



ABORDAJE DIETÉTICO TERAPÉUTICO DE NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Therapeutic Dietary Approach to Children with Autistic Spectrum Disorder

Franco Cristhofer Isla-Torres^{1,a}, Adán Carlos Daniel Guerrero-Medina^{1,a}, Sandro Luigui Gutiérrez-Toribio^{1,a}, Kerly Katterin Julián-Guevara^{1,a}, Kevyn Bryce León-Risco^{1,a}, Juan Jorge Huamán-Saavedra^{1,b}

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista (TEA) es una enfermedad neuropsiquiátrica, caracterizada por déficits en la comunicación social y la presencia de intereses restringidos y conductas repetitivas. La presente revisión tiene por objetivo abordar los diferentes nutrientes que pueden incluirse en la dieta de los pacientes con TEA con el fin de disminuir los diferentes signos y síntomas presentes en este trastorno. Se revisaron diferentes fuentes bibliográficas como PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Embase, y SciELO, empleando las palabras claves "Probióticos", "Vitamina B", "Vitamina C", "Gluten", "Omega 3" y "Trastorno del Espectro Autista". Se encontró que los probióticos y el gluten mejoran los síntomas gastrointestinales y, además, al igual que las vitaminas B6, B9, B12 y C, así como el omega 3, ayudan al mejoramiento de síntomas neuroconductuales, lenguaje y conducta social del niño con TEA.

Palabras clave: Probióticos; Vitamina B; Vitamina C; Ácidos Grasos Omega-3; Trastorno del Espectro Autista. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neuropsychiatric disease, characterized by deficits in social communication, presence of restricted interests and repetitive behaviors. This review aims to address the different nutrients that can be included in the diet of patients with ASD in order to reduce the different signs and symptoms present in this disorder. Different bibliographic sources were reviewed, such as PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Embase, and SciELO, using the keywords "Probiotics", "Vitamin B", "Vitamin C", "Gluten", "Omega-3" and "Autism Spectrum Disorder". It was found that probiotics and gluten improve gastrointestinal symptoms and, in addition, like vitamins B6, B9, B12 and C, as well as omega 3, help improve neurobehavioral symptoms, language and social behavior of children with ASD.

Keywords: Probiotics; Vitamin B; Vitamin C; Omega-3 Fatty Acids; Autism Spectrum Disorder. (Source: MESH-NLM)

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

^a Estudiante de Medicina.

^b Doctor en Medicina

Citar como: Isla-Torres FC, Guerrero-Medina ACD, Gutiérrez-Toribio SL, Julián-Guevara KK, León-Risco KB, Huamán-Saavedra JJ. Abordaje dietético terapéutico de niños con trastorno del espectro autista. Rev Fac Med Hum. 2022;22(4):865-877. doi:10.25176/RFMH.v22i4.4729



INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficits en la comunicación social y la presencia de intereses restringidos y conductas repetitivas. La Organización Mundial de la Salud estima la prevalencia internacional de TEA en 0,76%; lo cual representa el 16% de la población infantil mundial⁽¹⁾.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la prevalencia de TEA en los EE. UU. ha aumentado de 4.5 en 10,000 niños en 1966 a 1 de cada 110 en 2006 y 1 de cada 59 niños de 8 años en 2014, debido principalmente a una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico⁽²⁾. Según el Ministerio de Salud del Perú, hasta el año 2019, hay 15,625 personas con TEA registradas y de esta cifra el 90.6% corresponde a menores de 11 años⁽³⁾.

Las primeras señales de alerta para el TEA incluyen contacto visual deficiente, mala respuesta al nombre, falta de mostrar y compartir, no hacer gestos a los 12 meses y pérdida del lenguaje o de las habilidades sociales⁽¹⁾. La evaluación multidisciplinaria se rige por los Criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) para los trastornos del espectro autista, que informan tanto el diagnóstico como las intervenciones que pueden realizarse para el niño con TEA y la familia⁽⁴⁾.

Los síntomas gastrointestinales como alteraciones en los hábitos intestinales, dolor abdominal crónico, reflujo y vómitos, son frecuentes en niños con TEA. Es de destacar que los síntomas gastrointestinales no tratados pueden aumentar los problemas de conducta en los niños con TEA, pues están asociados a una mayor tasa de irritabilidad, ira, conductas agresivas y alteraciones del sueño⁽⁵⁾.

Las intervenciones principales para aliviar los síntomas del TEA implican estrategias psicosociales, como intervenciones educativas, terapias del habla, conductuales, del desarrollo y programas de formación de habilidades parentales, lográndose mejoras de la comunicación y los comportamientos sociales⁽²⁾. Estudios destacan que los complementos dietéticos y nutricionales ayudarían a aliviar los síntomas del TEA, así como mejorar la eficacia de las estrategias y terapias instauradas. Se ha destacado el rol de los probióticos en el restablecimiento del equilibrio de la microbiota intestinal, disminución de síntomas gastrointestinales,

y regulación del "eje intestino-cerebro" con una mejora en la conducta de niños con TEA⁽⁶⁾.

La importancia de las vitaminas B6, B9 y B12 radica en sus funciones cofactoras de los procesos de síntesis de neurotransmisores, síntesis y reparación de ADN y de la metilación a metionina, las cuales se encuentran alteradas en los pacientes con TEA⁽⁷⁾. La vitamina C previene la disregulación del cerebro reduciendo la inflamación cerebral, mejorando la neurotransmisión, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo mejorando los comportamientos sensoriomotores⁽⁸⁾.

En los niños con TEA se piensa que el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) es deficiente o anormal por lo que conlleva a una gran producción de citoquinas proinflamatorias, así como también un incremento del estrés oxidativo y la inestabilidad en la formación y acción de neurotransmisores⁽⁹⁾. Mientras que los regímenes de dieta sin gluten pueden mejorar de forma segura las manifestaciones y podría recomendarse para niños con TEA⁽¹⁰⁾.

En la presente revisión se explora más a fondo los efectos de una dieta enriquecida en nutrientes probióticos, vitamina B y C, omega 3 y bajas cantidades de gluten, sobre los signos y síntomas de niños con TEA, haciendo énfasis en el rol metabólico de cada uno de ellos y los hallazgos relevantes que los estudios realizados hasta ahora han demostrado.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

El presente trabajo es una revisión bibliográfica narrativa, en la cual se han analizado diversas publicaciones científicas con el fin de describir los efectos de un tratamiento dietético terapéutico en niños con TEA, cumpliendo así los objetivos ya descritos. Se realizó una búsqueda de artículos de revistas indexadas en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Embase, y SciELO.

Las palabras clave empleadas para realizar las búsquedas fueron: "Probióticos", "Vitamina B", "Vitamina C", "Omega 3", "Gluten", "Trastorno del Espectro Autista", tanto en castellano, portugués y en inglés. Los operadores booleanos utilizados fueron: "AND" y "OR".

