

**Curcumina en niños con
trastorno del espectro autista:
inflamación sistémica, regulación
sensorial y trastornos de la
interacción intestino-cerebro.
Ensayo clínico aleatorizado,
doble ciego y controlado con
placebo (CURATEA)**

**Curcumin in children with autism
spectrum disorder: systemic
inflammation, sensory regulation,
and gut-brain interaction
disorders. A randomized, double-
blind, placebo-controlled clinical
trial (CURATEA)**

10.20960/nh.06516

04/15/2026

OR 6516

Curcumina en niños con trastorno del espectro autista: inflamación sistémica, regulación sensorial y trastornos de la interacción intestino-cerebro. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CURATEA)

Curcumin in children with autism spectrum disorder: systemic inflammation, sensory regulation, and gut-brain interaction disorders. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (CURATEA)

Juan José Vergara Serpa^{1,2}, Sandra Sumalla Cano^{3,4,5}

¹SINAPSIS Centro de Investigación en Neurociencias y Medicina Funcional SAS. Montelíbano, Colombia. ²Universidad Internacional Iberoamericana. Campeche, México. ³Grupo de Investigación de Alimentación, Bioquímica Nutricional y Salud. Universidad Europea del Atlántico. Santander. ⁴Facultad de Ciencias de la Salud. Universidade do Cuanza. Cuito, Bié. Angola. ⁵Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de La Romana. La Romana, República Dominicana

Recibido: 17/12/2025

Aceptado: 28/02/2026

Correspondencia: Juan José Vergara Serpa. SINAPSIS Centro de Investigación en Neurociencias y Medicina Funcional SAS. Carrera 10, 15-17. Barrio Tierra Grata, Montelíbano. Córdoba, Colombia
e-mail: sinapsis.uneurociencias@gmail.com

Financiación: el estudio fue financiado con recursos propios del SINAPSIS Centro de Investigación en Neurociencias y Medicina Funcional SAS. No se recibió financiación de agencias gubernamentales, comerciales ni privadas.

Contribución de los autores: Juan José Vergara Serpa (JJVS), concepción y diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del contenido intelectual, así como aprobación de la versión final; y Sandra Sumalla Cano (SSC), contribución al diseño del estudio, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial: los autores declaran que herramientas de apoyo editorial no influyeron en el análisis, la interpretación de los datos ni las conclusiones científicas del manuscrito. La responsabilidad total del contenido recae en los autores.

RESUMEN

Introducción: la neuroinflamación crónica de bajo grado y la disfunción del eje intestino-cerebro constituyen mecanismos centrales en la fisiopatología del trastorno del espectro autista (TEA). La curcumina, un polifenol derivado de *Curcuma longa*, presenta propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroinmunomoduladoras que podrían tener un impacto terapéutico en esta población.

Objetivos: evaluar los efectos de la suplementación con curcumina sobre la inflamación sistémica, la regulación del procesamiento sensorial y los trastornos de la interacción intestino-cerebro en niños con TEA.

Métodos: se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 60 niños con TEA durante ocho semanas.

Los participantes fueron asignados a recibir curcumina (3.000 mg/día) o placebo. Se evaluaron como variables principales la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la calprotectina fecal. Como variables secundarias, se analizaron el Índice General de Disfunción de la Regulación del Procesamiento Sensorial (IGDRPS) y los criterios Roma IV para trastornos de la interacción intestino-cerebro.

Resultados: el grupo tratado con curcumina presentó reducciones significativas en PCR-us (-83,8 %), VSG (-42,3 %) y calprotectina fecal (-73,7 %), junto con una mejoría del 49 % en el IGDRPS y resolución de los síntomas gastrointestinales en el 90 % de los casos ($p < 0,001$). No se registraron eventos adversos durante la intervención.

Conclusiones: la suplementación con curcumina atenúa la inflamación sistémica y entérica, mejora la regulación sensorial y reduce los trastornos funcionales gastrointestinales en niños con TEA, posicionándose como una alternativa coadyuvante segura, accesible y de bajo costo dentro de un abordaje integrativo.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista. Curcumina. Inflamación sistémica. Procesamiento sensorial. Calprotectina fecal. Eje intestino-cerebro.

ABSTRACT

Introduction: low-grade neuroinflammation and gut-brain axis dysfunction are key mechanisms involved in the pathophysiology of autism spectrum disorder (ASD). Curcumin, a polyphenol derived from *Curcuma longa*, exhibits anti-inflammatory, antioxidant, and neuroimmunomodulatory properties that may offer therapeutic benefits in this population.

Objectives: to evaluate the effects of curcumin supplementation on systemic inflammation, sensory processing regulation, and gut-brain interaction disorders in children with ASD.

