

## ORIGINAL

# Prevalencia de síntomas gastrointestinales en trastornos del espectro del autismo: un metaanálisis



Isabel Lasheras<sup>a</sup>, Matias Real-López<sup>b,c,\*</sup> y Javier Santabárbara<sup>a,d,e</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Unidad Predepartamental de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>c</sup> Programa de Trastorno Mental Grave de la Infancia y la Adolescencia, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, Castellón, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España

<sup>e</sup> Instituto de Investigación Sanitaria, IIS-Aragón, Zaragoza, España

Recibido el 20 de noviembre de 2022; aceptado el 22 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 17 de junio de 2023

## PALABRAS CLAVE

Trastorno del espectro del autismo;  
Trastornos gastrointestinales funcionales;  
Síntomas gastrointestinales;  
Microbiota gastrointestinal;  
Metaanálisis;  
Prevalencia

## Resumen

**Introducción:** Se ha descrito una elevada prevalencia de síntomas gastrointestinales (GI) en los niños y adolescentes con trastornos del espectro del autismo (TEA). Además, se ha relacionado la presencia de dichos síntomas con mayor gravedad de la clínica TEA. Sin embargo, la frecuencia de síntomas GI en niños y adolescentes con TEA es muy variable a lo largo de los estudios y no se conoce su verdadera prevalencia. Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de síntomas GI en niños y adolescentes con TEA.

**Material y método:** Se realizó un metaanálisis siguiendo las directrices PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática rápida de nuevos estudios clínicos y observacionales desde agosto de 2012 en PubMed. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* R.

**Resultados:** De 91 artículos potencialmente elegibles, solo 8 cumplieron nuestros criterios de inclusión. La prevalencia de síntomas GI osciló entre el 0 y el 69%, con una prevalencia general estimada del 33% (IC del 95%: 13-57%), cifra superior a la reportada por un metaanálisis previo para la población general pediátrica. Esta diferencia es todavía mayor al comparar específicamente los estudios que emplean la versión pediátrica del cuestionario ROMA III (QPGS-ROME III).

**Conclusiones:** Estos resultados confirman la hipótesis de que existe una prevalencia superior de síntomas GI funcionales en el TEA frente a sus coetáneos neurotípicos.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mreal@uji.es](mailto:mreal@uji.es) (M. Real-López).

**KEYWORDS**

Autism spectrum disorder;  
 Functional gastrointestinal disorders;  
 Gastrointestinal symptoms;  
 Gastrointestinal microbiota;  
 Meta-analysis;  
 Prevalence

## Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis

**Abstract**

**Introduction:** A high prevalence of gastrointestinal (GI) symptoms has been described in children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD). In addition, there is evidence that presence of GI symptoms is associated to greater severity of ASD. However, the frequency of GI symptoms in children and adolescents with ASD varies widely across studies, and their true prevalence is unknown. Therefore, the objective of this study was to estimate the prevalence of GI symptoms in children and adolescents with ASD.

**Material and method:** We conducted a meta-analysis following the PRISMA guidelines. We carried out a rapid systematic search for recent clinical and observational studies published from August 2012 in PubMed. The statistical analyses were performed with the software R.

**Results:** Of 91 potentially eligible articles, only 8 met our inclusion criteria. The prevalence of GI symptoms ranged between 0% and 69%, with an estimated general prevalence of 33% (95% CI, 13%-57%), higher than that reported by a previous meta-analysis for the general paediatric population. This difference is even greater in the specific comparison of studies that applied the paediatric version of the ROME III questionnaire (QPGS-ROME III).

**Conclusions:** The results confirmed the hypothesis that there is a higher prevalence of functional GI symptoms in paediatric patients with ASD compared to their neurotypical peers.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

Los trastornos del espectro del autismo (TEA) son un grupo de desórdenes generalizados del desarrollo caracterizados por la presencia de deficiencias persistentes en la comunicación e interacción sociales y patrones de comportamiento repetitivos<sup>1</sup>. Fueron descritos por primera vez en 1943 en una serie de 11 niños, de entre 2 y 5 años, por el psiquiatra Leo Kanner, quien apuntó que 6 de ellos presentaban «dificultades para la alimentación desde el inicio de la vida». Desde entonces, multitud de estudios han explorado la relación entre el TEA, los síntomas gastrointestinales (GI) y la alimentación, postulando la existencia de anomalías en la función GI de estos niños<sup>2-4</sup>. En 2009, se reunieron expertos de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, que trabajaron conjuntamente en una revisión de la literatura publicada en 2012, que reflejaba que la prevalencia de trastornos GI en series de niños y adolescentes TEA publicadas hasta entonces oscilaba entre un 9 y un 91%<sup>4</sup>. Además, algunos estudios demuestran que los niños con síntomas GI exhiben una sintomatología más grave tanto de la clínica definitoria del trastorno como de otros síntomas (p. ej., trastornos del sueño, ansiedad, agresividad, hipersensibilidad a estímulos)<sup>3,5,6</sup>, que podrían responder a un intento del niño por comunicar su malestar, y muchas veces suponen el primer indicador de la clínica GI<sup>7</sup>. En este sentido, la evidencia sugiere que la interacción entre los síntomas GI y neuropsicológicos del TEA responde a mecanismos distintivos frente a los niños y adolescentes con desarrollo neurotípico (NT) a través del eje intestino-cerebro<sup>8,9</sup> y algunos autores han propuesto que la comorbilidad de trastornos GI funcionales con el TEA sea considerado un síndrome de superposición que

podiera beneficiarse de terapias nutricionales o dirigidas a la microbiota<sup>10</sup>.