Se consideraron artículos de hasta 5 años de antigüedad de haberse publicado, desde el año 2016 al 2021, exceptuando este límite para aquellos que contenían información de gran relevancia. Se incluyeron artículos escritos en idioma castellano, portugués e inglés.

PROBIÓTICOS

Varios estudios informaron sobre alteraciones de la composición de la microbiota intestinal en niños con TEA. Se ha revelado una mayor representación de miembros de la familia de Clostridiales y un aumento de las poblaciones de *Sutterella* y *Ruminococcus*. A consecuencia de la disbiosis intestinal ocurre una exposición sistémica a una cantidad excesiva de LPS (lipopolisacáridos) y otros factores bacterianos, que a través del "eje intestino-cerebro" alteran la función cerebral, provocando así los problemas conductuales evidenciados en niños con TEA⁽¹¹⁾.

Los probióticos son microorganismos vivos considerados beneficiosos para la salud humana, generalmente pertenecientes a taxones Gram positivos (es decir, géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), y recientemente definidos como "psicobióticos", ya que podrían ser una herramienta terapéutica para reestablecer el equilibrio del microbiota intestinal y promover mediante el "eje intestino-cerebro" una adecuada función cerebral⁽¹²⁾. El término "eje intestino-cerebro" hace referencia a una compleja red de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Esta red está involucrada en el neurodesarrollo, así como en una variedad de enfermedades neuropsiquiátricas, incluido el TEA⁽¹¹⁾.

Las señales provenientes del cerebro tienen como fin la regulación de la digestión, a través del sistema nervioso autónomo y de factores neuroendocrinos. Las señales que se originan en el intestino rumbo al cerebro,

consisten en mensajes neuronales transportados por aferencias vagales y espinales, citocinas que representan mensajes inmunes, hormonas intestinales, y factores microbianos que pueden llegar directamente al cerebro a través del torrente sanguíneo, pero que también pueden interactuar con las otras señales⁽¹³⁾. Según diversos estudios es evidente el desarrollo de una inflamación sistémica e intestinal en pacientes con TEA, es decir, alteraciones en los niveles de citocinas circulantes⁽¹²⁾.

Los LPS después de su absorción a través de la mucosa entérica, estimulan al sistema inmunológico intestinal para producir citocinas proinflamatorias, así como también sensibilizan y estimulan las aferencias vagales y espinales. Por otro lado, a través del torrente sanguíneo los LPS pueden llegar directamente al sistema nervioso central, donde se unen con los receptores TLR4 para inducir la producción de citocinas proinflamatorias, determinando así los procesos inflamatorios que alteran la función cerebral⁽¹³⁾.

Se ha demostrado en diversos experimentos que hay un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con TEA. Ello es el resultado de una disminuida expresión de proteínas formadoras de la barrera mucosa y baja expresión de proteínas que conforman los complejos de unión intercelular entre los enterocitos vecinos. Esto permite una mayor absorción de LPS, y por tanto una mayor alteración de la función cerebral⁽¹⁴⁾. (Tabla 1)

Tabla 1. Estudios del uso de probióticos en pacientes con TEA.

Autor(es)	Nº Pacientes	Procedimiento	Resultados
Liu, et al. 2019 (17)	n=80 7-15 años	<i>Lactobacillus plantarum</i> . 1 cápsula diaria por 1 mes.	Disminución de síntomas: ansiedad hiperactividad e impulsividad y actitud desafiante.
Kaluzna, et al. 2012 (68)	n=22 4-10 años	<i>Lactobacillus acidophilus</i> . 2 veces al día por 2 meses.	Disminución significativa del D-/L-arabinitol (DA/LA) en la orina.
Niu, et al. 2019 (16)	n=77	Polvo liofilizado, soluble en agua que contiene 6 cepas de bacterias.	Disminución de síntomas (83.8% de los casos).
Sanctuary A, et al. 2019 (69)	n=8 2-11 años	<i>Bifidobacterium longum</i> subsp Infantis. 1 vez al día por 12 semanas.	Mejora significativa en las puntuaciones de irritabilidad y estereotipia.
Shaaba N, et al. (2018) (70)	n=30 5-9 años	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> .	Disminución significativa de los síntomas.
Tomova, et al. 2015 (71)	n=9 2-9 años	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> . 3 veces al día por 4 meses.	Aumento de los niveles de TNF- α relacionado con un aumento de la gravedad del TEA.

West R, et al. 2013 (72)	n=33 3-16 años	Lactobacillus acidophilus, casei y delbrueckii. 3 veces al día por 21 días.	Mejora del comportamiento (puntuaciones ATEC y comentarios de los participantes)
Parracho, et al. 2010 (73)	n= 39 4-16 años	Lactobacillus plantarum	Niveles más bajos de Clostridium en las heces. Sin grandes diferencias de comportamiento.

ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist

Los probióticos pueden representar un tratamiento en trastornos en los que se ha informado disbiosis y aumento de la permeabilidad intestinal. Los probióticos pueden estabilizar la barrera mucosa aumentando la expresión de la mucina, su actividad antiproliferativa en especies de Clostridium, estimulando la inmunidad mucosa (IgA secretora) y sintetizando sustancias antioxidantes⁽¹¹⁾.

Pueden reducir la permeabilidad intestinal regulando al alza las proteínas que conforman las uniones estrechas entre enterocitos, el fortalecimiento de la barrera mucosa a través de una mayor producción de mucina y a través de sus efectos antiinflamatorios directos⁽¹⁵⁾.

El efecto de los probióticos para mejorar las conductas de pacientes con TEA, también se debe al alivio de los trastornos gastrointestinales. Los síntomas gastrointestinales notificados con mayor frecuencia en niños con TEA son alteraciones en los hábitos intestinales, dolor abdominal crónico, reflujo y vómitos. Es de destacar que los síntomas gastrointestinales no tratados pueden aumentar los problemas de conducta en los niños con TEA⁽¹¹⁾.

En un estudio hecho por Manman et al., treinta y siete niños con TEA fueron tratados con entrenamiento de análisis de comportamiento aplicado (ABA) de 4 semanas en combinación con probióticos. La dosis usada fue de 6 g por día (36 mil millones de UFC en total). Durante el estudio, a ambos grupos se les prohibió el uso de antibióticos, otros probióticos, prebióticos o cualquier otro tratamiento que pudiera alterar la microbiota intestinal. Pasado el mes de tratamiento los investigadores encontraron una disminución de los síntomas del TEA y una disminución de los síntomas gastrointestinales⁽¹⁶⁾.

Kaluzna-Czaplinska et al. Administraron un suplemento oral de Lactobacillus acidophilus dos veces al día durante 2 meses a un grupo de niños con TEA, encontrándose posterior a dicho lapso de tiempo con modificaciones metabólicas significativas y una mejora en la capacidad para cumplir órdenes y en la concentración⁽¹¹⁾.