Methods: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in 60 children with ASD over eight weeks. Participants received either curcumin (3,000 mg/day) or placebo. Primary outcomes included high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and fecal calprotectin. Secondary outcomes included the General Index of Sensory Processing Regulation Dysfunction (IGDRPS) and Rome IV criteria for gut-brain interaction disorders.

Results: the curcumin group showed significant reductions in hs-CRP (-83.8 %), ESR (-42.3 %), and fecal calprotectin (-73.7 %), along with a 49 % improvement in IGDRPS and complete resolution of gastrointestinal symptoms in 90 % of participants ($p < 0.001$). No adverse effects were observed.

Conclusions: curcumin supplementation reduces systemic and intestinal inflammation, improves sensory regulation, and alleviates functional gastrointestinal disorders in children with ASD, supporting its role as a safe, cost-effective adjunctive intervention within an integrative therapeutic approach.

Keywords: Autism spectrum disorder. Curcumin. Systemic inflammation. Sensory processing. Fecal calprotectin. Gut-brain axis.

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por alteraciones persistentes en la comunicación social, la flexibilidad conductual y el procesamiento sensorial, cuya etiología es multifactorial e involucra la interacción de factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos, ambientales y

nutricionales (1). En los últimos años, la evidencia ha señalado la neuroinflamación crónica de bajo grado como un componente central de su fisiopatología, asociada a activación microglial persistente, disfunción astrocitaria y elevación de citocinas proinflamatorias, lo que contribuye a la disrupción de la conectividad sináptica y de los circuitos neuronales implicados en la regulación conductual y emocional (2,3).

De forma paralela, el eje intestino-cerebro ha emergido como un modulador relevante del neurodesarrollo y del comportamiento. Los niños con TEA presentan con frecuencia trastornos de la interacción intestino-cerebro, como estreñimiento, dolor abdominal y diarrea funcional, acompañados de alteraciones en biomarcadores de inflamación intestinal, entre ellos la calprotectina fecal (4,5). El incremento de la permeabilidad intestinal facilita la translocación de lipopolisacáridos y metabolitos proinflamatorios hacia la circulación sistémica, amplificando la respuesta inmune periférica y favoreciendo la activación microglial a nivel central, lo que refuerza la hipótesis de una interacción bidireccional intestino-cerebro en el TEA (6,7).

Un tercer eje clínico relevante es la desregulación del procesamiento sensorial. Los trastornos de la regulación del procesamiento sensorial afectan la capacidad del sistema nervioso para modular adecuadamente los estímulos ambientales y se asocian con conductas de hiperreactividad o hiporreactividad que impactan la adaptación funcional y la socialización (8). Estudios recientes han demostrado correlaciones entre la severidad de estas alteraciones sensoriales y la presencia de marcadores inflamatorios periféricos, sugiriendo un vínculo neuroinmunológico entre inflamación sistémica y reactividad sensorial (9).

En este contexto, la curcumina, principal polifenol bioactivo de *Curcuma longa*, ha suscitado interés por su capacidad de modular múltiples vías inflamatorias y oxidativas relevantes en el TEA. Actúa

inhibiendo la activación de NF- κ B, COX-2 y el inflammasoma NLRP3, al tiempo que activa la vía Nrf2/HO-1, promoviendo la expresión de enzimas antioxidantes endógenas y ejerciendo efectos neuroinmunomoduladores (10,11). Evidencias experimentales han mostrado su potencial para regular la activación microglial, reducir la producción de citocinas proinflamatorias y favorecer la neuroplasticidad sináptica (12,13).

Adicionalmente, la curcumina ejerce efectos locales a nivel intestinal, incluidas la mejora de la integridad de la barrera epitelial, la modulación de la microbiota y la reducción de la inflamación entérica, mecanismos que podrían interrumpir el ciclo inflamatorio intestino-cerebro descrito en el TEA (14).

No obstante, persisten vacíos relevantes: los ensayos clínicos controlados en población pediátrica con TEA siguen siendo escasos, con heterogeneidad en dosis, formulaciones y desenlaces evaluados, y con limitada integración simultánea de biomarcadores de inflamación sistémica e intestinal junto con medidas funcionales de regulación sensorial y síntomas digestivos. Estas carencias dificultan la extrapolación a la práctica clínica y justifican la necesidad de estudios con diseño robusto y desenlaces multidimensionales. Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar, mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la eficacia de la suplementación con curcumina sobre la inflamación sistémica, la regulación del procesamiento sensorial y los trastornos de la interacción intestino-cerebro en niños con TEA, con el fin de aportar evidencia clínica que respalde su potencial uso como intervención coadyuvante dentro de un abordaje integrativo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con diseño paralelo y razón de asignación 1:1, orientado a evaluar los efectos de la suplementación oral con curcumina sobre la inflamación sistémica, la regulación del procesamiento sensorial y los trastornos de la interacción intestino-cerebro en niños con TEA.