Sin embargo, la gran amplitud del rango de estimaciones de prevalencia traduce cierta falta de concordancia entre los estudios y ha teñido de incertidumbre muchas de las hipótesis que se sustentan en estas estimaciones. A este respecto, un metaanálisis de 2014 demostró que existía un incremento del riesgo de presentar síntomas GI funcionales en estos pacientes, siendo los más frecuentes la diarrea, el estreñimiento y el dolor abdominal<sup>11</sup>, si bien la prevalencia estimada de estos trastornos en niños y adolescentes con TEA sigue siendo una incógnita a día de hoy.

Consecuentemente, este metaanálisis tiene como objetivo proporcionar una estimación de la prevalencia de síntomas GI en niños y adolescentes con TEA utilizando técnicas estadísticas adecuadas por primera vez en la literatura científica.

**Material y método**

Este metaanálisis siguió las directrices PRISMA<sup>12</sup> para realizar y reportar metaanálisis (tabla suplementaria 1, anexo).

**Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda sistemática rápida de nuevos estudios clínicos y observacionales desde que se publicara la revisión de Coury et al. (01/08/2012)<sup>4</sup> hasta la actualidad en PubMed vía Medline. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: (Asperger's OR Autism OR Autism spectrum disorder OR Autistic OR Pervasive developmental disorder OR PDD-NOS) AND (Abdominal pain/abdomen OR bloating OR Celiac OR Colitis OR Constipation OR Diarrhea OR Digestion

OR Digestive disorders OR Disaccharidase OR Endoscopy OR colonoscopy OR Esophagitis OR Functional gastrointestinal disorder OR Gastroenterology OR Gastritis OR Gastrointestinal OR Gluten OR Gastroesophageal reflux OR Irritable Bowel Disease OR náusea OR reflux OR Vomiting).

### Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que: 1) reportaran datos sobre la prevalencia de los síntomas GI o suficientes datos para calcularla; 2) en una muestra representativa de niños o adolescentes con TEA; 3) cuyo diagnóstico de TEA hubiera sido verificado mediante un instrumento validado; 4) que estuvieran publicados en inglés o español, y 5) que tuvieran el texto completo disponible.

Se excluyeron estudios que preseleccionaran niños y adolescentes con comorbilidad GI, aquellos cuya muestra no incluyera niños o adolescentes con TEA (p. ej., enfermedad celíaca, trastorno pediátrico de la alimentación, esofagitis eosinofílica), o que no fueran representativos de este grupo de pacientes para la estimación de la prevalencia de trastornos GI (p. ej., niños con TEA que habían acudido a Urgencias por estreñimiento o que habían sido tratados mediante una intervención terapéutica antes de evaluar los síntomas GI).

### Extracción de datos

Para la extracción de datos, empleamos un formulario pre-diseñado con los siguientes ítems: país, tamaño muestral, proporción de mujeres, rango y media de edad, instrumentos empleados para la verificación del diagnóstico de TEA y la evaluación de la función GI.

### Evaluación de la calidad metodológica

Para evaluar la calidad de los estudios, se utilizó una herramienta de riesgo de sesgo para la revisión sistemática de estudios específicos de prevalencia<sup>13</sup>. La calidad se evaluó en función de 8 criterios, cada uno con una puntuación de 0 a 1. En este sistema de evaluación metodológica, se otorgó un punto por cada uno de los siguientes criterios presentados: 1) se utilizó una muestra aleatoria o una población completa; 2) hubo un marco de muestreo no sesgado (es decir, datos censales); 3) el tamaño de la muestra era adecuado (> 30 sujetos); 4) se utilizaron mediciones estándar; 5) los resultados fueron medidos por evaluadores imparciales; 6) la tasa de respuesta era adecuada (> 70%) y se describían las pérdidas; 7) se informaba de los intervalos de confianza y el análisis de subgrupos, y 8) se describían los sujetos del estudio. La puntuación total podía oscilar entre 0 (mala calidad) y 8 (alta calidad). En función de la puntuación total, los estudios se calificaron como de bajo riesgo de sesgo (6-8), moderado (4-5) o alto (0-3).

