



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

Autores

Br. Abraham, David ·

Br. Guedes, Douglas

Br. Miranda, Laura ·

Br. Montes de Oca, Federico

Br. Pedetti, Lucía

Tutores

Prof. Agda. Dra. Anabella Santoro

Prof. Adj. Dra. María José Carugati

Asis. Dra. Lucía Maurente

Metodología Científica II- Grupo N° 62

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO

AUTISTA

- Revision bibliografica -

Índice

I. Título

II. Resumen

III. Palabras Claves

IV. Introducción

V. Objetivos

VI. Revisión bibliográfica

VI i. Intervenciones con dietas re restrictivas: dieta libre de gluten y libre de caseína

VI ii. Uso de Probióticos en el tratamiento de lo síntomas GI en el TEA

VII. Conclusiones

VIII. Bibliografía

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

I. Título

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA - Revision bibliografica -

II. Resumen

El Trastorno del Espectro Autista es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por la presencia de déficit sociales y de comunicación, intereses fijos y comportamientos repetitivos, que se comienza a manifestar desde etapas tempranas del desarrollo. Algunas líneas de investigación plantean un potencial rol de la nutrición que continúa actualmente en discusión y que será el eje de la presente revisión. La disfunción gastrointestinal, se cita con frecuencia entre los síntomas presentes en el espectro autista en correlación con mayor grado de severidad, habiéndose demostrado un aumento de la prevalencia en comparación a la población general.

Las teorías empleadas por los autores analizados en esta revisión, parten de la premisa de un aumento en la permeabilidad intestinal relacionada con el autismo. Divergen para explicar la fisiopatología mediante alteraciones en el sistema inmune, el metabolismo de los hidratos de carbono, la concentración de proteínas opioides provenientes de los alimentos a nivel del SNC y alteraciones de la microbiota intestinal. Algunos de los trabajos realizados bajo este marco, plantean que una dieta libre de gluten y caseína podría mejorar algunos síntomas en estos niños. Otros, proponen el uso de probióticos como estrategia para mejorar la disbiosis intestinal.

La revisión de la bibliografía sobre los efectos de la dieta restrictiva en los síntomas característicos del trastorno, muestra que las investigaciones presentan múltiples limitaciones metodológicas que no conducen a resultados concluyentes, aportando un nivel de evidencia débil. Respecto a al uso de probióticos como tratamiento adyuvante, los resultados beneficiosos se encuentran en investigaciones preclínicas, por lo que su aplicación de esta terapia en seres humanos continúa a la espera de mayor evidencia.

Futuras investigaciones en la temática debería tener especiales consideraciones en su diseño, ejecución y evaluación para ser conducidos con la precaución y responsabilidad que conlleva la investigación en poblaciones vulnerables.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

III. Palabras Clave

Trastornos del Espectro Autista (TEA); Tratamiento dietético, dieta libre de Gluten; dieta sin Caseína; uso de probióticos.

IV. Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (en adelante TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por la presencia de déficit sociales y de comunicación, consideradas un único dominio de síntomas con especificidad ambiental y de contexto, sumado a intereses fijos y comportamientos repetitivos, que se comienza a manifestar desde etapas tempranas del desarrollo, haciéndose visible cuando la demanda social supera las posibilidades del individuo.⁽¹⁾ Se estima que la prevalencia de TEA en la población pediátrica ha aumentado un 78% en la última década, con 1 de cada 88 niños con criterios diagnósticos en Estados Unidos según la última revisión del CDC.⁽²⁾

Estudios actuales apoyan la multifactorialidad neurobiológica y genética como causa de este trastorno del neurodesarrollo, entre las que se describen las mutaciones de genes que codifican neurotransmisores, proteínas asociadas a la sinapsis y factores de remodelación de la cromatina.

(3, 4, 5, 6, 7)

Trabajos orientados hacia una etiología prenatal, indican que podría existir asociación entre anomalías metabólicas maternas previas y durante la gestación relacionadas a la disfunción neurológica y del comportamiento característico del TEA. Gardener et al. En un meta-análisis basado en estudios epidemiológicos demuestra la coexistencia de algunas condiciones maternas, fundamentalmente obesidad, diabetes e hipertensión con el riesgo de autismo en su descendencia.⁽⁸⁾

Otras líneas de investigación plantean la existencia de factores de riesgo ambientales que afectan la regulación epigenética mediante neurotoxicidad,⁽⁸⁾ así como el potencial rol de la nutrición que continúa actualmente en discusión. Este último punto, será el eje de la siguiente revisión, siendo imprescindible discutir, en una primera instancia, las teorías que sustentan la fisiopatología de esta vinculación.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

La disfunción gastrointestinal (GI), se cita con frecuencia entre los síntomas que forman parte del espectro autista, e incluso en correlación con mayor grado de severidad.^(9, 10, 11) Un metanálisis publicado en 2014, analiza las investigaciones en esta temática en los últimos 32 años, incluyendo un total de 15 estudios sobre 2215 niños con TEA. Los resultados demuestran la existencia de una mayor prevalencia de síntomas GI en esta población en comparación con los niños control, con una relación 4:1, predominando como síntoma la diarrea, la constipación y el dolor abdominal. Sin embargo, la variabilidad metodológica entre las investigaciones y el hecho de no estandarizar adecuadamente las evaluaciones no permite concluir sobre la fisiopatología. ⁽¹²⁾