El estudio tuvo una duración total de ocho semanas y se desarrolló conforme a los lineamientos de la Declaración CONSORT 2010 y las Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (15). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y se condujo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (2013) (16).

El ensayo fue registrado en ClinicalTrials.gov bajo el acrónimo CURATEA, con estatus activo al cierre del presente manuscrito (diciembre de 2025).

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó considerando como desenlace primario el cambio en la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) al final de la intervención. Se asumió una diferencia mínima clínicamente relevante entre grupos de 2,5 mg/l y una desviación estándar estimada de 3,0 mg/l, con contraste bilateral, un nivel de significación de $\alpha = 0,05$ y una potencia estadística del 80 %.

Bajo estos supuestos, se estimó un tamaño mínimo de 23 participantes por grupo. Con el fin de aumentar la robustez del análisis y prever posibles pérdidas durante el seguimiento, el tamaño muestral se amplió a 30 participantes por grupo, para un total de 60 sujetos incluidos en el ensayo.

El cálculo se realizó mediante la fórmula para comparación de medias entre dos grupos independientes: $n = 2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot SD^2 / \Delta^2$.

Participantes

Se reclutaron 60 niños (43 varones y 17 mujeres) con edades comprendidas entre 4 y 14 años (media \pm DE: 8,2 \pm 2,9 años), diagnosticados con TEA conforme a los criterios del DSM-5-TR (2022) (17).

Los criterios de inclusión fueron:

- Diagnóstico confirmado de TEA por especialista en neuropsicología infantil.
- Edad entre 4 y 14 años.
- Estado nutricional adecuado, definido por índice de masa corporal para la edad (IMC/edad) (*z-score* OMS 2007) en rango de normopeso (sin delgadez ni exceso ponderal) (18).

Los criterios de exclusión fueron:

- Uso de tratamiento antiinflamatorio, inmunomodulador o psicofarmacológico en las ocho semanas previas.
- Presencia de patología neurológica o gastrointestinal orgánica asociada.
- Hipersensibilidad conocida a *Curcuma longa*.

El reclutamiento se realizó en el SINAPSIS Centro de Investigación en Neurociencias y Medicina Funcional SAS entre mayo y septiembre de 2025.

Intervenciones

Los participantes fueron asignados a uno de dos grupos paralelos:

- Grupo curcumina ($n = 30$): recibió 3.000 mg/día de curcumina (95 % curcuminoides naturales) combinada con 5 mg de piperina, administrada en tres tomas diarias de 1.000 mg cada ocho horas.

- Grupo placebo ($n = 30$): recibió cápsulas idénticas en apariencia, peso y administración, elaboradas con almidón refinado de *Manihot esculenta*.

La duración de la intervención fue de ocho semanas para ambos grupos.

Variables de resultado

Se registraron como covariables: edad, sexo, nivel de escolaridad, calidad de la dieta y tiempo de exposición a terapias sensoriales y del lenguaje. El estado nutricional se evaluó mediante el IMC/edad expresado como *z-score* (IMC-z). Para los participantes < 5 años se utilizaron los WHO Child Growth Standards 2006 (0-5 años) y para los participantes ≥ 5 años, la WHO Growth Reference 2007 (5-19 años) (18,19).

La clasificación nutricional se realizó con los puntos de corte OMS basados en *z-score*: delgadez (IMC-z < -2 DE), delgadez severa (IMC-z < -3 DE), sobrepeso y obesidad según el estándar correspondiente (en 0-5 años, riesgo de sobrepeso/sobrepeso [IMC-z > +2 DE] y obesidad [IMC-z > +3 DE]; en 5-19 años, sobrepeso [IMC-z > +1 DE] y obesidad [IMC-z > +2 DE]) (18,19).

Esta metodología es consistente con las recomendaciones internacionales para evaluación nutricional pediátrica en investigación clínica.

Variables primarias:

- PCR-us, determinada por inmunoturbidimetría (mg/l).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG), mediante el método de Westergren (mm/h).
- Calprotectina fecal, cuantificada por técnica ELISA ($\mu\text{g/g}$ de heces).

Variables secundarias:

- Niveles de apoyo del TEA según criterios DSM-5-TR (17).

- Severidad global del TEA mediante la escala IDEA-R (20).
- Regulación del procesamiento sensorial mediante el Índice General de Disfunción de la Regulación del Procesamiento Sensorial (IGDRPS/SP-2) (21-23), calculado como el porcentaje de respuestas disfuncionales sobre el total de ítems.
- Trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), evaluados mediante la escala Roma IV pediátrica (24).
- Consistencia fecal mediante la escala de Bristol modificada (25).

