021; publicado: 13/09/2021

CITA: Andreo-Martínez P, Martínez-González AE. Una propuesta de probiótico basada en el *Bifidobacterium* para autismo. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2022; 26 (Supl.1):e1429 doi: 10.14306/renhyd.26.S1.1429

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

Señora Editora,

El panorama científico actual continúa tratando de aportar evidencia de la etiología de los síntomas del autismo (p.ej.: conducta repetitiva), así como de los síntomas emocionales, y gastrointestinales que pueden presentar los niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Se plantea la hipótesis del eje microbiota-intestino-cerebro donde aparece una perspectiva más global e integradora de sobre la etiología del TEA. En este sentido, el Sistema Nervioso Entérico (SNE) tiene un papel importante en la relación entre aparato digestivo y cerebro. El SNE es un sistema de interacción que se produce entre las vías neuronales, inmunes, endocrinas y metabólicas. En lo relativo al aparato digestivo, los estudios han descrito una disbiosis de la Microbiota Intestinal (MI) y una prevalencia alta de síntomas gastrointestinales en los niños con TEA¹⁻⁴.

Los estudios científicos recientes han empleado probióticos como tratamiento para estabilizar el estado emocional y disminuir los síntomas gastrointestinales en el TEA¹. Meta-análisis recientes que calculan la abundancia de bacterias en el TEA muestran que existe una menor abundancia relativa del género *Bifidobacterium*²⁻⁴ y una alta abundancia del género *Lactobacillus* en niños con TEA². Sin embargo, es de destacar que las intervenciones efectuadas con probióticos han empleado como compuesto principal especies pertenecientes al género bacteriano *Lactobacillus*¹. En menor medida los estudios publicados hasta la fecha incluyeron a *Bifidobacterium* como probiótico¹. Este dato nos lleva a la pregunta de por qué los probióticos empleados se fundamentan en el *Lactobacillus* cuando existe un consenso en la literatura científica que hay una alta abundancia de dicho género en el TEA. Hasta qué medida esta bacteria puede ser beneficiosa o perjudicial si se aumenta su prevalencia en la MI de los niños con TEA. Por ello, el objetivo de la presente comunicación es presentar una propuesta de desarrollo de un probiótico basada en la evidencia para su aplicación en niños con TEA.

Fundamentación del desarrollo de un probiótico específico para el TEA

De la revisión sistemática de los estudios se extrae que falta de homogeneidad en la especie bacteriana utilizada, lo cual afecta a la replicabilidad de los estudios. Los géneros bacterianos empleados para los probióticos han sido principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*¹. Además, un estudio incluyó un 15% de *Streptococcus*⁵. La literatura previa informa de ocho estudios de intervención realizados con probióticos en el TEA⁶: tres utilizan el *Lactobacillus plantarum*^{6,7} y *Lactobacillus acidophilus*^{8,9} y el resto de estudios aplican una mezcla de diferentes especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Tabla 1).

Tabla 1. Principales estudios de intervención con probióticos en el TEA.