### Análisis estadístico

Los datos se combinaron mediante el método de la varianza inversa genérica con un modelo de efectos<sup>14</sup>, con transformación de proporción de doble arcoseno para tener en cuenta la variabilidad y heterogeneidad de las tasas de

prevalencia entre los estudios incluidos<sup>15</sup>. Varios estudios<sup>16</sup> han demostrado que este ajuste puede reducir la posibilidad de falsos positivos, especialmente cuando el número de estudios es pequeño. Los principales resultados se exponen como una proporción con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) junto a los resultados de heterogeneidad estadística<sup>17</sup>.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la Q de Hedges, con una significación estadística establecida en  $p < 0,10$  y se cuantificó con el estadístico  $I^2$  con su IC del 95%<sup>18</sup>. Valores entre 25-50% se consideran bajos, 50-75% moderados y 75% o más altos<sup>19</sup>, e implican que las diferencias en los resultados para la misma asociación exposición-enfermedad no pueden explicarse completamente mediante la variación del muestreo. Realizamos análisis de subgrupos para explorar las fuentes de heterogeneidad esperadas en metaanálisis de estudios observacionales<sup>19</sup> y un análisis de sensibilidad para determinar la influencia de cada estudio individual en el resultado general omitiendo los estudios uno por uno<sup>17</sup>. No se realizó una metarregresión, ya que, con menos de 10 estudios, el poder estadístico era insuficiente<sup>20</sup>.

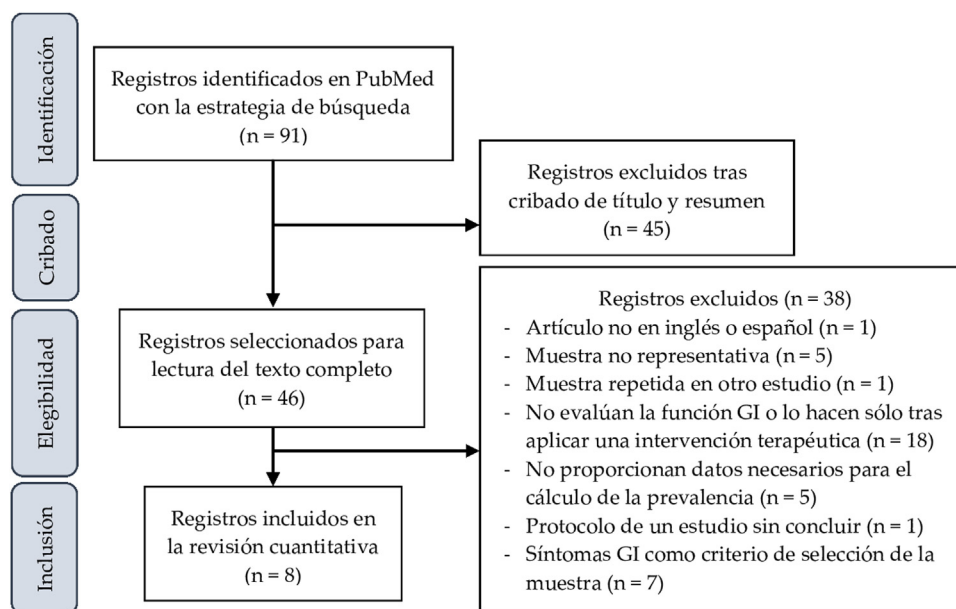
Para evaluar posibles sesgos de publicación, empleamos el estadístico N de seguridad, que es más preciso que los gráficos de embudo convencionales para metaanálisis de estudios de proporciones<sup>21</sup>, recomendado cuando hay menos de 10 estudios<sup>22</sup>. Indica la cantidad de estudios no significativos, no publicados (o faltantes) que sería necesario agregar al metaanálisis para reducir un resultado global estadísticamente significativo a no significativo, por lo que habrá confianza en los resultados combinados si este número es grande en relación con el número de estudios observados<sup>21</sup>. Para la representación gráfica del sesgo de publicación, empleamos el gráfico de Doi y el índice de Luis Furuya-Kanamori (LFK), que están especialmente indicados para los metaanálisis de estudios de proporciones, y tienen mayor sensibilidad y potencia que el diagrama de embudo y la regresión de Egger<sup>23</sup>. En cuanto a su interpretación, la asimetría en el gráfico de Doi implica la posibilidad de un sesgo de publicación, y el índice LFK proporciona una medida cuantitativa donde una puntuación dentro de  $\pm 1$  equivale a «no asimetría»,  $\pm 2$  indica «asimetría menor» y superior a  $\pm 2$  indica «asimetría importante».

Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con el software R con los paquetes *metaprop*, *metafor* y *dmetar* para metaanálisis (<https://www.r-project.org>). Los valores de p se expresan para 2 colas, y se fija en 0,05 un resultado como estadísticamente significativo, excepto cuando se indique lo contrario.

## Resultados

### Selección de estudios

La figura 1 corresponde al diagrama de selección de artículos. La búsqueda inicial produjo 1.666 resultados, que se redujeron a 91 al aplicar los siguientes filtros: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, 2012/08/01-2022/3/14.