Las evaluaciones se realizaron en dos momentos: semana 0 (preintervención) y semana 8 (postintervención).

Procedimiento y recogida de datos

Previo al inicio del tratamiento, se estableció una fase basal de diez días destinada a la adaptación dietaria y al control de variables confusoras. Durante todo el estudio, los cuidadores registraron diariamente la adherencia, la aparición de eventos adversos y los cambios clínicos en un diario estructurado revisado semanalmente por el equipo investigador.

Las muestras de sangre venosa y de materia fecal se obtuvieron en ayunas en ambos puntos de evaluación. Los análisis se realizaron en un laboratorio clínico certificado y habilitado por la Secretaría de Salud Departamental.

Aleatorización y ocultación de la asignación

La asignación aleatoria se realizó mediante bloques permutados de tamaño cuatro, generados por un investigador independiente no involucrado en la evaluación clínica. La secuencia de asignación se mantuvo oculta mediante sobres opacos, numerados de forma secuencial.

Enmascaramiento

El estudio se llevó a cabo bajo un diseño doble ciego. Los participantes, cuidadores, investigadores clínicos y analistas de datos desconocieron la asignación de los grupos durante todo el periodo de intervención. Las cápsulas de curcumina y placebo fueron indistinguibles en apariencia, olor y presentación.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS v.27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas, con la prueba de Levene.

Se aplicaron pruebas *t* de Student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos para comparaciones intergrupales, y pruebas de Wilcoxon para comparaciones intragrupo. Las variables categóricas se analizaron mediante Chi-cuadrado o prueba de McNemar, según correspondiera.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (IC 95 %). El análisis se efectuó bajo el principio de intención de tratar (ITT).

Consideraciones éticas

La confidencialidad de los participantes fue garantizada mediante la asignación de códigos alfanuméricos, evitando la identificación directa de los sujetos incluidos en el estudio. Todos los cuidadores legales otorgaron consentimiento informado por escrito previo a la inclusión de los participantes, tras recibir información clara y suficiente sobre los objetivos, procedimientos y posibles implicaciones de la investigación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del SINAPSIS Centro de Investigación en Neurociencias y Medicina Funcional SAS y se desarrolló en estricto cumplimiento de la normativa ética vigente. La

investigación se llevó a cabo conforme a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (2013), las Buenas Prácticas Clínicas de la OMS y la normativa nacional aplicable para investigación en salud en Colombia (Resolución 8430 del Ministerio de Salud, 1993).

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional antes del inicio del proceso de recolección de datos, garantizando el respeto por la dignidad, los derechos y el bienestar de los participantes.

Consentimiento informado

Todos los participantes fueron incluidos tras la obtención del consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales. Se respetaron los principios de confidencialidad y protección de datos personales, garantizando el anonimato de los participantes mediante la asignación de códigos alfanuméricos.

Registro del ensayo

El ensayo clínico fue registrado en ClinicalTrials.gov bajo el acrónimo CURATEA, con estatus activo al cierre del presente manuscrito (diciembre de 2025).

RESULTADOS

Características basales de la muestra

Se incluyeron 60 niños con diagnóstico de trastorno del espectro autista según criterios DSM-5-TR, quienes completaron las ocho semanas de intervención sin pérdidas de seguimiento. La adherencia media al tratamiento se definió como el porcentaje de dosis consumidas respecto a las dosis prescritas, calculado a partir del registro diario del cuidador y verificado en controles semanales. La adherencia media al tratamiento fue del 92 %. No se registraron eventos adversos durante el estudio.

La edad media de la muestra fue de $8,3 \pm 2,6$ años, con predominio del sexo masculino (75 %) y un IMC medio de $17,4 \pm 2,9$ kg/m². El IMC para la edad expresado como *z-score* OMS mostró una distribución comparable entre los grupos curcumina y placebo, sin diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio ($p > 0,05$). La mayoría de los participantes presentó un estado nutricional dentro del rango de normopeso, con presencia aislada de bajo peso y exceso ponderal en ambos grupos. La distribución basal del estado nutricional fue homogénea entre los grupos, descartando su influencia como factor de confusión en los desenlaces clínicos, sensoriales e inflamatorios evaluados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos curcumina y placebo en las variables sociodemográficas y clínicas ni en la severidad inicial del TEA ($p > 0,05$). Según los niveles de apoyo del DSM-5-TR, el 63 % de los participantes se clasificó en nivel 2 y el 37 %, en nivel 1 al inicio del estudio.