Ref.	Grupo experimental	Grupo control	Información sobre la intervención	Resultados
Parracho, et al. ⁶	TEA-probióticos (n=9) TEA-placebo (n=8) Intervalo Edad: 4-16 años	-	Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1 (4.5×10^{10} UFC por capsula). Placebo: maltodextrina, 110 mg por capsula; glucidex IT12, Roquette, France Frecuencia de la intervención: capsula diaria. Duración tratamiento: 2 meses	No hay diferencias estadísticamente significativas en los síntomas gastrointestinales y emocionales tras el probiótico.
Liu, et al. ⁷	TEA-probióticos (n=39) TEA-placebo (n=41) Intervalo Edad: 7-15 años	-	Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, 3×10^{10} UFC con celulosa microcristalina Placebo: Celulosa microcristalina Frecuencia: una capsula diaria Duración tratamiento: 1 mes	No hay diferencias en los síntomas gastrointestinales tras el probiótico ($p= 0.94$) ↓ de los síntomas TEA ($p = 0.04$), ansiedad ($p= 0.02$), la hiperactividad e impulsividad ($p= 0.04$), y la actitud desafiante ($p = 0.045$) tras el probiótico.
Kaluzna - Czaplińska and Blaszczyk ⁸	TEA-GI (n=22) Intervalo Edad: 4-10 años	-	Probiótico: <i>Lactobacillus acidophilus</i> (cepa Rosell-11) (5×10^9 UFC / g) Frecuencia de la intervención: dos veces al día. Duración tratamiento: 2 meses	No se estudian los efectos en los síntomas gastrointestinales y en las emociones. ↓ significativa del D-/L-arabinitol (DA/LA) en la orina de los niños con TEA.
Tomova, et al. ⁵	TEA (n=10). De los cuales 9 recibieron probióticos. Intervalo Edad: 2-9 años	Hermanos neurotípicos (n=9) Intervalo edad hermanos: 5-17 años Controles sanos (n=10) Intervalo edad niños controles: 2-11 años.	Probiótico: capsula que contiene 3 cepas de <i>Lactobacillus</i> (60%), 2 cepas de <i>Bifidobacterium</i> (25%) y una cepa de <i>Streptococcus</i> (15%) Frecuencia: Oralmente 3 veces al día. Duración tratamiento: 4 meses	↓ significativa de los niveles de TNF α en las heces de niños con TEA ($p < 0.05$). No se estudian los efectos en los síntomas gastrointestinales y en las emociones.
Shaaban, et al. ⁹	TEA (n=30) Intervalo Edad: 5-9 años	-	Probiótico: Cada gramo contiene 100×10^6 UFC de tres cepas (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>) y polvo de zanahoria. Frecuencia: Una vez al día 5 g. Duración tratamiento: 3 meses	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillum</i> ($p= 0.0001$ en ambas). ↓ Peso corporal ($p=0.014$) - ↓ significativas en la gravedad del autismo ($p=0.0001$) - ↓ significativa en los síntomas gastrointestinales ($p= 0.0001$).
Arnold, et al. ¹⁰	TEA-GI- ansiedad (n total=33)	-	Probiótico: cuatro cepas de <i>Lactobacillus</i> (<i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y	Probiótico: -↑ <i>Lactobacillum</i> ($p=0.022$)

	TEA probióticos (n=6) TEA placebo (n=4) Intervalo Edad: 2-11 años		<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i>), tres cepas de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> y <i>Bifidobacterium breve</i>), una cepa de <i>S. thermophiles</i> y almidón. 900 millones de bacterias / medio paquete en paquetes de polvo. Frecuencia: Medio paquete dos veces al día mezclado con alimentos en las primeras 4 semanas. Paquete completo dos veces al día si no se observó ningún efecto en la visita médica de 4 semanas y 15 semanas. Duración tratamiento: 4 meses y 3 semanas.	- ↓ significativa en los síntomas gastrointestinales ($p = 0.02$; $d = 0.79$ comparación de los cambios de la semana 8 de las líneas de base respectivas) - ↓ ansiedad, pero sin diferencias estadísticamente significativas.
Sanctuary, et al. ¹¹	TEA-GI (n=20) Intervalo Edad: 2-11 años	-	Probiótico: <i>Bifidobacterium infantis</i> BCP: calostro bovino como fuente de oligosacáridos prebióticos proporcionado en dosis de polvo con idéntico sabor y textura. 4 personas con tratamiento combinado (probiótico + BCP) y 4 con BDP. Frecuencia: 20 mil millones de UFC por día BCP: 0.15 g / lb de peso corporal por día. Duración tratamiento: 12 meses	Tratamiento combinado: Algunos participantes vieron una reducción en la frecuencia de ciertos síntomas gastrointestinales, así como una menor ocurrencia de comportamientos aberrantes. La mejora puede explicarse por una reducción en la producción de IL-13 y TNF- α en algunos participantes.
Niu, et al. ¹²	TEA-probióticos-modificación de conducta (n=37; 22 con GI) TEA placebo (28) Media Edad: 4,5 años	NT (n=40) Media Edad: 4,2 años	Intervención combinada (Probióticos+ modificación de conducta): Probiótico: polvo liofilizado, soluble en agua que contiene 6 cepas de bacterias; cada cepa tiene mil millones de UFC / gramo. Frecuencia: La dosis es de 6 g por día (36 mil millones de UFC en total). Duración tratamiento: 1 mes Placebo: modificación de conducta.	Intervención combinada: - ↓ síntomas TEA de la muestra total (83.8% de los casos) y de la muestra TEA sin GI (86,7% de los casos). - ↓ síntomas gastrointestinales en el grupo de TEA con síntomas gastrointestinales (86.4% de los casos). No calculan la p ni la d

Nota: -= no incluyeron grupo control; TEA=trastorno del espectro autista; GI= con síntomas gastrointestinales; MI=microbiota intestinal; NT= neurotípico; UFC: unidades formadoras de colonias; BCP: calostro bovino como prebiótico.