**Figura 1** Diagrama de selección de artículos incluidos.  
GI: gastrointestinal.

Tras la lectura de sus títulos y resúmenes, 46 trabajos fueron seleccionados para la lectura del texto completo, tras lo cual 38 fueron excluidos por distintas razones reseñadas en la [figura 1](#). Finalmente, 8 artículos fueron incluidos para el análisis cuantitativo de la prevalencia de síntomas GI en los niños y adolescentes con TEA.

### Descripción de los estudios incluidos

En la [tabla 1](#) se recogen las principales características de los 8 estudios incluidos en la revisión cuantitativa. Un 37,5% de los estudios se llevó a cabo en América<sup>24-26</sup>, otro 37,5%, en Asia<sup>27-29</sup> y el 25% restante, en Europa<sup>30,31</sup>. El tamaño de la muestra osciló entre 12 y 689 niños, con un tamaño medio de 134, cantidad que se redujo a 54,7 niños tras la exclusión del estudio más grande<sup>31</sup>. La edad media fue de 7,7 años, tras ajustar por el tamaño muestral de cada uno de los 7 estudios que aportaron esta información<sup>24,25,27-30</sup>. Finalmente, la proporción de mujeres en los estudios osciló entre 0 y 34,8%, con un total de 19,85% de niñas y jóvenes en sus muestras combinadas.

En 7 de 8 estudios, el diagnóstico de TEA de los niños fue verificado por médicos, psiquiatras o psicólogos en el momento del reclutamiento con diferentes instrumentos de diagnóstico validados<sup>25-31</sup>. Esto se hizo a través de una entrevista directa con el niño o los padres en todos los estudios menos uno, donde 2 psiquiatras revisaron los registros psiquiátricos de los niños para asegurarse de que cumplieran con los criterios de diagnóstico de la 9.ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9)<sup>30</sup>. Un único estudio que no verificó el diagnóstico en el momento del reclutamiento se incluyó en nuestra síntesis porque recopilaba su muestra de una base de datos de niños con TEA evaluados exhaustivamente por un médico con una amplia batería de medidas de diagnóstico, incluido la Escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS)<sup>24</sup>.

El método elegido para la evaluación de la función GI mostró gran heterogeneidad entre los estudios. Solo el 37,5% de ellos utilizó la versión pediátrica del cuestionario ROMA III (QPGS-ROME III)<sup>24,28,29</sup>, instrumento ampliamente recomendado para el diagnóstico de trastornos GI funcionales<sup>31</sup>. En un estudio se utilizó una variación de este cuestionario (12,5%)<sup>27</sup> y en otro se evaluaron diagnósticos al alta de enfermedades GI en el registro nacional de salud, clasificados según la CIE<sup>30</sup>. El 37,5% restante de los estudios utilizó cuestionarios heterogéneos no validados que investigaban varios síntomas GI<sup>25,26,31</sup>. Los ítems más replicados incluidos en la evaluación fueron estreñimiento o heces duras, que fue investigado específicamente por el 87,5% de los estudios<sup>24-29,31</sup>, dolor abdominal (75%)<sup>24-29</sup>, vómitos o náuseas (75%)<sup>24-29</sup>, distensión abdominal/flatulencia/aerofagia/exceso de gases (75%)<sup>24,27-29,31</sup> y diarrea o heces blandas (62,5%)<sup>24-27,31</sup>. Además, algunos estudios incluyeron categorías más inespecíficas («otros»)<sup>26,30</sup>.

Cabe señalar que el único estudio que investigó enfermedades GI diagnosticadas no restringió su búsqueda a aquellas con un origen funcional<sup>30</sup> y tampoco lo hizo otro estudio que evaluó problemas tanto funcionales como no funcionales, como enfermedades del páncreas e hígado, celiaquía e intolerancia a la lactosa<sup>31</sup>.

En cuanto a la calidad de los estudios, 2 fueron clasificados como de riesgo de sesgo bajo<sup>28,30</sup> y 3 como de riesgo elevado<sup>25,26,31</sup>. La principal limitación presente en todos los estudios fue la ausencia de reporte de intervalos de confianza para la prevalencia y análisis de subgrupos, así como la ausencia de marco de muestreo censal con la excepción de Mouridsen et al.<sup>30</sup> ([tabla 1](#), [tabla suplementaria 2 \[anexo\]](#)).