El artículo de Kawicka, A. et al incluye la investigación de Kushak et al., quienes realizaron aproximadamente 500 fibrogastoscopías con toma de biopsia en niños con autismo, mostrando alta frecuencia de inflamación crónica del tracto digestivo, incluyendo esofagitis, gastritis y enteritis. Otro hallazgo interesante de esta investigación, es que el 55% de los sujetos estudiados, presentó una disminución de los niveles de disacaridasas, glucomilasa, lactasa y sacarasa, predisponiendo trastornos asociados al metabolismo del almidón y a la malabsorción de los hidratos de carbono, así como trastornos de la motilidad intestinal. ⁽¹³⁾

En cuanto a las formas de presentación, las dificultades en la comunicación propias del trastorno, asocian la incapacidad para referirse a los síntomas cuando se presenten, por lo que la forma de manifestar las molestias puede traducirse en cambios comportamentales. ⁽¹⁴⁾

En algunos estudios se vincula el hábito alimentario inadecuado característico de estos niños, con los síntomas GI presentes, debido a que las preferencias alimentarias suelen ser limitadas, selectivas y con patrones repetitivos. Esta dificultad para adaptarse a una correcta alimentación puede llevar a incorporar alimentos sólidos o nuevos de forma tardía y asociar dificultades en la masticación. ⁽¹⁵⁾

Otra de las hipótesis planteadas para explicar la relación de los síntomas GI y las alteraciones neurológicas presentes en el TEA, sugiere la existencia de una mayor permeabilidad GI asociada a un aumento del pasaje al medio interno de proteínas y péptidos provenientes de los alimentos, capaces de activar una respuesta inmune que altera en parte el funcionamiento del

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

sistema nervioso central (SNC).

Algunos autores, aconsejan una intervención alimentaria temprana, ya que estas proteínas y péptidos con potencial neurotóxico, podrían generar daño acumulativo y muchas veces de carácter irreversible. Los niños manifiestan características tales como bajo nivel de atención, dificultad con las relaciones sociales, irritabilidad, trastornos del sueño, retraso de lenguaje, trastornos alimentarios, trastornos digestivos y conductas de regresión o pérdida de habilidades previamente adquiridas.

Un último aspecto a considerar en este sentido, se refiere a los hallazgos que relacionan la función intestinal con la producción de serotonina y hormona neurotrófica. Estas, resultan fundamentales para el desarrollo cerebral, el aprendizaje, la atención, el sueño y el desarrollo emocional, por lo que cualquier alteración del sistema digestivo debería ser tratada para eliminar posibles agravantes en el desarrollo de estos niños. ⁽¹⁶⁾

La sensibilidad al gluten suele atribuirse a la enfermedad celíaca si bien la mayor parte de las personas que presentan síntomas GI relacionados a este alimento no presentan los anticuerpos que permiten realizar el diagnóstico, sino algún tipo de respuesta al gluten. Se plantea que podría deberse a una respuesta de tipo alérgica, mala digestión del alimento, alteraciones en la microbiota o el ambiente inmunológico.

Debido a que los síntomas GI de alergia alimentaria pueden incluir dolor abdominal, constipación, diarrea, trastornos del sueño, entre otros, puede atribuirse la disfunción GI en el TEA a esta etiología. La única forma de comprobar dicha sensibilidad es ante una respuesta positiva a la restricción dietética de gluten en un paciente que no presenta anticuerpos para enfermedad celíaca.⁽¹⁷⁾

Un elevado porcentaje de las investigaciones se basan en la hipótesis de la teoría de exceso de opioides (“opioid excess theory”), partiendo de la comparación entre los síntomas del TEA y los efectos sobre el comportamiento generados por los opiáceos. A partir de esta asociación, se ha propuesto la posibilidad de que proteínas de la dieta como el gluten (proteína derivada de trigo, avena, cebada y centeno), y la caseína (proteína derivada de la leche de vaca), sean

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

metabolizados a péptidos opioides, generando efectos a nivel del SNC luego de su pasaje a la circulación sistémica. Estas moléculas podrían unirse a receptores opioides en áreas de los lóbulos frontal, temporal y parietal del cerebro, relacionadas a las funciones que se encuentran alteradas en las personas con este trastorno. ⁽¹⁶⁾

Los trabajos realizados bajo este marco, plantean que una dieta libre de gluten y caseína (LGLC) podría mejorar algunos síntomas de comportamiento en los niños con TEA.