Yen et al. encontraron una disminución de los síntomas del TEA, ansiedad, la hiperactividad e impulsividad, y la actitud desafiante tras 1 mes de tratamiento a base de Lactobacillus plantarum PS128, 3 × 1010 UFC en cápsulas. A los participantes se les permitió continuar con sus medicamentos y terapias regulares, con la excepción de los antibióticos, y se les pidió que se abstuvieran de consumir yogur o productos probióticos durante el período de estudio⁽¹⁷⁾.

Algunos estudios han informado síntomas gastrointestinales menores, como náuseas, heces blandas, flatulencia y alteraciones del gusto en sujetos que reciben probióticos⁽¹⁸⁾. Con respecto a la seguridad de la ingesta de probióticos los casos de infección por lactobacilos y bifidobacterias son extremadamente raros y se estima que representan entre el 0,05% y el 0,4%⁽¹⁹⁾.

Los lactobacilos y bifidobacterias probióticos existentes son adecuados para bebés y niños. Varios estudios han demostrado que los productos que contienen lactobacilos y bifidobacterias son bien tolerados en este grupo de edad⁽²⁰⁾.

VITAMINAS B6, B9 y B12

La vitamina B6 (piridoxina) es una vitamina soluble en agua que actúa como una coenzima⁽²¹⁾ importante en varias reacciones involucradas en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y aminoácidos.

Hay tres conformaciones inactivas de vitamina B6 (piridoxal, piridoxina, piridoxamina), que se convierten en su forma biológicamente activa, piridoxal 5'-fosfato (P5P). Se encontraron bajas concentraciones de P5P en niños autistas en combinación con una baja actividad de la enzima piridoxal quinasa que convierte el piridoxal en P5P⁽²²⁾.

La vitamina B6 participa también en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, el ácido aminobutírico, dopamina, noradrenalina y epinefrina⁽²³⁾. En los individuos con TEA se presenta

una síntesis bioquímica anormal de estos neurotransmisores, así como una deficiencia de minerales y vitaminas asociada a una función intestinal anormal y sistemas inmunes dañados.

La suplementación en dosis altas de vitamina B6 con magnesio se ha estudiado en muchos estudios doble ciego controlados por placebo, y casi todos reportaron mejoras en las manifestaciones conductuales⁽²⁴⁾, por ello, los estudios recomendaron el efecto beneficioso para los pacientes con TEA (Tabla 2).

Tabla 2. Participación de la Vitamina B6, B9 y B12 en pacientes con TEA.

Autor(es)	Nº Pacientes	Procedimiento	Resultados
Obara T, et al. 2018 (22)	n=17 8.8 años	Administración Vit B6.	Mejoría en el 17% de los casos.
Altun H, et al. 2018 (23)	n=105 3-12 años	Medición Vit B6, B9 y B12, análisis mediante ELISA.	Niveles significativamente bajos.
Khan F, et al. 2021 (24)	n=50	Ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado	Combinación Vit B6 y magnesio: mejora neuroconductual.
Rosignol et al. 2021 (25)	-	Revisión sistemática de 17 publicaciones.	Efectividad Vit B12: muy bien tolerada y segura.
Zhang Y, et al. 2016 (28)	n=64	Muestras post mórtem de la corteza cerebral frontal.	Niveles Vit B12 anormalmente más bajos.
Raghavan R, et al. 2017 (29)	n=1257	Estudio prospectivo	En concentraciones óptimas: mejoría de signos y síntomas.
Zhang Z, et al. 2018 (30)	n=401	Extracción ADN de células sanguíneas	Trastornos genéticos en el metabolismo de Vit B12 y B9 aumentan el riesgo de TEA.
Belardo et al. 2019 (31)	n=120 3-8 años	Recolección de orina y extracción de metabolitos.	Concentraciones reducidas de Vit B6, B9 y B12.

La vitamina B12 (cobalamina) existe en múltiples formas, incluidas la metilcobalamina y la adenosilcobalamina, cofactores de la metionina sintasa y la metilmalonil CoA mutasa, respectivamente⁽²⁵⁾. La forma metabólicamente activa de la vitamina B12, la metilcobalamina, es un cofactor esencial para la metilación dependiente de folato de la homocisteína a metionina por la metionina sintasa.

El TEA está asociado con una menor absorción de vitamina B12 que se ha atribuido a una ingesta dietética pobre en vitamina B12⁽²⁶⁾, disbiosis en el revestimiento del intestino que conduce a una malabsorción de B12, anticuerpos autoinmunes, neurotoxina e intoxicación por metales pesados⁽²⁷⁾ que hacen que las neuronas sean insensibles a dosis estándar de B12. Se requieren altas concentraciones de metilcobalamina para

regenerar las neuronas y la vaina de mielina de la médula espinal⁽²⁸⁾, que es necesaria para el alivio de los síntomas del TEA.

El ácido fólico, componente del complejo B, está involucrado en diferentes reacciones como la síntesis y reparación del ADN y en las vías de metilación, en particular, ayuda a prevenir que el feto desarrolle deformidades congénitas⁽²⁹⁾ importantes del cerebro o la columna, incluidos defectos del tubo neural. Se ha encontrado que los pacientes con TEA tienen deficiencia de ácido fólico en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este déficit puede explicarse por la acción de los anticuerpos circulantes en suero contra los receptores de folato. Los anticuerpos para folato se unen a los receptores de folato y bloquean la síntesis de ácido fólico⁽³⁰⁾, lo que inhibe el transporte de folato al LCR en pacientes autistas con síndrome de deficiencia de folato cerebral. Este mecanismo puede ser un factor común en la patogénesis del TEA.

Diversos estudios mostraron en sus resultados algunas vías alteradas debido al déficit de vitaminas B6, B9 y B12⁽³¹⁾, incluidas las vías de transmetilación y transulfuración de la metionina, lo que justifica la bien conocida hipometilación de proteínas y ADN observada en el TEA.

VITAMINA C

Los suplementos de vitamina C reduce la inflamación cerebral, mejorando los problemas de comportamiento patológico en personas con TEA⁽³²⁾. En paciente con TEA es común una disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo lo cual puede ser tratado con la vitamina C⁽³³⁾. En un estudio de tratamiento de vitaminas y minerales aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los niños con TEA tratados con vitamina C tuvieron reducciones significativas en el estrés oxidativo. Se sugirió que estos niveles aumentados de vitamina C eran beneficiosos para reducir significativamente el estrés oxidativo en estos pacientes⁽³⁴⁾.

La vitamina C reducida (dehidroascorbato, DHA) puede regenerar directamente la vitamina E después de convertirse en ascorbato, su forma oxidada. Los antioxidantes tiol como el glutatión pueden convertir el

ascorbato en DHA, que luego está disponible para regenerar nuevamente la vitamina E. Por lo tanto, la vitamina C es particularmente efectiva para reducir el daño oxidativo cuando se usa junto con la vitamina E. Cuando los sistemas de vitamina E, vitamina C y glutatión actúan sinérgicamente, las células tienen concentraciones bajas en estado estacionario de radicales de vitamina E y ascorbato, y se evita la pérdida o el consumo de vitaminas.