La prevalencia de síntomas GI osciló entre el 0<sup>27</sup> y el 69%<sup>29</sup> ([tabla 1](#)) ([fig. 2](#)). Nuestra prevalencia general estimada de síntomas GI fue del 33% (IC del 95%: 13-57%), con una heterogeneidad significativa entre los estudios (test Q:  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 96\%$ )

**Tabla 1** Características de los estudios incluidos en la revisión cuantitativa

Autor/fecha	País	Instrumento de diagnóstico GI	Instrumento de diagnóstico del TEA	n (TEA)	n (TEA + GI)	Prevalencia GI	Rango de edad (años)	Media de edad en años (DE)	% de mujeres	Evaluación calidad metodológica (puntuación total)
Mouridsen et al. <sup>30</sup> , 2013	Dinamarca	Diagnósticos al alta del Registro Hospitalario Nacional Danés	CIE-9	89	22	24,7%	3-17	8,9 (4,0)	34,8%	7 (bajo riesgo sesgo)
Pusponegoro et al. <sup>27</sup> , 2015	Indonesia	Cuestionario no validado basado en los criterios ROMA III	DSM-IV-TR	74	0	0,0%	4,3-6,7	5,2 (NR)	21,6%	4 (moderado riesgo sesgo)
Son et al. <sup>24</sup> , 2015	Canadá y EE. UU.	QPGS-ROMA III e historial médico	ADOS	59	25	42,4%	7-14	10,3 (1,8)	12,0%	4 (moderado riesgo sesgo)
Navarro et al. <sup>25</sup> , 2015	EE. UU.	Cuestionario no validado	DSM-IV-TR, ADI, ADOS	12	2	16,7%	4-7	5,8 (NR)	0,0%	3 (alto riesgo sesgo)
Ghalichi et al. <sup>28</sup> , 2016	Irán	QPGS-ROMA III	ADI-R	80	43	53,8%	4-16	7,9 (3,4)	26,3%	6 (bajo riesgo sesgo)
Rubenstein et al. <sup>26</sup> , 2018	EE. UU.	Cuestionario no validado	ADI-R, ADOS	689	365	53,0%	2,5-5,7	NR	18,1%	3 (alto riesgo sesgo)
Ghodsí y Kheirouri <sup>29</sup> , 2019	Irán	QPGS-ROMA III	DSM-V	36	25	69,4%	4-14	8,6 (2,8)	25,0%	4 (moderado riesgo sesgo)
Jendraszak et al. <sup>31</sup> , 2021	Polonia	Cuestionario no validado	ADI-R, ADOS-2, CARS	33	9	27,3%	4-6 <sup>a</sup>	5,0 (NR)	12,0%	3 (alto de riesgo sesgo)

6-GSI: índice de gravedad gastrointestinal de 6 ítems.

ADI: entrevista para el diagnóstico del autismo (-R: revisada); ADOS: escala de observación para el diagnóstico del autismo; CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> edición; DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; GI: gastrointestinal; NR: no reportado; QPGS-ROMA III: Cuestionario pediátrico de síntomas GI, versión ROMA III; 6-GSI: índice de gravedad gastrointestinal de 6 ítems.

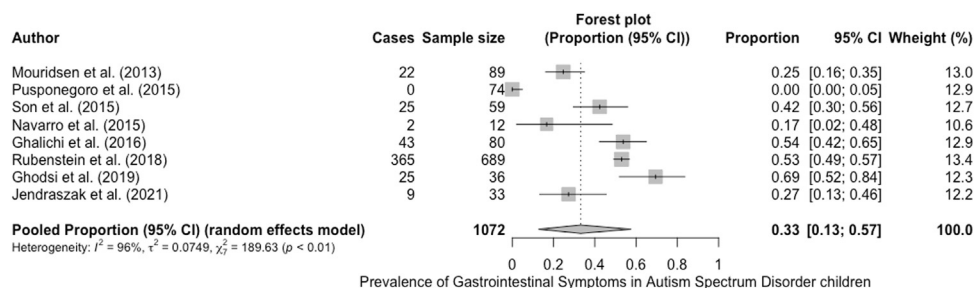


Figura 2 Diagrama de bosque para la prevalencia de síntomas GI entre niños y adolescentes con TEA.

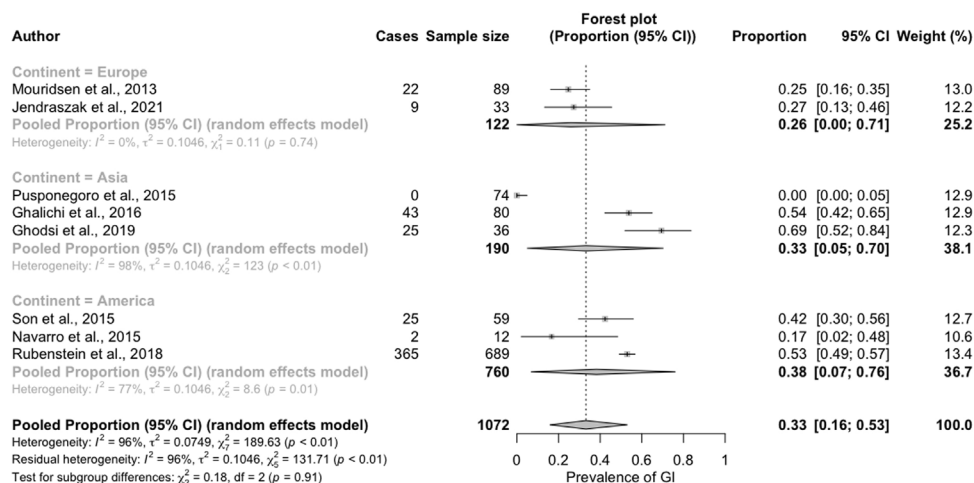


Figura 3 Diagrama de bosque para la prevalencia de síntomas GI entre niños y adolescentes con TEA según el continente en el que se realizó el estudio.