Biomarcadores inflamatorios

El grupo tratado con curcumina presentó reducciones significativas en todos los biomarcadores inflamatorios evaluados tras ocho semanas de intervención. La PCR-us disminuyó de $8,23 \pm 2,1$ a $1,33 \pm 0,8$ mg/l (-83,8 %; $p < 0,001$); la VSG, de $25,43 \pm 7,9$ a $14,67 \pm 6,1$ mm/h (-42,3 %; $p = 0,002$); y la calprotectina fecal, de $180,37 \pm 52,2$ a $47,47 \pm 21,4$ µg/g (-73,7 %; $p < 0,001$).

En el grupo placebo no se observaron cambios significativos en los biomarcadores inflamatorios entre las mediciones pre- y postintervención ($p > 0,05$).

Regulación del procesamiento sensorial

El IGDRPS mostró una reducción media del 49 % en el grupo curcumina ($0,61 \pm 0,14$ a $0,31 \pm 0,12$; $p < 0,001$). El grupo placebo no

presentó variaciones significativas (0,57 a 0,58; $p = 0,89$).

Los descensos del IGDRPS se observaron principalmente en los subdominios auditivo, táctil y vestibular. Se identificó una correlación positiva entre la reducción del IGDRPS y el descenso de la PCR-us ($r = 0,62$; $p < 0,01$), lo que sugiere una relación fisiopatológica entre inflamación sistémica y modulación sensorial.

Severidad clínica del trastorno del espectro autista

La escala IDEA-R mostró una disminución global del 22 % en el grupo curcumina al finalizar la intervención ($p < 0,01$). No se observaron cambios significativos en el grupo placebo.

Trastornos de la interacción intestino-cerebro

Según los criterios Roma IV, el 90 % de los participantes del grupo curcumina presentó resolución completa de los síntomas de trastornos de la interacción intestino-cerebro, frente al 10 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). La consistencia fecal evaluada mediante la escala de Bristol se normalizó en el 88 % de los casos tratados.

La reducción de la calprotectina fecal se correlacionó negativamente con la mejoría clínica gastrointestinal ($r = -0,57$; $p < 0,01$). No se registraron episodios de diarrea ni efectos adversos gastrointestinales asociados al tratamiento.

Seguridad

La suplementación con curcumina fue bien tolerada. No se detectaron alteraciones clínicamente relevantes en parámetros hematológicos ni bioquímicos, ni se registraron interrupciones del tratamiento por efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demuestran que la suplementación con curcumina durante ocho semanas produjo una reducción significativa de la inflamación sistémica e intestinal, acompañada de una mejoría clínicamente relevante en la regulación sensorial y en los TIIC en niños con TEA. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la inflamación de bajo grado y la disfunción del eje intestino-cerebro constituyen mecanismos fisiopatológicos centrales en el TEA susceptibles de modulación mediante intervenciones nutraceuticas dirigidas (26).

La disminución observada en PCR-us, VSG y calprotectina fecal confirma el efecto antiinflamatorio sistémico y entérico de la curcumina, en concordancia con estudios experimentales que describen su capacidad para inhibir NF- κ B, el inflamasoma NLRP3 (27) y la producción de citocinas proinflamatorias, así como para activar la vía antioxidante Nrf2/HO-1 (28). Desde el punto de vista clínico, la reducción de la calprotectina fecal adquiere especial relevancia, dado que la inflamación intestinal subclínica y el aumento de la permeabilidad intestinal se han asociado con mayor severidad conductual y sintomatología gastrointestinal en niños con TEA. La concordancia entre la reducción de la inflamación entérica y la mejoría de los síntomas digestivos observada en este estudio refuerza la plausibilidad de un efecto terapéutico mediado por la modulación del eje intestino-cerebro (5,29,30).

Un hallazgo de particular interés es la mejoría significativa en la regulación del procesamiento sensorial, evidenciada por la reducción del IGDRPS y su correlación con el descenso de la PCR-us. Esta asociación sugiere la existencia de un vínculo funcional entre inflamación periférica y reactividad sensorial, respaldado por evidencias que señalan a las citocinas proinflamatorias como moduladoras de la excitabilidad neuronal (31). La reducción de la

carga inflamatoria sistémica y del estrés oxidativo inducida por la curcumina podría favorecer una mayor estabilidad en la integración sensorial y en la autorregulación conductual, contribuyendo a la mejoría observada en los dominios auditivo, táctil y vestibular.

La mejoría en la severidad clínica global del TEA observada mediante la escala IDEA-R sugiere que la modulación inflamatoria puede impactar dominios funcionales más amplios. Estudios preclínicos han mostrado que la curcumina incrementa la expresión de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), modula la neurotransmisión serotoninérgica y ejerce efectos neuroprotectores sobre la microglía, lo que podría contribuir a la estabilización conductual y emocional (32,33). Aunque el presente estudio no incluyó biomarcadores neurotróficos ni medidas de neuroimagen funcional, la coherencia entre los cambios inflamatorios y la mejoría clínica observada sugiere una modulación neuroinmunológica integrada.