En este sentido, una revisión recientemente realizada por Buie, T. et al. sobre la asociación del gluten con el TEA, analiza diferentes investigaciones caso-control que parten principalmente de la teoría inmunológica y la de exceso de opiáceos. Dos de los trabajos, se centran en posibles mecanismos inmunológicos estudiando la respuesta cutánea a alergenitos alimentarios y niveles séricos de IgE y anticuerpos IgA contra gliadina, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina. Todos los marcadores se hallaron significativamente aumentados en los niños con autismo, respecto a los controles. Si bien la relevancia clínica no se explicita en estos estudios, el análisis posterior sugiere que a los pacientes con este perfil inmunológico, podrían beneficiarse de una intervención dietética restrictiva. ⁽¹⁸⁾

Otra investigación incluida en dicha revisión, se centra específicamente en el aumento de la permeabilidad intestinal, la cual se comprueba en el 43% de los niños con autismo, en relación a los controles que no presentaron alteraciones de la permeabilidad. Los autores sugieren, que este fenómeno genera un mayor pasaje de péptidos y proteínas derivadas de los alimentos a la circulación sistémica, ocasionando sensibilización alérgica y efectos similares a fármacos opioides.

En otras investigaciones que apoyan la teoría de exceso de opiáceos, se detectó en la orina de niños con autismo y esquizofrenia, péptidos como la casomorfina (derivado de la leche) y la glidorfina (derivado del gluten). Posteriormente, se comprobó in vitro, la unión de dichos péptidos a los receptores opioides, por lo que su presencia podría determinar un aumento de los niveles de opiáceos en el SNC. Una crítica importante a esta teoría, se basa en que estos péptidos pueden estar presentes en niños sin autismo. Sin embargo, otro estudio incluido en la revisión, selecciona de una escuela especial, diez niños autistas que presentan péptidos en la

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

orina para realizar una dieta libre de gluten y caseína durante un año y los compara con igual número de niños control del mismo centro educativo, que continúan con su dieta habitual. Los resultados de este trabajo, plantean mayores progresos en el desarrollo de aquellos niños con dieta restringida. ⁽¹⁸⁾

Los microorganismos de la flora intestinal normal son capaces de digerir los macronutrientes presentes en los alimentos, lo que permite aumentar la utilización de los mismos, así como sintetizar vitaminas y sustancias antioxidantes. Son estabilizadores de la barrera mucosa, mediante la producción de mucina, e inhiben el desarrollo de patógenos dado su efecto inmunomodulador.

Una importante corriente de científicos, apoyan actualmente la evidencia de la relación entre alteraciones en la microbiota intestinal, también denominada disbiosis, y cambios en la bioquímica cerebral y el comportamiento emocional. ⁽¹³⁾⁽¹⁹⁾

Algunos estudios sugieren que dicha disbiosis, podría ser la responsable de afectar la integridad de la barrera intestinal, permitiendo un aumento en la absorción de toxinas desde el lumen, capaces de generar una respuesta inflamatoria sistémica con potencial daño neurológico. Esta teoría, presenta a su favor que parte de la fisiopatología del TEA involucra un estado inflamatorio cerebral, asociado a la elevación de biomarcadores como la interleuquina 6, el Factor de Necrosis Tumoral alfa y adipoquinas. ⁽¹³⁾

Si bien la mayor parte de los conceptos al respecto se desprenden de investigaciones experimentales en roedores, algunos estudios en seres humanos parecen apoyar esta teoría, que implica un cambio de paradigma para la explicación fisiopatológica de enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

A partir de esta hipótesis se propone como estrategia para restablecer la microbiota normal, el uso de suplementos dietéticos como los probióticos.

En modelos animales, se ha intervenido mediante la administración de diferentes tipos de probióticos, siendo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, los que muestran mayor beneficio en comportamiento de tipo ansioso y depresivo. Otra alternativa propuesta para la regulación del

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

eje microbiota-intestino-cerebro es mediante la administración de probióticos, elementos no digeribles presentes en los alimentos, capaces de estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino. (20)

Los estudios clínicos tanto de los efectos de probióticos como de prebióticos resultan escasos por presentar múltiples dificultades a la hora de su realización. No obstante, Mayer, E. et al; proponen ampliar el conocimiento de estos mecanismos a través del estudio de la materia fecal para hallar la composición de la microbiota y sus metabolitos, comparándolos con la actividad y estructura cerebral mediante el uso de neuroimagen. (20)

La utilización de probióticos a nivel mundial está muy extendida. Se estima que en los EE.UU., alrededor del 20% de los médicos administran suplementos probióticos como una forma adyuvante de tratamiento de los síntomas GI. Se considera que los probióticos pueden ejercer un efecto beneficioso sobre la restauración y mantenimiento del equilibrio de la microflora intestinal y la reconstrucción y restauración de la función protectora de la mucosa intestinal de células epiteliales intestinales. (19)

La identificación de estos síntomas en los servicios de pediatría, está mayoritariamente dada por los padres, habiéndose comprobado que hasta el 92.1% de los reportes concuerdan con el diagnóstico clínico de disfunción GI por especialista en gastroenterología. (10)

Actualmente, debido a la gran accesibilidad a los medios masivos de difusión, las familias de niños con TEA tienden a informarse sobre múltiples aspectos diagnósticos y terapéuticos, muchas veces de fuentes sin evidencia científica sustancial. Es creciente el interés por alternativas terapéuticas basadas en ciertas restricciones dietarias. De esta forma, se genera la demanda por parte de las familias a los equipos de salud, de profundizar la investigación en base a la evidencia científica, para la adopción de nuevas estrategias en el tratamiento integral.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

V. Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica sobre la evidencia actual existente respecto al efecto que genera el tratamiento dietético en los niños con Trastornos del Espectro Autista.