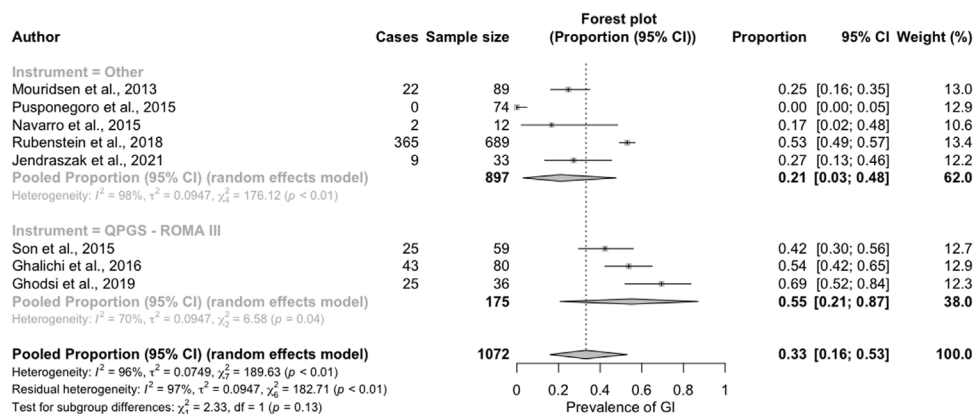


Figura 4 Diagrama de bosque para la prevalencia de síntomas GI, según el instrumento diagnóstico empleado, entre niños y adolescentes con TEA.

El análisis de subgrupos para identificar las fuentes de heterogeneidad encontró una mayor prevalencia de síntomas GI para los estudios realizados en América (38% [IC del 95%: 7-6%]) o Asia (33% [IC del 95%: 5-70%]) en comparación con los de Europa (26% [IC del 95%: 0-71%]). Esta diferencia, sin embargo, no alcanzó la significación estadística (fig. 3).

También observamos una mayor prevalencia de síntomas GI en los estudios que utilizaron el QPGS-ROMA III (55% [IC del 95%: 21-87%]) con respecto a los que utilizaron otras medidas de diagnóstico (21% [IC del 95%: 3-48%]) (fig. 4).

La exclusión de los estudios del análisis uno por uno no cambió sustancialmente la prevalencia combinada de síntomas GI, que varió entre el 28% (IC del 95%: 9-53%), con Ghods y Kheirouri<sup>29</sup> excluido, y el 42% (IC del 95%: 26-59%), con Pusponegoro et al.<sup>27</sup> excluido (fig. 5). Esto indica que ningún estudio individual tuvo un impacto desproporcionado en la prevalencia general de los síntomas GI.

Finalmente, la figura 6 muestra el gráfico Doi y el índice LFK de -2,87, lo que indica una «asimetría importante» y, por ende, la probable presencia de sesgo de publicación. Sin

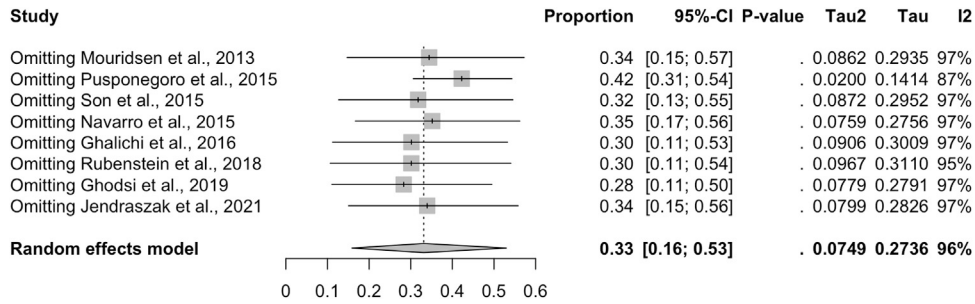


Figura 5 Diagrama de bosque del análisis de sensibilidad para la prevalencia de síntomas GI entre niños y adolescentes con TEA.

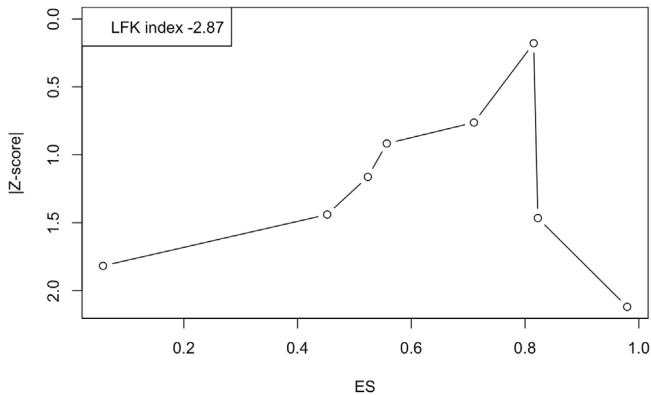


Figura 6 Diagrama Doi para la prevalencia de síntomas GI entre niños y adolescentes con TEA.

embargo, el valor del estadístico N de seguridad fue de 730, lo que indica que se necesitarían 730 estudios con resultados nulos para reducir la prevalencia global observada a la no significación.