La vitamina C es un potente antioxidante que puede neutralizar y eliminar oxidantes, como moléculas altamente reactivas generadas en procesos metabólicos en el cerebro, pero también en otros órganos. Desempeña un papel vital en el crecimiento tisular, la síntesis de agentes vasoactivos, la regulación inmunitaria y muchas otras funciones metabólicas. La importancia biológica de esta vitamina en el cerebro está relacionada con el desarrollo de las neuronas, su maduración funcional y las respuestas antioxidantes. Cuando hay una deficiencia de vitamina C, las neuronas muestran una disminución del crecimiento y la actividad, así como una mayor susceptibilidad al daño oxidativo⁽³⁵⁾.

La vitamina C actúa como cofactor esencial de la prolina hidroxilasa implicada en la síntesis de colágeno. La mayoría de los órganos se ven afectados por su presencia o ausencia, y su deficiencia generalmente conduce a pelos distróficos o en tirabuzón, hiperplasia gingival y paredes de los vasos sanguíneos debilitadas. Como consecuencia del debilitamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, las personas con deficiencia de vitamina C suelen presentar hemorragias en la piel, las articulaciones y otros órganos⁽³⁶⁾.

En un estudio de 182 tratados con vitamina C también mejoró la salud en pacientes con TEA, como el estreñimiento en un 12% de los casos, problemas del corazón (27%)⁽³⁷⁾. Cuando se suplementa a los niños con TEA durante 30 semanas, se pudo observar una mejora significativa en los comportamientos sensoriomotores por sus efectos dopaminérgico de esta vitamina^(33,38). (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios del rol de la vitamina C en el desarrollo de signos y síntomas en pacientes con TEA.

Autor(es)	Nº Pacientes	Procedimiento	Resultados
Núñez, et al. 2020 (32)	-	Nutrición en relación con etiología y sintomatología.	Mejora problemas de comportamiento.
Pangrazzi, et al. 2020 (33)	-	Resumen de estudios que utilizan antioxidantes en sus intervenciones para el TEA.	Suplemento Vit C mejoró los comportamientos sensoriomotores
Karhu, et al. 2021 (34)	-	Resumen de estudios sobre suplementos dietéticos (vitaminas A, C, B6 y B12; magnesio y folato).	Vit C redujo significativamente el estrés oxidativo.
Pangrazzi, et al. 2020 (35)	-	Estudios sobre deficiencias en la red de antioxidantes a base de vitaminas.	Glutación, Vit C y NAC: mejora de comportamiento.
Raffe, et al. 2019 (36)	n=1	Reporte de caso único.	Deficiencia de Vit C.
Adams, et al. 2021 (37)	n=1286	Encuesta Nacional sobre la eficacia del tratamiento centrado en los nutraceuticos.	Mejora de constipación, agresión, agitación, y problemas gastrointestinales.
Bjørklund et al. 2019 (38)	-	Eficiencia y seguridad en tratamientos vitamínicos.	Mejora de comportamiento sensoriomotor.

NAC: N-acetilcisteína

GLUTEN

Durante décadas las condiciones gastrointestinales se han considerado una parte importante de los pacientes autistas⁽³⁹⁾. Estos síntomas generalmente son: estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y reflujo, oscilando su prevalencia en niños con TEA de 23% hasta el 70%, ya que se correlaciona el grado de severidad del TEA con la aparición de los síntomas^(40,41).

El gluten es un conjunto proteico que se encuentra en los alimentos que provienen del trigo, avena, centeno, cebada entre otros alimentos⁽⁴²⁾. Está compuesto de dos clases principales de proteínas: gliadina (una prolamina) y glutenina (una glutelina) en un 90%, lípidos (8%) y carbohidratos (2%)⁽⁴³⁾. La digestión del gluten empieza mediante las enzimas elastasa gastrointestinal 3B (CEL3B), elastasa 2A (CEL2A) y las enzimas carboxipeptidasa A1 (CBPA1), capaces de digerir el gluten en el humano⁽⁴⁴⁾. Luego mediante diversos estudios se logró determinar que la permeabilidad intestinal aumentada por el gluten se debe a una proteína denominada zonulina la cual se va a encargar de abrir los poros de la pared intestinal.

Además, las pruebas en sujetos sanos de una dieta sin gluten sugieren que produce una reducción de la flora intestinal, el aumento de patógenos oportunistas y efectos inmunosupresores⁽⁴¹⁾. En pacientes con TEA, se logra evidenciar una disbiosis generada por el desequilibrio de las bacterias intestinales, es por ello que en el torrente sanguíneo se logran presentar toxinas que son liberadas por dichas bacterias, ocasionando la activación del TNF α que se encarga de producir citocinas proinflamatorias⁽⁴⁵⁾.

Los niños con TEA, en ocasiones, presentan síntomas digestivos y extradigestivos. Los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, pirosis, diarrea crónica, flatulencia, sialorrea, vómitos, regurgitaciones, pérdida de peso, rumiación, bruxismo, irritabilidad, disentería, estreñimiento, impactación fecal. En cuanto a los síntomas extradigestivos se pueden encontrar trastornos respiratorios, neurológicos y dermatológicos, como por ejemplo las infecciones de las vías respiratorias superiores, se puede observar eczemas, dermatitis atópica y prurito⁽⁴⁶⁾.



Se ha demostrado que los niños con TEA que consumían leche de vaca o alimentos que contienen gluten tienen niveles más altos de citocinas

proinflamatorias y un aumento de los síntomas ⁽⁴⁸⁾. (Tabla 4).

Tabla 4. Participación del gluten en la dieta de los pacientes con TEA.

Autor(es)	Nº Pacientes	Procedimiento	Resultados
Marí S, et al. 2016 (47)	n=105	Dieta sin gluten y sin caseína / dieta regular.	Dieta libre de gluten mejora calidad de ingesta de grasas.
Serrato S, et al. 2018 (74)	n=15 3-12 años	Dieta sin gluten y sin caseína con suplementación de omega-3 Duración: 8 semanas	Mejora del comportamiento.
Hernandez A, et al. 2017 (75)	n=26 3-12 años	Dieta sin gluten y sin caseína. Duración: 10 semanas	Disminución de síntomas gastrointestinales.
Gonzales D, et al. 2020 (76)	n=37	Dieta sin gluten y sin caseína / dieta regular. Duración 12 meses	Sin resultados significati os.
Ghalichi, et al. 2016 (77)	n=80	Entrevista de Diagnóstico de Autismo-Revisada (ADI-R). Cuestionario ROME III. Cuestionario GARS-2.	Dieta libre de gluten eficaz para controlar síntomas gastrointestinales y de comportamiento.
Hyman, et al. 2016 (78)	n=14 3-5 años	Dieta sin gluten y sin caseína Duración: 30 semanas	No proporciona evidencia para apoyar el uso.
Harris C,Card B. 2012 (79)	n=13 5 - 12 años	Dieta sin gluten y sin caseína	Se necesita investigación continua y bien controlada.