Objetivos Específicos

1. Identificar las aproximaciones teóricas sobre la relación entre los factores nutricionales y el TEA
2. Determinar si existe evidencia sobre el efecto de la dieta libre de gluten en la reducción de los síntomas de los niños con TEA
3. Determinar si existe evidencia sobre el efecto de la dieta libre de caseína en la reducción de los síntomas de los niños con TEA
4. Investigar la evidencia sobre los beneficios de los probióticos como parte del tratamiento dietético de los niños con TEA

VI. Revisión Bibliográfica

Para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica centrada en la etiopatogenia de los trastornos del espectro autista para introducir a los múltiples factores estudiados al respecto, y específicamente la relación entre los síntomas comportamentales presentes en el trastorno con la ingesta de gluten y caseína, así como el efecto del consumo de probióticos.

Se utilizó principalmente la base de datos electrónica PubMed, para identificar los trabajos científicos publicados en los últimos diez años. Los términos MeSH empleados fueron: “autism” AND “autism spectrum disorder” AND “ethiology”, “diet”, “diet therapy”, “gluten free diet”, “casein free diet”, “leaky gut”, “probiotics”. Se obtuvieron listas con cantidad variable de artículos, que fueron acotadas utilizando el filtro free full text. De los artículos de mayor relevancia, se identificaron referencias adicionales que permitieron ampliar la bibliografía. Otras bases electrónicas como Timbó y Cochrane permitieron acceder a otros trabajos disponibles en texto completo, utilizando el mismo mecanismo para la búsqueda.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

VI i. Intervenciones con dietas re restrictivas: dieta libre de gluten y libre de caseína

Múltiples investigaciones han estudiado los efectos de intervenciones con dietas LGLC en niños con TEA a partir de las teorías mencionadas en la introducción. En la bibliografía se destaca la realización de meta-análisis por autores como Knivsberg et al., 2001; Mulloy et al., 2010, 2011 y Millward et al., 2008. Estos autores sugieren actuar con precaución al indicar este tipo de dietas restrictivas como intervención en el TEA, ya que no hay ensayos clínicos controlados suficientes que permitan asegurar sus efectos beneficiosos. ⁽²¹⁾

El único meta-análisis disponible (free full text) es la revisión Cochrane de Millward et al. Este autor, incluye ensayos clínicos controlados, randomizados hallando diferentes resultados sobre los efectos de las dietas restrictivas. Se concluye que es pobre la evidencia sobre la eficacia del tratamiento. Son necesarios más estudios randomizados, controlados. La calidad metodológica de esta revisión es adecuada pues reunió ensayos clínicos randomizados controlados incluidos en las principales bases de datos electrónicas, quizá la limitación a remarcar sería el escaso número de individuos de la muestra. Los resultados de este trabajo no mostraron diferencia significativa en la población sometida a dieta privada de caseína y gluten, un total de 35 niños con TEA. ⁽²²⁾

La revisión realizada por Whiteley et al., en 2013 incluye un estudio llevado adelante por el mismo autor (Whiteley et al., 2010) que no fue incluido en el meta-análisis de Millward debido a su posterior publicación. Este estudio se conoce como “ScanBrit” e indica la presencia de efectos estadísticamente significativos sobre la conducta de los niños sometidos a la dieta LGLC durante los primeros doce meses. Luego de este lapso de tiempo, los efectos fueron múltiples y con gran variabilidad interindividual. ⁽²¹⁾

En el año 2014 Pedersen et al. publicaron un trabajo basado en el análisis de los datos obtenidos en el ScanBrit con el fin de determinar factores que potencialmente pueden incidir en una respuesta favorable al intervenir con una dieta LGLC. El ScanBrit es un ensayo clínico controlado, randomizado que fue realizado con un total de 72 participantes (en su mayoría varones de entre 4 y 12 años), 38 de los cuales cumplieron una dieta LGLC durante dos años

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

(grupo A) y los 34 restantes solo la cumplieron durante el segundo año del estudio (grupo B).

Los grupos fueron equitativamente distribuidos según las edades y los resultados obtenidos en el score Escala Adaptativa del Comportamiento de Vindland (EACV). El trabajo de Pedersen et al., no considera a los sujetos que no finalizaron las intervenciones del ScanBrit, por lo que la muestra utilizada en este análisis se reduce a 45 participantes, divididos en dos subgrupos según su potencial de ser respondedores o no a la dieta LGLC. El criterio para seleccionar a los sujetos potencialmente respondedores (grupo A) fue encontrarse por encima del percentil 80 del score ADHD-IV, indicador de los síntomas de déficit atencional e hiperactividad. Los sujetos que se encontraban por debajo del percentil 80 de este score, fueron asignados al grupo de potencialmente no respondedores (grupo B). A partir del análisis estadístico de las variables estudiadas, se determinó que los niños del rango de edad entre 7 y 9 años presentan mayor probabilidad de respuesta frente a un tratamiento dietético mantenido por más de 12 meses en comparación con los que tienen mayor o menor edad. Por otra parte, se concluye que el grado de autismo, o la forma de presentación no tiene un rol importante en relación a la respuesta al tratamiento dietético. Los investigadores también identificaron que los niños del grupo B respondieron más a la dieta que el grupo A, a pesar de que no se pudo encontrar un motivo que explique esta diferencia, fundamentalmente porque desde el punto de vista demográfico, ambos grupos eran similares. Diez meses después de haber culminado el ScanBrit, una encuesta realizada a los padres indicó que el 50% de estos continuaron aplicando total o parcialmente la dieta LGLC y afirmaron que la misma tuvo algún efecto positivo en sus hijos. ⁽²³⁾