### Discusión

La prevalencia de síntomas GI en niños con TEA estimada por este metaanálisis es de un 33% (IC del 95%: 13-57%), cifra superior a la reportada por un metaanálisis del 2015 para la población general pediátrica de entre 4 y 18 años (13,5% [IC del 95%: 11,8-15,3%])<sup>32</sup>. Aunque esta comparación está limitada porque 2 estudios en nuestro metaanálisis incluyen a niños menores de 4 años<sup>26,30</sup>, un estudio de 2018 demostró que no existían diferencias significativas en la prevalencia de síntomas GI entre los niños de 0-3 y 4-18 años<sup>33</sup>. Estos hallazgos refrendan los resultados del metaanálisis previo de 2014, que estimó una *odds ratio* de 4,42 para el riesgo de síntomas GI en niños y adolescentes con TEA frente a sus coetáneos NT<sup>11</sup>.

Otra limitación de nuestro trabajo es que existe cierta disimilitud entre los criterios de evaluación GI de los estudios recogidos, puesto que algunos trabajos excluyen organicidad<sup>25,26,31</sup> y otros no lo hacen<sup>30</sup>. De hecho, los cuestionarios de ROMA III, recomendados por la Sociedad Española de Pediatría Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica para diagnóstico de trastornos GI funcionales en la población pediátrica, establecen específicamente como criterio diagnóstico la «ausencia de evidencia de enfermedad orgánica» en todas las definiciones<sup>34</sup>. Esta

afirmación se eliminó en la versión más reciente de los criterios, ROMA IV, y se reemplazó por «después de una evaluación médica adecuada, los síntomas no pueden atribuirse a otra afección médica»<sup>35</sup>.

Por ello, consideramos especialmente relevante destacar que la diferencia en la prevalencia de síntomas GI fue mayor al comparar específicamente aquellos estudios que emplean los criterios QPGS-ROMA III, estimándose en un 55% (IC del 95%: 21-87%) para los niños y adolescentes con TEA frente a un 16,4% (IC del 95%: 13,5-19,4%) en la población general pediátrica<sup>32</sup>.

Así pues, recomendamos el uso de cuestionarios validados para el diagnóstico de trastornos GI funcionales en esta población, ya que podría facilitar el análisis agregado de los resultados en el futuro. Asimismo, dado que se ha postulado la presencia de síntomas GI como modulador en la etiopatogénesis del TEA<sup>36</sup> y su respuesta a distintas terapias nutricionales, consideramos que puede ser relevante realizar un análisis disgregado por la presencia de sintomatología GI al analizar el efecto de estas intervenciones, como ya han hecho algunos autores<sup>37</sup>, para determinar si su eficacia sobre la gravedad del TEA está mediada por la presencia de sintomatología GI o es independiente de la misma.

Finalmente, es relevante señalar que una de las principales limitaciones del trabajo es que, al tratarse de una revisión sistemática rápida, la búsqueda fue realizada únicamente en una base de datos, aplicando filtros restrictivos que muy probablemente hayan condicionado la pérdida de estudios que habrían cumplido nuestros criterios de selección. Por todo esto, el número de estudios incluidos es reducido y no ha sido posible realizar un análisis disgregado por síntomas. Sin embargo, PubMed es la mayor base de datos de literatura médica<sup>38</sup> y existe evidencia de que metaanálisis de pocos estudios pueden establecer conclusiones válidas<sup>39</sup>, lo que subraya el valor del presente trabajo, especialmente en el contexto de gran variabilidad de prevalencias en los estudios existentes que hace que su interpretación, sin un análisis cuantitativo, sea meramente especulativa. Adicionalmente, hemos advertido una elevada heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios incluidos lo que podría comprometer la pertinencia de combinar dichos resultados mediante técnicas meta-analíticas. No obstante, como destaca Cuijppers (2016), integrar los resultados de múltiples estudios en un metaanálisis tiene varias ventajas: dado que se combinan los estudios individuales, el poder estadístico para detectar (la ausencia de) efectos es mayor que en el caso de los estudios individuales. Esto permite realizar una estimación

más precisa y exacta del verdadero efecto. Dado que los estudios que se incluyen en un metaanálisis se examinan sistemáticamente, también es posible explorar las incoherencias entre los estudios y examinar si los efectos difieren entre subgrupos específicos de estudios<sup>40</sup>.