GARS: Gilliam Autism Rating Scale

Muchas personas con TEA presentan intolerancia ⁽⁴⁷⁾ o hipersensibilidad alimentaria a diferentes proteínas, por lo que se aconseja seguir en este caso una dieta sin gluten, ya que se ha visto una mejora de los problemas intestinales⁽⁴⁹⁾.

OMEGA-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son los ácidos grasos que se encuentran en el aceite de pescado. Estos ácidos reducen la síntesis de mediadores proinflamatorios actuando como inhibidores competitivos del omega 6. El papel importante de los ácidos grasos altamente insaturados omega 3 es reducir los niveles de triglicéridos en plasma asimismo optimizar las concentraciones del colesterol. Así mismo tienen propiedades antitrombóticas, antiarrítmicas y vasodilatadoras, lo cual protegen el sistema

cardiovascular por lo tanto reducen relevantemente la mortalidad cardiovascular⁽⁵⁰⁾. El EPA y DHA son de suma importancia para el desarrollo fetal, asimismo para las funciones neuronales, retinianas e inmunológicas⁽⁵¹⁾.

Se ha visto aumentado el interés por la acción de los ácidos grasos omega 3 en pacientes psiquiátricos y también en el tratamiento de diversas enfermedades mentales. La razón fundamental es su acción principal en realizar la modificación de la membrana sináptica. Entre las enfermedades psiquiátricas, una de ellas el TEA, se ha probado para su tratamiento los ácidos grasos omega-3 de cadena larga⁽⁵⁰⁾.

Algunas pruebas presentaron que el omega-3 puede mejorar el curso de las enfermedades inflamatorias crónicas, las cuales se relacionan con la fisiopatología del TEA⁽⁵¹⁾. En el 2017, a través de 3 Ensayos Clínicos



Aleatorizados (ECA), se informaron solo de un beneficio pequeño, pero no significativo del omega-3, concluyendo que no puede recomendarse como una alternativa para apoyar las terapias conductuales para los infantes con TEA. Para aclarar mucho más la función de los ácidos grasos omega-3 se necesita ECA grandes con alta calidad^(52,59).

Estudios del 2019 solo encontraron pequeñas mejoras significativas en la hiperactividad, letargo y estereotipias, pero ningún efecto significativo en el funcionamiento global o en las interacciones sociales⁽⁵³⁾.

Los dos trastornos del neurodesarrollo que tienen cada vez más prevalencia son el TEA y el TDAH (Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad). La alta ingesta de omega 6 y una menor ingesta en omega 3 se puede encontrar asociado con este aumento. Últimamente, se tiene niveles más bajos de DHA en niños con TEA, esto debido a que el DHA es muy importante en el último trimestre de gestación porque es crucial en el desarrollo neurológico óptimo. Esto quiere decir que el abastecimiento excelente de DHA mediante la dieta materna o lactancia materna puede elevar cierta protección neuronal en la descendencia, lo que indica que el DHA puede estar actuando como un factor de riesgo modificable para el TEA⁽⁵⁴⁾.

Un déficit de PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) omega 3 durante la gestación se acompaña con la depresión materna y el desarrollo neurológico del niño. Así mismo existe una mayor producción de IL6 en los tejidos cerebrales y una memoria espacial más pobre. Los estudios epidemiológicos indicaron que el consumo bajo o nada de mariscos que contengan PUFA omega 3, tienen descendientes con un rendimiento más deficiente de las medidas del neurodesarrollo⁽⁵⁶⁾.

Hay que destacar algo muy importante sobre los PUFA de la madre, estos representan la única fuente de PUFA de cadena larga omega 3 para el feto. Las recomendaciones establecidas por la Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria (ANSES), el Comité Científico Europeo de Alimentos (ESCF) y la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) para el desarrollo excelente es alrededor de 500

mg/día de EPA y DHA. En mujeres embarazadas puede fluctuar entre 200 y 1000 mg/día⁽⁵⁷⁾.

El consumo de omega 3 es muy importante en el tercer trimestre de gestación ya que es allí donde se incorporan a los tejidos retinianos y neuronales (afecta la cognición, el aprendizaje, el comportamiento y la reproducción), asimismo posterior al nacimiento, durante los siguientes 10 meses de vida⁽⁵⁸⁾. En el año 2016 las evidencias que se pudo obtener de tres ECA fueron insuficientes en ese momento para que se pueda determinar si los HUFA (ácidos grasos altamente insaturados) son beneficiosos para el TEA. En el primer ECA lo cual fue doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, se realizó en 13 niños entre edades de 5 a 17 años con TEA. La ingesta de 840 mg/día de EPA además también 700 mg/día con DHA, resultó mostrando mejoras luego de seis semanas en la hiperactividad y en los comportamientos estereotipados.

En el segundo ECA doble ciego controlado con placebo, no se obtuvieron resultados favorables en los síntomas centrales del TEA en un grupo de 48 niños con TEA durante seis meses con la suplementación de DHA 200 mg/día. Y finalmente en el tercer ECA no apoyó la hipótesis de que la suplementación con elevadas dosis de HUFA (1,5 g EPA Y DHA/día) en niños con TEA proporcione algún beneficio en la mejora de los síntomas centrales.

En un estudio de informe de caso se logró encontrar mejoras posteriores al tratamiento con EPA administrado una dosis de 1g/día por primera vez, luego ascendiendo a una dosis de 3g/día, todo ello durante un periodo de cuatro semanas. Finalmente, los resultados que se esperaban del seguimiento de ocho meses, fueron beneficiosos⁽⁵⁹⁾. En el 2021 se estudió sobre los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Los resultados de varios ECA presentaron la mejoría en algunos síntomas centrales del TEA como es la hiperactividad, el letargo y la estereotipia.

El primer ECA se trató a cincuenta y siete niños con TEA que presentan hiperactividad, durante seis semanas con la dosis de 1,3g/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en paralelo con placebo. Se encontraron varias mejoras en la estereotipia y letargo.