Desde la perspectiva gastrointestinal, la alta tasa de resolución de los TIIC refuerza el papel de la curcumina como modulador de la barrera intestinal y de la microbiota. Se ha demostrado que este polifenol mejora la integridad epitelial, regula la expresión de proteínas de las uniones estrechas y favorece un perfil microbiano antiinflamatorio (11,34,35). Estos mecanismos podrían interrumpir el ciclo inflamatorio intestino-cerebro descrito en el TEA, contribuyendo a la mejoría simultánea de los síntomas digestivos y sensoriales.

Un aspecto relevante desde el punto de vista clínico es la adecuada tolerabilidad de la intervención. La ausencia de efectos adversos y la alta adherencia observada respaldan un perfil de seguridad favorable de la curcumina en población pediátrica, en concordancia con la evidencia clínica disponible en niños (36,37). Este perfil la posiciona como una intervención coadyuvante potencialmente útil dentro de un abordaje integrativo del TEA, especialmente en contextos donde las

opciones farmacológicas presentan limitaciones de eficacia o tolerabilidad. La inclusión de piperina se fundamenta en evidencia de mejora de la biodisponibilidad de la curcumina (38).

Los resultados obtenidos sugieren que la población con TEA podría presentar una susceptibilidad particular a intervenciones antiinflamatorias dirigidas al eje intestino-cerebro. Diversos estudios han descrito alteraciones basales en la permeabilidad intestinal, la microbiota y la respuesta inmunitaria en esta población, lo que podría explicar la magnitud del efecto observado. En contraste, ensayos realizados en población pediátrica sin TEA con trastornos digestivos funcionales han mostrado resultados menos consistentes, lo que refuerza la hipótesis de un impacto diferencial de la modulación inflamatoria en el contexto del neurodesarrollo (29,30).

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones. El tamaño muestral moderado y la duración relativamente corta de la intervención limitan la extrapolación de los resultados a largo plazo. Asimismo, no se incluyeron biomarcadores de microbiota, estrés oxidativo ni evaluaciones de neuroimagen funcional, lo que habría permitido una caracterización mecanística más completa. Dado que la muestra incluyó exclusivamente participantes con estado nutricional adecuado, la extrapolación de los resultados a niños con TEA y malnutrición por exceso o por déficit, frecuente en esta población debido a selectividad alimentaria o trastorno de alimentación restrictivo/evitativo (ARFID), debe realizarse con cautela. Del mismo modo, no se efectuó una evaluación cuantitativa de la ingesta dietaria antes y después de la intervención, por lo que no puede descartarse completamente su influencia sobre la sintomatología gastrointestinal y la respuesta inflamatoria.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos del presente estudio aportan evidencia clínica relevante sobre el papel de la curcumina como modulador del eje intestino-cerebro y de la inflamación sistémica

en el TEA. La convergencia entre la reducción de biomarcadores inflamatorios y la mejoría clínica sensorial y gastrointestinal sugiere que la modulación nutricional de la inflamación podría constituir una estrategia terapéutica complementaria en el abordaje multidimensional del autismo.

Futuros estudios deberán incorporar muestras más amplias, seguimiento longitudinal y evaluaciones multimodales que incluyan microbiota, metabolómica, neuroimagen funcional y evaluación dietaria, con el fin de consolidar la evidencia traslacional y establecer protocolos clínicos estandarizados para la utilización de nutraceuticos neuroinmunomoduladores en población pediátrica con TEA.

CONCLUSIONES

La suplementación oral con curcumina (3.000 mg/día) durante ocho semanas se asoció con una reducción significativa de los biomarcadores de inflamación sistémica e intestinal en niños con TEA, acompañada de una mejoría en la regulación del procesamiento sensorial y en los TIIC.

La disminución de los marcadores inflamatorios periféricos, junto con la mejoría clínica sensorial y gastrointestinal observada, respalda la relevancia del eje intestino-cerebro y de la inflamación de bajo grado como posibles dianas terapéuticas integradoras en el TEA. En este contexto, la curcumina podría considerarse una intervención coadyuvante segura y accesible dentro de un abordaje nutricional integrativo.