## Conclusiones

La prevalencia de síntomas GI en niños y adolescentes con TEA en el presente metaanálisis osciló entre el 0 y el 69%, con una prevalencia general estimada en un 33% (IC del 95%: 13-57%), cifra que no se vio afectada de forma significativa por la edad media al inicio del estudio, el sexo o el continente, pero resultó ser significativamente mayor al analizar exclusivamente los estudios que emplearon la versión pediátrica del cuestionario ROMA III.

No obstante, la heterogeneidad significativa entre los estudios revelada por la Q de Hedges obliga a interpretar las conclusiones del estudio con cautela.

Para minimizar estas limitaciones metodológicas en el futuro, recomendamos el uso de cuestionarios validados para el diagnóstico de trastornos GI funcionales en esta población, concretamente, los criterios ROMA IV, herramienta aceptada para el diagnóstico y la cuantificación de síntomas GI funcionales por las principales sociedades de Pediatría.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.05.011>.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Gondalia SV, Palombo EA, Knowles SR, Cox SB, Meyer D, Austin DW. Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Res.* 2012;5:419–27, <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1253>.
- Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS. Gastrointestinal dysfunction in autism. *Autism Res.* 2012;5:101–8, <http://dx.doi.org/10.1002/aur.237>.
- Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: Developing a research agenda. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl 2:S160–8, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0900N>.
- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:22, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>.
- Azouz HG, Zakaria NHE, Khalil AF, Naguib SM, Khalil M. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. *Gastroenterol Rev Gastroenterol.* 2021;16:352–7, <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2021.111420>.
- Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:1520–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-011-1379-6>.
- Lasheras I, Seral P, Latorre E, Barroso E, Gracia-García P, Santabárbara J. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders. *Asian J Psychiatr.* 2020;47:101874, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101874>.
- Lefter R, Ciobica A, Timofte D, Stanciu C, Trifan A. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Med.* 2020;56:11, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56010011>.
- Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: Links and risks—a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther.* 2015;6:153–66, <http://dx.doi.org/10.2147/PHMT.S85717>.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133:872–83, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3995>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:7, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: Prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can.* 1998;19:170–6.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 1986;7:177–88, [http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
- Lin L, Xu C. Arcsine-based transformations for meta-analysis of proportions: Pros, cons, and alternatives. *Heal Sci Rep.* 2020;3:e178, <http://dx.doi.org/10.1002/hsr2.178>.
- Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth methods.* 2019;10:83–98, <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1316>.
- Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert D. Doing meta-analysis with R: A hands-on guide. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2021, <http://dx.doi.org/10.1201/9781003107347>.
- Von Hippel PT. The heterogeneity statistic I(2) can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:35, <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-015-0024-z>.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–60, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629–34, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- Rosenberg MSS. The file-drawer problem revisited: A general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution.* 2005;59:464–8.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
- Furuya-Kanamori L, Barendregt JJ, Doi SAR. A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. *Int J Evid Based Healthc.* 2018;16:195–203, <http://dx.doi.org/10.1097/XEB.0000000000000141>.



24. Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, Tian X, Zhang Y, Zhu W, et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the simons simplex collection. *PLoS One*. 2015;10:1–19, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137725>.
25. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci*. 2015;18:177–85, <http://dx.doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000110>.
26. Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, DiGiuseppi C, Moody E, Thomas K, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018;11:185–93, <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1896>.
27. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015;104:e500–5, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13108>.
28. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *World J Pediatr*. 2016;12:436–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>.
29. Ghodsi R, Kheirouri S. Positive association between plasma levels of advanced glycation and precursor of lipoxidation end products with gastrointestinal problems in children with autism. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15:184–90, <http://dx.doi.org/10.2174/1573396315666190628141333>.
30. Mouridsen SE, Isager T, Rich B. Diseases of the gastrointestinal tract in individuals diagnosed as children with atypical autism: A Danish register study based on hospital diagnoses. *Autism*. 2013;17:55–63, <http://dx.doi.org/10.1177/1362361312455110>.
31. Jendraszak M, Gałęcka M, Kotwicka M, Regdos A, Pazgrat-Patan M, Andrusiewicz M. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep*. 2021;11:24274, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-03794-8>.
32. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126982, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126982>.
33. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.012>.
34. Juste Ruiz M, Valverde Fernández J, Román Riechmann E. Trastornos funcionales del niño mayor. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2023;1:87–98.
35. Hyams JS, di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016;150:1456–68, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
36. 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, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030792>.
37. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gagini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: A randomized controlled trial. *Front Psychiatry*. 2020;11:550593, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.550593>.
38. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11:49–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.02.005>.
39. Goh JX, Hall JA, Rosenthal R. Mini meta-analysis of your own studies: Some arguments on why and a primer on how. *Soc Personal Psychol Compass*. 2016;10:535–49, <http://dx.doi.org/10.1111/spc3.12267>.
40. Cuijpers P. *Meta-analyses in mental health research: A practical guide*. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam; 2016.