En el segundo ECA se trató a siete niños con TEA durante 4 meses con grandes dosis de AA (ácido araquidónico) y DHA, en paralelo con seis niños que recibían placebo, el resultado mostrado fue una mejora en el retraimiento social, la estereotipia y en la comunicación. En el tercer ECA con cuarenta y ocho niños no se consiguió los resultados deseados. En otro ECA descubrieron que los suplementos de AA, EPA y DHA, en un periodo de 21 días conllevaron a un mejor comportamiento en 20 niños de un total de 30 niños que presentan TEA, los autores concluyeron que la suplementación con PUFA podría desempeñar una función muy importante en la mejora de las características autistas asimismo

en su capacidad de concentración, contacto visual, habilidades motoras y desarrollo del lenguaje. Un quinto ECA con 68 niños con TEA con suplemento de PUFA, los autores descubrieron que durante el ensayo existe una mejora en la motivación social, además los pacientes que tuvieron niveles iniciales muy bajos de omega - 3/ - 6 lograron mostrar un mayor efecto. Finalmente, en el año 2021 una última investigación, los autores descubrieron los beneficios con el tratamiento de omega 3 que incluyeron el comportamiento estereotipado y la comunicación social, así mismo en la puntuación de la escala de Gilliam de evaluación del autismo (GARS) en paralelo con el grupo de control⁽⁵⁵⁾. (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios clínicos de la función del Omega-3 en pacientes con TEA.

Autor(es)	Nº Pacientes	Procedimiento	Resultados
Sheppard, et al. 2017 (60)	n=31 18-38 meses	Administración VO de omega-3, omega-6 y omega-9.	Mejora en lenguaje, gestos combinados y puntuación en escala BITSEA ASD.
Pallerada, et al. 2017 (61)	n=68 5-17 años	Administración VO de omega-3 y vitamina E como estabilizador.	Mejoría en motivación social e impresión clínica global.
Raine, et al. 2018 (62)	n=282 7-16 años	Administración VO de omega-3.	Disminución de agresividad y conducta antisocial.
Keim, et al. 2018 (63)	n=31 18 a 38 meses	Administración VO de omega -3-6-9 vs aceite de canola.	Según la escala de BITSEA: disminución de síntomas.
Mazahery, et al. 2017 (59)	n=117 2.5 a 8 años	Administración de vitamina D, omega-3 o ambos.	Mejora de la conciencia social y el funcionamiento comunicativo social.
Doaei, et al. 2021 (64)	n=54 5-15 años	Administración de omega-3 y placebo.	Mejora de comportamiento estereotipado y comunicación social.
Yui K, et al. 2012 (66)	n=13	Administración triglicéridos enriquecidos con ARA y placebo de aceite de oliva.	Efecto positivo en los pacientes de tratamiento y mejoría frente al aislamiento social.
Amminger G, et al. 2007 (67)	n=13 5-17 años	Administración de ácidos grasos omega-3.	Mejoras en la hiperactividad y en los comportamientos estereotipados.
Voigt R, et al. 2014 (64)	n=48	Administración de DHA o placebo	Según escala BASC: mejora en la comunicación funcional.

BITSEA: Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment
 ASD: Autism Spectrum Disorder
 BASC: Behavior Assessment System for Children

DISCUSIÓN

Se ha podido evidenciar los mecanismos metabólicos, así como estudios que avalan el efecto de los nutrientes estudiados en la mejora de los síntomas de niños con TEA. Los probióticos, por su acción para mejorar los síntomas de los niños con TEA y aliviar las alteraciones gastrointestinales, constituyen una buena alternativa de tratamiento.

Se ha demostrado además que los probióticos, al acompañar a las demás terapias instauradas, mejoran la eficacia de estas, logrando finalmente una mejor adherencia al tratamiento. Si bien es cierto se ha propuesto una vía metabólica involucrada en la alteración del "eje cerebro-intestino"⁽¹¹⁻¹⁸⁾, deberían hacerse investigaciones para comprender específicamente cómo se afectan ciertas regiones cerebrales causando las conductas asociadas a pacientes con TEA. Se sugiere que deben realizarse además más investigaciones con un mayor número de participantes para lograr una mejor valoración de la evidencia de los efectos.

Asimismo, debe resaltarse la importancia de las vitaminas B6, B9 y B12, ya que contribuyen con la mejora en la sintomatología de los pacientes con TEA principalmente en su desarrollo neuroconductual, debido a los importantes cambios en la mejora del lenguaje⁽²⁴⁻³¹⁾, resaltando además la sinergia que algunas de estas vitaminas poseen con otros nutrientes como el magnesio.

Los suplementos de vitamina C reducen la inflamación cerebral mejorando los problemas de comportamiento patológico en personas con TEA, al disminuir la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y por su acción dopaminérgica. Es importante mencionar que la vitamina C es particularmente efectiva para reducir el daño oxidativo, cuando se usa junto con la vitamina E⁽³⁴⁻³⁸⁾. Cuando hay una deficiencia de vitamina C, las neuronas muestran una disminución en su crecimiento

y actividad, mayor susceptibilidad al daño oxidativo, conduce al crecimiento de pelos distróficos o en tirabuzón, hiperplasia gingival y debilitamiento de las paredes de los vasos sanguíneos.

Se ha mostrado que la asociación entre la dieta sin gluten y sin caseína en pacientes con TEA promueve la mejora de los síntomas cognitivos, tracto gastrointestinal, permeabilidad intestinal e hipersensibilidad⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾. Asimismo, provoca una mejoría en el comportamiento social y comunicación. El tiempo de la ingesta de dietas sin gluten y/o caseína, de al menos 6 meses, es suficiente para observar sus efectos donde se muestra una mejoría en los síntomas.

La ingesta de omega 3 tiene como resultado, en los pacientes con TEA, un aumento de las palabras producidas y el uso de gestos combinados, así como una mejora en la motivación social, en la conciencia y funcionamiento comunicativo social⁽⁵³⁻⁵⁹⁾. Se lleva a cabo también un efecto positivo en el comportamiento estereotipado y en la hiperactividad.

CONCLUSIÓN

En los niños con TEA, la ingesta de probióticos podría mejorar el comportamiento y lograr una mayor adherencia a otros tratamientos. Incluir las vitaminas B6, B9 y B12 mejora tanto el comportamiento conductual, así como en el lenguaje. Los suplementos de vitamina C están involucrados con mejoras en los problemas de comportamiento. Una dieta bajo en gluten y/o caseína provoca un ligero cambio en los síntomas gastrointestinales, pero aún no hay evidencia científica suficiente para su uso. El consumo de omega 3 tiene efectos beneficiosos sobre los signos y síntomas como en el letargo, comportamiento estereotipado, hiperactividad, comunicación y motivación social.

Contribuciones de autoría: Los autores son los gestores del artículo.

Financiamiento: Autofinanciad .

Correspondencia: Franco Cristhofer Isla Torres.

Dirección: Urb. Manuel Arévalo Stage II Mz A 21 Lot 13, La Esperanza, Trujillo, Perú.