Estos hallazgos proporcionan evidencia clínica preliminar, mecanísticamente plausible y clínicamente relevante sobre el potencial de la curcumina como modulador del eje intestino-cerebro y de la inflamación sistémica en el TEA, apoyando el papel de las intervenciones nutraceuticas neuroinmunomoduladoras dentro de un abordaje terapéutico integrativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xiong Y, Chen J, Li Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2023;17:1125428. DOI: 10.3389/fnins.2023.1125428
2. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(2):56. DOI: 10.3390/ph11020056
3. Rodríguez JI, Kern JK. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biol* 2011;7(2-4):205-13. DOI: 10.1017/S1740925X12000142
4. Li F, Zhang D, Xiao Q, et al. Leaky gut plays a critical role in the pathophysiology of autism in mice by activating the lipopolysaccharide-mediated TLR4-MyD88-NF- κ B signalling pathway. *Neurosci Bull* 2023;39(2):279-92.
5. Teskey G, Anagnostou E, Mankad D, Smile S, Roberts W, Brian J, et al. Intestinal permeability correlates with behavioural severity in very young children with ASD: a preliminary study. *J Neuroimmunol* 2021;357:577607. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577607
6. Hughes HK, Moreno RJ, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain Behav Immun* 2023;108:245-54. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.12.001
7. Młynarska E, Barszcz E, Budny E, Gajewska A, Kopec K, Wasiak J, et al. The gut-brain-microbiota connection and its role in autism spectrum disorder. *Nutrients* 2025;17(7):1135. DOI: 10.3390/nu17071135
8. Cotter M, Reisli S, Alves Francisco AA, Wakim K-M, Oakes L, Crosse MJ, et al. Neurophysiological measures of auditory sensory processing are associated with adaptive behavior in children with

autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* 2023;15:11. DOI: 10.1186/s11689-023-09480-2

9. Ferencová N, Kubíčková H, Starý T, Nevřiva P, Holeček J, Kovacova V, et al. Peripheral inflammatory markers in autism spectrum disorder and ADHD adolescents: a comparative study of cytokines and blood count parameters. *Int J Mol Sci* 2023;24(14):11710. DOI: 10.3390/ijms241411710

10. Yang J, Fu X, Liao X, Li Y. Nrf2 activators as dietary phytochemicals against oxidative stress, inflammation and mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review. *Front Psychiatry* 2020;11:561998. DOI: 10.3389/fpsy.2020.561998

11. Wang J, Ghosh SS, Ghosh S. Curcumin improves intestinal barrier function: modulation of intracellular signalling and organisation of tight junctions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017;312(4):C438-45. DOI: 10.1152/ajpcell.00235.2016

12. Zhou X, Ren M, Yang J, Pan H, Yu M, Ji F. Curcumin improves epithelial barrier integrity of Caco-2 monolayers by inhibiting endoplasmic reticulum stress and subsequent apoptosis. *Gastroenterol Res Pract* 2021;2021:5570796. DOI: 10.1155/2021/5570796

13. Shahcheraghi SH, Salemi F, Peirovi N, Ayatollahi J, Alam W, Khan H, et al. Nrf2 regulation by curcumin: molecular aspects for therapeutic prospects. *Molecules* 2021;27(1):167. DOI: 10.3390/molecules27010167

14. Lobo de Sá FD, Butkevych E, Nattramilanasu PK, Fromm A, Mousavi S, Moos V, et al. Curcumin mitigates immune-induced epithelial barrier dysfunction and tight junction disruption: in vitro studies. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4830. DOI: 10.3390/ijms20194830

15. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010;340:c332. DOI: 10.1136/bmj.c332

16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington (DC): American Psychiatric Publishing; 2022.
18. World Health Organization (WHO). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>
19. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-7. DOI: 10.2471/BLT.07.043497
20. Rivièrè A. IDEA: Inventario del Espectro Autista. Madrid: Fundec; 1997.
21. Dunn W. Sensory Profile 2: User's Manual. San Antonio (TX): Pearson; 2014.
22. Dunn W. The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and their families: a conceptual model. *Infants Young Child* 1997;9(4):23-35. DOI: 10.1097/00001163-199704000-00005
23. Brown T, Morrison IC, Stagnitti K. The convergent validity of two sensory processing measures used with school-age children: comparing the sensory profile and the sensory processing measure. *Phys Occup Ther Pediatr* 2010;30(3):217-30.
24. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders:

- child/adolescent. *Gastroenterology* 2016;150(6):1456-68.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
25. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9):920-4. DOI: 10.3109/00365529709011203
26. Rahim F, Toguzbaeva K, Qasim NH, Dzhusupov KO, Zhumagaliuly A, Khozhamkul R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review. *Front Nutr* 2023;10:1294089. DOI: 10.3389/fnut.2023.1294089
27. Garodia P, Hegde M, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin, inflammation, and neurological disorders. *Integr Med Res* 2023;12(4):100968. DOI: 10.1016/j.imr.2023.100968
28. Elsayed NN, Rabei MR, Elshaer MMA, El Nashar EM, Alghamdi MA, Al-Qahtani Z, et al. Suppression of neuronal apoptosis and glial activation with modulation of Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling by curcumin in streptozotocin-induced diabetic spinal cord central neuropathy. *Front Neuroanat* 2023;17:1094301. DOI: 10.3389/fnana.2023.1094301
29. Piras C, Mussap M, Noto A, De Giacomo A, Cristofori F, Spada M, et al. Alterations of the intestinal permeability are reflected by changes in the urine metabolome of young autistic children: preliminary results. *Metabolites* 2022;12(2):104. DOI: 10.3390/metabo12020104
30. Azouz HG, Zakaria NH, Khalil AF, Naguib SM, Khalil M. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. *Prz Gastroenterol* 2021;16(4):352-7.
31. Zipp F, Bittner S, Schafer DP. Cytokines as emerging regulators of central nervous system synapses. *Immunity* 2023;56(5):914-25. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.04.011
32. Zhang X, Li H, Zhu J, et al. Curcumin induces cortico-hippocampal neuronal reshaping and enhances learning and memory via BDNF/TrkB pathway in aged mice. *Neurobiol Learn Mem* 2022;199:107486.