En cuanto a los efectos clínicos de dichas especies, se encuentra que dos estudios que emplean el *Lactobacillus plantarum*, sin incluir especies de *Bifidobacterium*, no observan mejoras en los síntomas gastrointestinales^{6,7} ni emocionales⁶ tras la aplicación del compuesto.

Respecto al *Bifidobacterium*, no existe hasta la fecha ningún estudio que haya elaborado un probiótico basado únicamente con especies de este género. La especie más utilizada, de forma mixta junto a diversas cepas de *Lactobacillus*, ha sido el *Bifidobacterium longum*^{9,10}. Son escasos los estudios que han incluido a *Bifidobacterium longum* como probiótico y se desconoce el alcance de dicha especie de forma aislada sin interacción con otros géneros bacterianos. Sin embargo, los resultados de los estudios que incluyen dicha bacteria indican un aumento significativo en la abundancia absoluta de *Bifidobacterium*⁹ y *Lactobacillus*^{9,10}, una disminución del peso⁹, mejoras significativas en la gravedad del autismo⁹ y en los síntomas gastrointestinales^{9,10}.

En los estudios que incluyen en sus compuestos diversas especies de *Lactobacillus* y el *Bifidobacterium* se observan resultados contrastantes a nivel clínico⁶. Por ejemplo, algunos describen mejora en los síntomas emocionales y síntomas del TEA, así como en síntomas gastrointestinales^{9,11,12} y una disminución de las colonias de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁹, o un aumento del *Lactobacillus*⁵. Sin embargo, otros estudios no reportan mejoras en el estado emocional¹⁰, o no analizan las posibles diferencias en los síntomas gastrointestinales^{5,10} o los efectos de la dieta probiótica en la MI^{5,11,12}.

Propuesta de un probiótico para el TEA

Dado que los estudios de metaanálisis han reportado una disminución del género *Bifidobacterium* en el TEA²⁻⁴ y que en la actualidad no existe un compuesto único formado por especies de *Bifidobacterium*, resulta necesario crear compuestos probióticos donde solo se incluyan especies del género *Bifidobacterium*. La propuesta que se plantea es un compuesto que podría incluir dos especies de *Bifidobacterium*. Concretamente, el *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*. El *Bifidobacterium longum* ha sido incluido en dos estudios que han evidenciado una disminución de los síntomas gastrointestinales^{9,10}, ansiedad¹⁰, síntomas del autismo⁹, y un aumento del *Bifidobacterium*¹⁰ por lo que consideramos que dicha especie es adecuada para incluirse en la propuesta de un probiótico para el TEA. La inclusión del *Bifidobacterium infantis* en dicho compuesto viene determinada por los resultados observados en la disminución de los síntomas gastrointestinales en los niños con TEA^{10,11}. Así pues, la propuesta de compuesto que se plantea sería un 50% de *Bifidobacterium longum* y un 50% de *Bifidobacterium infantis*. En cuanto a la cantidad de dichas especies consideramos que siguiendo la línea de Shaaban, et al.⁹, la capsula contendría

5 g en total y cada gramo contendría 100×10^6 unidades formadoras de colonias de las dos cepas (*Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*) e incluiría polvo de zanahoria. Respecto a la frecuencia se seguir la pauta de estudios previos de una ingesta oral de una vez al día⁹ y durante 4 meses^{9,10}. Sin embargo, esta propuesta deber someterse a un ensayo clínico de tipo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. La eficacia de esta propuesta de probi tico debería comprobarse con una evaluaci n integral donde se analicen las diferencias en: 1) la abundancia bacteriana de la MI mediante pirosecuenciaci n (bTEFAP) del gen de ARNr 16S bacteriano (regiones V1-V2-V3) en muestras fecales¹³; y 2) la severidad de los síntomas del autismo^{14,15} y síntomas gastrointestinales¹⁶.