Teléfono: 981997704

Email: fisola@unitru.edu.pe

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 17 de mayo, 2022

Aprobado: 12 de julio, 2022



REFERENCIAS

- Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020; 9(1):55-65. DOI: 10.21037/tp.2019.09.09
- Liu Y, Liang M, Ella Y, Huang H, Peng W, Cheng Y, 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(4): 820. DOI: 10.3390/nu11040820
- MINSA. El 81% de personas tratadas por autismo en Perú son varones [Internet]. 2019 [citado 2021 Nov 15]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27103-el-81-de-personas-tratadas-por-autismo-en-peru-son-varones>
- Christensen D, Braun K, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino J, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2018; 65(13):1-23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6513a1
- Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry.* 2016; 16:183. DOI: 10.1186/s12888-016-0887-5
- Santocchi E, Guiducci L, Proserpi M, Calderoni S, Gaggini 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: 550 - 593. DOI: 10.3389/fpsy.2020.550593
- Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *J Nutr Biochem.* 2019; 70:38-46. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.04.004
- Núñez P. Nutrición y trastornos del espectro autista. Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia. 2020.
- Veselinović A, Petrović S, Žikić V, Subotić M, Jakovljević V, Jeremić N, et al. Neuroinflammation in Autism and Supplementation Based on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Narrative Review. *Medicina(Kaunas).* 2021; 57(9):893. DOI: 10.3390/medicina57090893
- El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis.* 2017; 32: 193S-194. DOI: 10.1007/s11011-017-0088-z
- Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, Cena H, Del Bianco T, Narzisi A, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):248-54. 48(3):248-54. DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.026
- Dinan T, Cryan J. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. *World Psychiatry.* 2020; 19(1):111-112. DOI: 10.1002/wps.20726.
- Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 195-219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9
- Srikantha P, Mohajeri H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): 2115. DOI: 10.3390/ijms20092115
- Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators of inflammation.* 2016; 2015: 628157. DOI: 10.1155/2015/628157
- 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. DOI: 10.3389/fneur.2019.01084
- Muhle R, Reed H, Stratigos K, Veenstra J. The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder: A review. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75(5):514-523. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4685
- Doron S, Snyderman D. Risk and Safety of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 2016; 60(2):129-134. DOI: 10.1093/cid/civ085
- Borriello S, Hammes W, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeier J, Vaara M, et al. Safety of Probiotics That Contain *Lactobacilli* or *Bifidobacteria*. *Clinical Infectious Diseases.* 2003; 36(6): 775-780. DOI: 10.1086/368080
- Liu D, Zeng L, Yan Z. The mechanisms and safety of probiotics against toxigenic *clostridium difficile*. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020; 18(10): 967-975. DOI: 10.1080/14787210.2020.1778464
- Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism?. *Medical Hypotheses.* 2018; 115:103-106. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.007
- Obara T, Ishikuro M, Tamiya G, Ueki M, Yamanaka C, Mizuno S, et al. Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. *ScientificReports.* 2018; 8:14840. DOI:10.1038/s41598-018-33110-w
- Altun H, Kurutas E, Sahin N, Güngör O, Fındıklı E. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018; 16(4): 383-390. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.4.383
- Khan F, Rahman M, Akhter S, Momen A, Raihan S. Vitamin B6 and Magnesium on Neurobehavioral Status of Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. 2021; 32(1):12-18. DOI: 10.3329/bjm.v32i1.51089.
- Rossignol D, Frye R. The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021; 11:784. DOI:10.3390/jpm11080784
- Madra M, Ringel R, Margolis K. Gastrointestinal Issues and autism spectrum disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020; 29(3):501-513. DOI: 10.1016/j.chc.2020.02.005
- Bjorklund G, Waly M, Al-Farsi Y, Saad K, Dadar M, Rahman M, et al. The Role of Vitamins in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know?. *J Mol Neurosci.* 2019; 67, 373-387. DOI:10.1007/s12031-018-1237-5
- Zhang Y, Hodgson N, Trivedi M, Abdolmaleky H, Fournier M, Cuenod M, et al. Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. *Autism and Schizophrenia.* *PLoS ONE.* 2016; 11(1): e0146797. DOI: 10.1371/journal.pone.0146797
- Raghavan R, Riley A, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017; (32)1:100-111. DOI:10.1111/ppe.12414.
- Zhang Z, Yu L, Li S, Liu J. Association Study of Polymorphisms in Genes Relevant to Vitamin B12 and Folate Metabolism with Childhood Autism Spectrum Disorder in a Han Chinese Population. *Med Sci Monit.* 2018; 24:370-376. DOI: 10.12659/MSM.905567
- Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *J Nutr Biochem.* 2019; 70:38-46. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.04.004
- Núñez P. Nutrición y trastornos del espectro autista. Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia. 2020
- Pangrazzi L, Balasco L, Bozzi Y. Oxidative Stress and Immune System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 May 6;21(9):3293. DOI: 10.3390/ijms21093293
- Karhu E, Zukerman R, Eshraghi R, Mittal J, Deth R, Castejon A et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev.* 2020 Jul 1;78(7):515-531. DOI: 10.1093/nutrit/nuz092
- Pangrazzi L, Balasco L, Bozzi Y. Natural Antioxidants: A Novel Therapeutic Approach to Autism Spectrum Disorders? *Antioxidants (Basel).* 2020 Nov 26;9(12):1186. DOI: 10.3390/antiox9121186
- Rafee Y, Burrell K, Cederna-Meko C. Lessons in early identification and treatment from a case of disabling vitamin C deficiency in a child with autism spectrum disorder. *Int J Psychiatry Med.* 2019 Jan;54(1):64-73. DOI: 10.1177/0091217418791443
- Adams J, Bhargava A, Coleman D, Frye R, Rossignol D. Ratings of the Effectiveness of Nutraceuticals for Autism Spectrum Disorders: Results of a National Survey. *J Pers Med.* 2021 Aug 31;11(9):878. DOI: 10.3390/jpm11090878
- Bjorklund G, Waly M, Al-Farsi Y, Saad K, Dadar M, Rahman M et al. The Role of Vitamins in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know? *J Mol Neurosci.* 2019 Mar;67(3):373-387. DOI: 10.1007/s12031-018-1237-5
- Loyacono N, Sanz M, Gerbi M, Martinez L. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3): 271-277. DOI:10.5546/aap.2020.eng.e271
- Baspinar B, Yardimci H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? *Eurasian J Med.* 2020; 52(3):292-7. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19230
- Ristori M, Quagliariello A, Reddel S, Ianigo G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients.* 2019;11(11). DOI: 10.3390/nu11112812
- Wang Y, Lebwohl B, Mehta R, Cao Y, Green P, Grodstein F, et al. Long-term Intake of Gluten and Cognitive Function Among US Women. *JAMA.* 2021; 4(5): e2113020. DOI:10.1001/jama.network.open.2021.13020
- Biesiekierski J. What is gluten?. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2017; 32 (1): 78-81. DOI: 10.1111/jgh.13703
- Shewry P. What Is Gluten-Why Is It Special?. *Frontiers in nutrition.* 2019; 6(101). DOI: 10.3389/fnut.2019.01011
- Niland B, Cash B. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology.* 2018; 14(2): 82-91.
- Cejudo C, Losada A. Influencia de la nutrición biológica en niños con Trastorno del Espectro Autista residentes del Partido de San Miguel en la Provincia de Buenos Aires. *Revista Neuronum.* 2020; 7(1): 278-295.
- Marí S, Llopis A, Zazpe I, Marí A, Suárez M. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(2):673-84. DOI:10.1007/s10803-015-2582-7
- Hartman R, Patel D. Dietary Approaches to the Management of Autism Spectrum Disorders. En: *Essa MM, Qoronfle MW, editores. Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. Advances in Neurobiology.* 2020; 24:547-71. DOI: 10.1007/978-3-030-30402-7_19.
- Rodríguez L. Dieta sin gluten en autismo [Tesis doctoral] Valladolid: Universidad de Valladolid; 2021. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48209/TFG-M-N2386.pdf?sequence=1>





50. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: A review of literature data. *J Clin Med*. 2016;5(8):67. DOI: 10.3390/jcm5080067.
51. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2608. DOI: 10.3390/ijms18122608.
52. Cheng Y, Tseng P, Chen Y, Stubbs B, Yang W, Chen T, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2531–43. DOI: 10.2147/NDT.S147305
53. Nasir M, Bloch M. Trim the fat: the role of omega-3 fatty acids in psychopharmacology. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9. DOI: 10.1177/2045125319869791
54. Martins B, Bandarra N, Figueiredo M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/ hyperactivity Disorder - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(9):1431–46. DOI: 10.1080/10408398.2019.1573800
55. Veselinović A, Petrović S, Žikić V, Subotić M, Jakovljević V, Jeremić N, et al. Neuroinflammation in autism and supplementation based on omega-3 polyunsaturated fatty acids: A narrative review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):893. DOI: 10.3390/medicina57090893
56. Chang J, Su K. Nutritional neuroscience as mainstream of psychiatry: The evidence-based treatment guidelines for using omega-3 fatty acids as a new treatment for psychiatric disorders in children and adolescents. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(4):469–83. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.4.469
57. Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M, Layé S. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders. *Nutrients*. 2021;13(4):1185. DOI: 10.3390/nu13041185
58. DiNicolantonio J, O'Keefe J. The importance of marine omega-3s for brain development and the prevention and treatment of behavior, mood, and other brain disorders. *Nutrients*. 2020;12(8):2333. DOI: 10.3390/nu12082333
59. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, Kruger M, Conlon C, Beck K, et al. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*. 2017;9(2):155. DOI: 10.3390/nu9020155
60. Sheppard K, Boone K, Gracious B, Klebano fM, Rogers L, Rausch J, et al. Efecto de la suplementación con omega-3 y 6 sobre el lenguaje en niños prematuros que presentan síntomas del trastorno del espectro autista. *J. Autismo Dev. Desorden*. 2017; 47 :3358–3369. DOI: 10.1007/s10803-017-3249-3
61. Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, et al. Ensayo aleatorizado de omega-3 para trastornos del espectro autista: Efecto sobre la composición y el comportamiento de la membrana celular. *EUR. Neuropsicofarmacol*. 2017; 27 :1319–1330. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.426
62. Raine A, Ang R, Choy O, Hibbeln J, Ho R, Lim C, et al. Omega-3 (w-3) e intervenciones de habilidades sociales para reacciones Agresión y problemas de comportamiento de externalización infantil: un ensayo factorial aleatorizado, estratificado, doble ciego, controlado con placebo. *psicol. Medicina*. 2019; 49 :335–344. DOI: 10.1017/S0033291718000983
63. Keim S, Gracious B, Boone K, Klebano fM, Rogers L, Rausch J, et al. Ω -3 and w-6 fatty acid supplementation may reduce autism symptoms based on parent report in preterm toddlers. *J Nutr*. 2018;148(2):227–35. DOI: 10.1093/jn/nxx047
64. Voigt R, Mellon M, Katusic S, Weaver A, Matern D, Mellon B, et al. Suplementación dietética de ácido docosahexaenoico en niños con autismo. *J. Gastroenterol pediátrico. Nutr*. 2014; 58:715–722. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000260
65. Doaei S, Bourbour F, Teymouri Z, Jafari F, Kalantari N, Abbas N, et al. El efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en los trastornos sociales y conductuales de los niños con autismo: un ensayo clínico aleatorizado. *Endocrinol pediátrico. Diabetes Metab*. 2021; 27 :12–18. DOI: 10.5114/pedm.2020.101806
66. Yui K, Koshiba M, Nakamura S, Kobayashi Y. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):200–6. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182485791
67. Amminger G, Berger G, Schäfer M, Klier C, Friedrich M, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):551–3. DOI: 10.1007/s10803-010-1078-8
68. Kałużna J, Błaszczyk S. The level of arabinol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012; 28(2):124–126. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.002.
69. Sanctuary M, Kain J, Chen S, Kalanetra K, Lemay D, Rose D, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019; 14(1):e0210064. DOI: 10.1371/journal.pone.0210064
70. Shaaban S, El Gendy Y, Mehanna N, El-Senousy W, El-Feki H, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2018; 21(9):676–681. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746
71. 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. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033.
72. West R, Roberts E, Sichel L, Sichel J. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro® probiotic and immunomodulator formulation. *J. Prob. Health*. 2013; 1(1):1–6. DOI: 10.4172/2329-8901.1000102
73. Parracho H, Gibson G, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, Mccartney A. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2010; 5(2), 69–74.
74. Serrato K, Bazaldúa V, Garza G, Cuellar S, Márquez L, Sánchez M. Intervención nutricional con omega-3 en un grupo de pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (TEA). *Revista Salud Pública Y Nutrición*. 2018; 17(4), 27–33. DOI: 10.29105/respyn17.4-3.
75. Hernández A, López L, Garza G, Cuellar S, Márquez L, Sánchez M. Impacto del bajo consumo de alimentos con gluten y caseína sobre síntomas gastrointestinales en niños de 3-12 años de edad con trastorno del espectro autista. *Revista Salud Pública Y Nutrición*. 2017; 16(3): 1–5. DOI: 10.29105/respyn16.3-1
76. González-Domenech P, Díaz F, García C, et al. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *Journal Autism Dev Disord*. 2020; 50: 935–948. DOI: 10.1007/s10803-019-04333-1
77. 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 Journal Pediatr*. 2016; 12(4): 436–42. DOI: 10.1007/s12519-016-0040-z.
78. Hyman S, Stewart P, Foley J, Peck R, Morris D, Wang H, et al. The Gluten-Free/ Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal Autism Dev Disord*. 2016; 46(1): 205–20. DOI: 10.1007/s10803-015-2564-9
79. Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med*. 2012; 20(6): 437–40. DOI: 10.1016/j.ctim.2012.08.004