En un intento por resumir los efectos descritos en aquellos estudios con resultados exitosos, la revisión de Whiteley et al. concluye que no hay consenso sobre los mismos. Los síntomas que se describen en varias investigaciones, se resumen en las siguientes áreas: comunicación y uso del lenguaje; atención y concentración; integración e interacción social; patrones repetitivos o estereotipados de conducta; autoagresividad y alteración de la percepción del dolor; coordinación motora e hiperactividad.

Esta revisión a su vez considera los potenciales riesgos de mantener la dieta LGLC por tiempo prolongado. Los riesgos planteados a nivel nutricional se relacionan a una disminución de la

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revisión bibliográfica -

ingesta de calcio y vitamina D, que debe ser complementada a efectos de mantener la densidad ósea. Muchas de las personas autistas que presentan síntomas de la esfera GI reciben suplementos dietarios, por lo que cualquier cambio en la intervención dietaria debe ser evaluado conjuntamente con licenciados en nutrición. Por último la revisión plantea que las personas con TEA pueden tener dificultades para comprender la necesidad de instaurar cambios en los hábitos alimenticios, así como indicar si prefieren o no la nueva dieta. La alteración de las rutinas alimenticias pueden ser un factor estresor en estos pacientes, al menos al inicio de las dietas, que debe ser tenido en cuenta, más aún considerando la escasa evidencia existente hasta el momento acerca de la efectividad de esta intervención, lo que hace indispensable realizar una evaluación de riesgos y beneficios antes y luego de instaurarla. ⁽²¹⁾

Por su parte, Reissmann et al, publicó en 2014 una revisión de la bibliografía que incluye investigaciones y encuestas para el estudio de la prevalencia de intervenciones basadas en dietas LGLC en el tratamiento del TEA, publicadas a partir de finales de 2013.

En este caso, las intervenciones fueron evaluadas utilizando la guía metodológica de Reichow et al. para establecer el nivel de evidencia.

Respecto a las encuestas analizadas para hallar la prevalencia del uso de este tipo de dieta entre la población autista, se destaca que si bien no es el único tratamiento dietético utilizado, es el más prevalente. Entre un 8 y un 32% de las familias se encontraban utilizando ese tratamiento en el momento de la encuesta, y entre un 20 y un 50% lo habían empleado en algún momento. De la totalidad de encuestas analizadas, solamente un subgrupo de cuatro incluyó la percepción de los padres sobre el efecto del tratamiento. Al tener que responder de forma categórica si la dieta generaba o no efectos positivos sobre sus hijos, entre el 41 y 69% respondió afirmativamente. Esta revisión, incluye también otro estudio realizado con metodología de encuestas en Reino Unido, de la que se desprende que hasta el 29% de los padres que utilizaban dietas LGLC reportaron mejoras significativas en diferentes grupos de síntomas del TEA. Los síntomas que mostraron una marcada mejoría según los padres, fueron los GI en un 54% y la capacidad de atención y concentración en un 43%. Este trabajo, como otros mencionados en la revisión, muestran mayor reporte de beneficios en pacientes con comorbilidades como síntomas

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

GI o alergia alimentaria, lo que sugiere que podría existir un subgrupo de niños con TEA para los que esta intervención podría estar indicada. El análisis de estudio de casos que incluye la revisión, refiere a ocho publicaciones, de las cuales ninguna cumple con los criterios metodológicos de la guía de Reichow et al por lo que se considera que aportan un nivel de evidencia débil. Los motivos principales que se exponen son en algunos casos relacionados a que los criterios de observación empleados pueden considerarse subjetivos. En los estudios que no presentan este problema, y que metodológicamente son más sofisticados, adolecen por ser de muy corta duración, no siendo posible observar efectos tras la aplicación de la dieta. Los estudios caso-control que incluye la revisión de Reissmann et al son diez, de los cuales siete no son realizados con suficiente rigor científico por lo que se consideran débiles en cuanto a la evidencia que aportan. De los tres estudios con adecuado nivel de evidencia, dos muestran resultados nulos respecto a los efectos de la dieta, mientras que el último expone evidencia de efectos positivos sobre algunas de las características comportamentales estudiadas.⁽²⁴⁾

Otro estudio realizado por Hyman, S. et al. Consistió en un ensayo clínico, aleatorizado doble ciego realizado en catorce niños con edades entre 3 y 5 años, y con diagnóstico de TEA según el “Autism Diagnostic Interview” y el “Autism Diagnostic Observation Schedule”. La evaluación de la función cognitiva se realizó a través de la Escala de Mullen para el aprendizaje temprano y para la evaluación del funcionamiento adaptativo se utilizó la EACV. Además se realizó el seguimiento de las medidas antropométricas (peso y altura) según los estándares establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Previo a comenzar la intervención, se realizaron estudios de screening para otras enfermedades que pudieran alterar la respuesta al tratamiento como enfermedad celíaca, alergia alimentaria, ferropenia y déficit de Vitamina D. Durante el estudio, los niños fueron controlados semanalmente por nutricionistas para una correcta complementación de su dieta, supervisar la adherencia al tratamiento y asesorar a las familias en la implementación de la dieta.