Conclusiones

Los estudios sobre intervenci n con probi ticos en el TEA no han tenido en consideraci n las evidencias encontradas en la MI de los ni os con TEA²⁻⁴. Por lo tanto, no hay una correspondencia clínica entre evaluaci n de la MI en el TEA⁴ y los compuestos probi ticos utilizados¹. En este sentido, un meta-an lisis reciente concluye que hay una prevalencia menor del género *Bifidobacterium* en el TEA⁴. Por otra parte, en la actualidad no se han realizado estudios con probi ticos donde el 100% de las especies sean del género *Bifidobacterium*¹. Así pues, hay una falta de homogeneidad en la especie bacteriana utilizada en los probi ticos en el TEA¹. Sin embargo, algunos estudios reportan que algunas especies del género *Bifidobacterium* parecen tener un efecto positivo en la salud del TEA^{9,10}. El *Bifidobacterium* es una bacteria que est asociada a la disminuci n de los niveles de ansiedad (dopamina y adrenalina), siendo una de las primeras bacterias en colonizar el intestino de los recién nacidos⁴. Por lo tanto, una disbiosis del *Bifidobacterium* podría influir en el neurodesarrollo infantil.

El presente trabajo trata de mostrar la importancia de desarrollar un probi tico basada en la evidencia previa sobre la MI en el TEA. Dicha propuesta no est exenta de limitaciones dado que en la actualidad no se ha evidenciado los efectos de dicho probi tico en ni os con TEA. Por lo que sería necesario realizar un ensayo clínico para analizar los efectos psicobiol gicos de un compuesto dise ado con base al *Bifidobacterium* que sería aplicado en los ni os con TEA. El modelo de investigaci n sería un ensayo clínico de tipo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. El dise o del ensayo clínico debería subsanar algunas carencias de estudios previos¹³, por ejemplo: 1) aportar informaci n sobre la muestra en cuanto a la comorbilidad diagn stica (p.ej.: discapacidad intelectual, da o cerebral, etc.); 2) informar sobre el nivel de severidad del TEA (p.ej.: creando grupos homogéneos a través de la utilizaci n de instrumentos como el Repetitive Behavior Scale-

Revised^{14,15}); 3) analizar la diferencias en la MI y los test psicológicos en diferentes grupos de TEA según su severidad; 4) aumentar la muestra; 5) incluir un placebo y un grupo de control en el estudio, etc. De este modo, esta propuesta de probiótico basada en el *bifidobacterium* podría disminuir el riesgo de sesgo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Los autores son responsables de la investigación y han participado en el concepto, diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Los autores expresan que no ha existido financiación para realizar este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

1. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2020;13:150-164. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.06.002>
2. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2019;10:473. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00473>
3. Iglesias-Vázquez L, van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12:792. <https://dx.doi.org/10.3390/nu12030792>
4. Andreo-Martínez P, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, Veas A, Martínez-González AE. A Meta-analysis of Gut Microbiota in Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05002-y>
5. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* 2015;138:179-187. <https://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>
6. Parracho HM, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2010;5:69.
7. Liu Y-W, Liong MT, Chung Y-CE, Huang H-Y, Peng W-S, Cheng Y-F, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11:820. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11040820>
8. Kaluzna-Czaplinska J, Blaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition.* 2012;28:124-126. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.002>
9. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci.* 2017;21:1-6. <https://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2017.1347746>
10. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29:659-669. <https://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0156>
11. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLOS ONE.* 2019;14:e0210064. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>
12. 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;10:1084-1084. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01084>
13. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder. *Environ Microbiol Rep.* 2020; 12(2): 115-135. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12810>

14. Martínez-González AE, Piqueras JA. Validation of the Repetitive Behavior Scale-Revised in Spanish-speakers participants with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48(1): 198-208. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3276-0>
15. Martínez-González AE, Piqueras JA. Standard scores of the Repetitive Behavior Scale-Revised for people with autism and intellectual disability in Spain. *Actas Esp Psiquiatr.* 2019; 47(6): 209-217. <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/100547>
16. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. *Medicina.* 2019; 55(8):408. <https://doi.org/10.3390/medicina55080408>