33. Spanoudaki M, Venihaki M, Malliaraki N, Mavroudis I, Tzardi M, et al. Curcumin as a multifunctional spice ingredient against mental disorders: mechanisms, clinical evidence and formulation advances. *Life (Basel)* 2024;14(4):479.
34. Lamichhane G, Olawale F, Liu J, Lee D-Y, Lee S-J, Chaffin N, et al. Curcumin mitigates gut dysbiosis and enhances gut barrier function to alleviate metabolic dysfunction in obese, aged mice. *Biology (Basel)* 2024;13(12):955. DOI: 10.3390/biology13120955
35. Zhu J, He L. The modulatory effects of curcumin on the gut microbiota: a potential strategy for disease treatment and health promotion. *Microorganisms* 2024;12(4):642. DOI: 10.3390/microorganisms12040642
36. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W, et al. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):277-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318276977d
37. Heidari Z, Daei M, Boozari M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin supplementation in pediatric patients: a systematic review of current clinical evidence. *Phytother Res* 2022;36(4):1442-58. DOI: 10.1002/ptr.7350
38. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64(4):353-6. DOI: 10.1055/s-2006-957450

Tabla I. Estado nutricional basal según IMC-z OMS

| Categoría nutricional | Curcumina <i>n</i> (%) | Placebo <i>n</i> (%) | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Bajo peso | 6 (20 %) | 1 (3 %) | |
| Normopeso | 19 (63 %) | 23 (77 %) | |
| Sobrepeso | 3 (10 %) | 4 (13 %) | |
| Obesidad | 2 (7 %) | 2 (7 %) | |
| <i>p</i> (Fisher) | | | 0,41 |

IMC-z calculado según OMS 2007. IMC-z: índice de masa corporal/edad expresado como z-score; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Nutrición
Hospitalaria

Tabla II. Cambios en biomarcadores inflamatorios, regulación sensorial e indicadores clínicos tras la intervención con curcumina frente a placebo en niños con TEA

| Indicador | Curcumina pre (media ± DE) | Curcumina pos (media ± DE) | Placebo pre | Placebo pos | Cambio curcumina (%) | <i>p</i> intragrupo | <i>p</i> intergrupo |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| PCR-us (mg/l) | 8,23 ± 2,1 | 1,33 ± 0,8 | Sin cambios significativos | Sin cambios significativos | -83,8 % | < 0,001 | < 0,001 |
| VSG (mm/h) | 25,43 ± 7,9 | 14,67 ± 6,1 | Sin cambios significativos | Sin cambios significativos | -42,3 % | 0,002 | 0,002 |
| CF (µg/g) | 180,37 ± 52,2 | 47,47 ± 21,4 | Sin cambios significativos | Sin cambios significativos | -73,7 % | < 0,001 | < 0,001 |
| IGDRPS | 0,61 ± 0,14 | 0,31 ± 0,12 | 0,57 | 0,58 | -49 % | < 0,001 | < 0,001 |
| IDEA-R | — | — | — | — | -22 % | < 0,01 | < 0,01 |
| Resolución TIIC (Roma) | — | — | — | — | 90 % vs 10 % | < 0,001 | < 0,001 |

| | | | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|-----|---|---|
| IV) | | | | | | | |
| Eventos adversos | — | — | — | — | 0 % | — | — |

Valores expresados como media \pm desviación estándar. Las comparaciones intragrupo se realizaron mediante prueba *t* pareada o Wilcoxon según distribución. Las comparaciones intergrupo se realizaron mediante prueba *t* independiente o U de Mann-Whitney. PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; VSG: velocidad de sedimentación globular; CF: calprotectina fecal; IGDRPS: Índice General de Disfunción de la Regulación del Procesamiento Sensorial; TIIC: trastornos de la interacción intestino-cerebro; TEA: trastorno del espectro autista. $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Nutrición
Hospitalaria