Los sujetos fueron inicialmente sometidos a una dieta LGLC durante 4-6 semanas para probar la seguridad y eficacia de la misma. Posteriormente se aplicó una fase de transgresión dietética semanal durante 12 semanas, para la que se utilizó una metodología de aleatorización y doble

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

ciego en la cual se suministraron snacks con caseína y gluten, solo caseína, solo gluten y placebo (LGLC). La tercera fase fue de mantenimiento de la dieta LGLC por 12 semanas más, después de las cuales las familias podían optar si continuar o no con el tratamiento. La duración total del estudio fue de 30 semanas.

Los niños fueron evaluados el día de la transgresión, el previo y el siguiente, tanto por los respectivos terapeutas conductuales, sus padres y por los investigadores.

Luego del período de intervención, se llevó a cabo el análisis de los datos, llegando a la conclusión de que no hay suficiente evidencia sobre el beneficio de la dieta LGLC como para apoyar sustancialmente su recomendación en el tratamiento del TEA. Los autores comparan sus resultados con los de otros investigadores que llegan a conclusiones similares como Elder et al. (2006) y Johnson et al. (2011), a diferencia de Knivsberg et al. (2002) y Whiteley et al (2010); atribuyendo esta diferencia en su análisis, a motivos como la duración prolongada del tratamiento (más de 12 meses), y a que los resultados eran reportados por los padres en intervenciones sin ciego.

Este estudio presenta inconsistencias metodológicas tales como una muestra pequeña, diferentes incumplimientos en la dieta (reportados por los padres), además de excluir niños con síntomas GI que en general son los que más responden y se benefician del tratamiento dietético. A pesar de los escasos resultados, el estudio demuestra en un bajo número de niños la seguridad de esta intervención dietética en personas con TEA. ⁽²⁵⁾

VI ii. Uso de Probióticos en el tratamiento de lo síntomas GI en el TEA

En 2016, Wang H. Et al., publicaron una revisión sistemática sobre el efecto de los probióticos en el SNC. Este trabajo incluye un total de 38 estudios, de los cuales 25 fueron realizados en animales, y 15 en seres humanos. Esta revisión incluye una sección de estudios en modelos murinos de autismo, en los que fue posible objetivar un efecto positivo con el uso de *Bifidobacterium fragilis* sobre comportamientos asociados al TEA como la ansiedad y la comunicación, pero no así en la interacción social. ⁽²⁶⁾

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

Interesa desarrollar el análisis del protocolo de investigación correspondiente a un prometedor ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego, comenzado a finales de 2015 por Santocchi, E. et al que analiza el rol de los probióticos mediante parámetros clínicos, bioquímico y neurofisiológicos en el TEA. Aunque aún no fue finalizado, los resultados intermedios del estudio se encuentran disponibles y amerita considerarlo por sus características metodológicas, ya que se trata del primer proyecto que examina el impacto de este tratamiento no farmacológico sobre un tamaño muestral considerable y analizando múltiples variables que no han sido incluidas en otros estudios de este tipo. Dentro del marco de este trabajo, se mencionan cuatro ensayos clínicos previos con similar orientación pero con un diseño que no permite concluir sobre los beneficios clínicos si bien sus resultados exponen cambios en la flora intestinal luego de la implementación de la dieta con probióticos. De estos trabajos, cabe resaltar el de Parracho et al, ya que es el único que reporta cambios comportamentales en los pacientes con TEA que fueron tratados con probióticos en relación a los que recibieron placebo. Por su parte, el ensayo de Santocchi, E. et al se propone determinar el efecto de la suplementación con un mix de probióticos (Vivomixx®) en niños con TEA con y sin síntomas GI. El interés principal radica en analizar modificaciones en los síntomas nucleares del TEA; los cambios asociados a la administración del tratamiento fueron evaluados con biomarcadores plasmáticos, urinarios y fecales relacionados con la disfunción intestinal así como electrofisiología.

Se incluyeron 100 preescolares con diagnóstico de TEA vinculados a diferentes instituciones de salud mental durante 6 meses. Los criterios de inclusión fueron: rango de edad entre 18 y 72 meses con diagnóstico de TEA realizado por expertos en Psiquiatría Infantil basándose en criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th Edition (DSM-5). Los criterios de exclusión se elaboraron a partir de la búsqueda de patologías concomitantes, tanto neurológicas (malformaciones congénitas, síndromes neurológicos, epilepsia, antecedentes de asfixia perinatal, pretérmino severo e injuria perinatal); como del aparato digestivo (reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, enfermedad celíaca, EII) que permitieran encontrar una etiología no idiopática tanto para el autismo como para la disfunción GI.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

Antes de comenzar el estudio todos los participantes fueron exhaustivamente evaluados desde el punto de vista clínico en en múltiples áreas de relevancia, para luego ser divididos en dos grupos según la presencia o no de síntomas GI, mediante el Gastrointestinal Severity Index. En esta etapa (Tiempo 0) también se realizó a cada niño, los estudios bioquímicos y electrofisiológicos para poder evaluar correctamente los resultados. Todos estos análisis, fueron repetidos a los seis meses. Durante el transcurso de toda la investigación se realizó la evaluación nutricional de los niños, con enfoque en los posibles cambios en el estado nutricional que podrían aparecer, fundamentalmente en aquellos niños que habían sido tratados con antibióticos. Los pacientes pertenecientes a cada grupo fueron ciegamente randomizados 1:1 para recibir probióticos o placebo. El tratamiento fue suministrado en casa, bajo responsabilidad de padres o tutor. El grupo que recibió placebo, lo hizo en un envase de idénticas características al grupo tratado con probióticos, conteniendo en su caso, una solución a base de maltosa.

Desde el punto de vista metodológico, se puede afirmar que este estudio tiene un diseño científicamente riguroso, que aplica encuestas estandarizadas, gold standard, sobre un número considerable de niños. También se reunieron las respectivas historias clínicas, así como un detalle de los tratamientos recibidos. Un aspecto metodológico no menor, es que los posibles cambios en la dieta durante el período de la investigación, también fueron relevados mediante el uso de diarios alimenticios, llenados por los padres semanalmente. A pesar de las fortalezas mencionadas, una posible limitación del diseño es en relación a la adherencia de las familias a todo el protocolo de investigación, pudiendo repercutir sobre los resultados.

El trabajo integra la participación de múltiples expertos, del área de salud mental (psiquiatras y psicólogos) así como profesionales en química farmacéutica y biología molecular para el procesamiento de los marcadores bioquímicos, lo que aporta un mayor nivel de confianza. Asimismo, los investigadores aseguran haber recabado el consentimiento informado de los tutores legales de todos los niños, luego de brindar una explicación minuciosa de la investigación, así como respetar la confidencialidad de las personas investigadas por lo que cumple con los principios éticos requeridos para la investigación en seres humanos.

Los investigadores proponen la posibilidad de que los resultados del estudio permitan identificar

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

un subgrupo de niños con TEA y manifestaciones GI que representen un fenotipo particular dentro del TEA, caracterizado por presentar anomalías en la microflora intestinal. Si bien los resultados no han sido arrojados aún, se espera que a partir de esta investigación se genere evidencia sólida del potencial rol de los probióticos sobre la función GI, los parámetros neurofisiológicos y la conducta. La posibilidad de que estos síntomas sean tratados de forma no farmacológica, sin ningún tipo de riesgo adicionado, pero con suficiente evidencia científica, podría representar una herramienta más dentro del tratamiento del TEA, con aceptación y adherencia por parte de los niños y sus familias. ⁽¹⁹⁾

VII. Conclusiones

A partir de esta revisión de la bibliografía, se desprende que la mayor parte de las investigaciones realizadas en la temática se enfocan en llevar a cabo intervenciones dietéticas basándose en teorías que no han sido comprobadas aún experimentalmente. Existe evidencia sólida de un aumento en la prevalencia de los síntomas GI, así como características particulares en el sistema digestivo de los niños con TEA. Estudios basados en muestras biópsicas reportan elevada prevalencia de alteraciones GI de diverso tipo, y otros que estudian la permeabilidad intestinal aseguran un aumento de la misma en un porcentaje nada despreciable de los niños estudiados.

Si bien las molestias GI pueden afectar el comportamiento de estos niños, la búsqueda de una etiología asociada a la esfera GI y nutricional no ha podido explicar los síntomas centrales del TEA. Las teorías en las que se basan la mayor parte de los investigadores revisados, continúan siendo hipótesis, dado que los estudios realizados no han sido suficientes como para demostrar una relación directa entre los factores analizados. Las teorías principalmente empleadas por dichos autores, parten de la premisa de un aumento en la permeabilidad intestinal relacionada con el autismo, con cierto grado de evidencia a su favor. Luego, las teorías divergen para explicar la fisiopatología mediante alteraciones en el sistema inmune, en el metabolismo de los hidratos de carbono, o un aumento de la concentración de proteínas opioides provenientes de los alimentos a nivel del SNC. A pesar de que se cuenta con investigaciones que intentan demostrar

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

experimentalmente cada una de estas hipótesis, la evidencia continúa siendo insuficiente. Los diseños experimentales que intentan demostrar cada teoría pueden explicar en parte los síntomas GI en algunos de los sujetos estudiados, pero dista mucho de justificar una posible etiología. En el caso de la teoría de exceso de opioides que es la más aludida por los autores, los resultados de algunas investigaciones demostraron que los péptidos opioides pueden encontrarse incluso en la orina de niños que no presentan sintomatología de TEA. Por lo que a pesar de que estuvieron generalmente elevadas entre los niños con autismo estudiados, no sería posible explicar el origen de este complejo trastorno únicamente por esta causa.

Los resultados de las diversas investigaciones, permiten observar una elevada variabilidad interindividual presente en el TEA, no solo en la presentación del autismo sino en la presentación de múltiples comorbilidades entre las que se incluyen los síntomas GI. De esta forma, ninguna de estas teorías se ajusta para ser aplicada a todos los individuos que presentan la enfermedad, a pesar de que los respectivos mecanismos puedan contribuir a generar la sintomatología en algunos casos.

Las investigaciones realizadas sobre los efectos de la dieta LGLC sobre el TEA presentan diferentes tipos de limitaciones metodológicas que no conducen a resultados concluyentes, aportando en general un nivel de evidencia débil. Algunos ejemplos de estas carencias son los diseños retrospectivos, en base a historias clínicas donde se consideran los casos sin un criterio de evaluación único, o ensayos clínicos con una muestra insuficiente. Asimismo, muchas de las investigaciones se basan en entrevistas a las familias, y en la observación de cambios en la sintomatología por parte de los padres durante el transcurso de los tratamientos dietéticos. Esto podría ocasionar que las subjetividades y el deseo de hallar mejoras en el comportamiento de su hijo/a interfiera en los resultados encontrados. En este sentido, es necesario que futuros estudios incluyan sistemáticamente observadores capacitados que utilicen criterios estandarizados y científicamente validados para evaluar periódicamente a los niños bajo tratamiento dietético. En ciertos estudios donde los observadores fueron profesionales capacitados, no siempre se encontraron cambios significativos en los parámetros evaluados que comprendían los síntomas centrales y periféricos del TEA. Sin embargo, estos estudios adolecen de otras fallas

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

metodológicas, fundamentalmente tiempo relativamente corto de la intervención, o trabajar sobre muestras reducidas.

Se identificaron también otras dificultades para la realización de ensayos clínicos controlados como la adherencia de los niños y las familias a las dietas restrictivas, cuyas transgresiones podrían alterar los resultados. Los tiempos durante los que se mantiene la dieta son altamente variables, aunque algunos autores recomiendan que debe mantenerse un mínimo de 12 meses para poder concluir sobre los efectos de la misma. Los inconvenientes que pueden surgir de mantener durante un tiempo tan prolongado a todos los sujetos de investigación en seguimiento, se relacionan a que los recursos económicos necesarios para un diseño con estas características son muy elevados.

Cabe destacar, que mantener durante tiempos prolongados dietas restrictivas en niños que por las propias características de su patología tienen una alimentación insuficiente y altamente selectiva, podría repercutir en su estado nutricional. Resulta imprescindible que todos los ensayos clínicos controlados en base a dietas restrictivas cuenten con la evaluación nutricional adecuada por parte de pediatras y nutricionistas para detectar y corregir de forma temprana dichas alteraciones cuando surgen, así como interrumpir la participación del niño en la investigación en casos de identificar un riesgo. En este sentido, no son pocos los estudios que mencionan el control antropométrico de los niños, sin reportar inconvenientes sobre el estado nutricional. De todas formas, la repercusión de los cambios dietéticos en la talla y el peso son indicadores tardíos, y probablemente insuficientes para el control del estado nutricional. Parte del diseño debería incluir la realización de análisis más complejos que evalúe posibles carencias de macro y/o micronutrientes antes y después de las intervenciones dietéticas.

Por los motivos expuestos se evidencia que sería necesario definir un perfil comportamental y biométrico que pueda utilizarse para identificar a aquellos potencialmente respondedores a la dieta. Esto, junto con el seguimiento clínico y el correcto asesoramiento dietético permitiría enfocar el tratamiento hacia aquellos niños que pueden obtener mayores beneficios, controlando los posibles riesgos y considerando las dificultades económicas y logísticas que puede implicar para las familias la implementación de la dieta LGLC.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliográfica -

Respecto a al uso de probióticos como adyuvante en el tratamiento del TEA, los ensayos clínicos controlados hasta la fecha muy escasos. Las investigaciones que utilizan modelos experimentales animales han estudiado la relación entre la composición de la microflora intestinal y las alteraciones neurológicas presentes en el TEA, y pese a que los resultados que arrojan parecen ser prometedores, al tratarse solamente estudios preclínicos la aplicación de esta terapia en seres humanos continúa a la espera de mayor evidencia.

La variación en solo un aspecto de la dieta puede no ser suficiente para generar un cambio en todos los niños con TEA. En la revisión de la bibliografía se identifican múltiples tratamientos dietéticos empleados en el TEA con diferentes niveles de evidencia, que en general se realizan en casos de déficits nutricionales o ante la asociación de otras patologías neurológicas concomitantes como la epilepsia.

Los ensayos clínicos controlados incluidos en esta revisión, requieren un análisis ético particular dadas las características de la población objetivo y su entorno. Los niños con TEA componen una población altamente vulnerable tanto por el rango etario como por la dificultad en la comunicación, intrínseca de esta enfermedad. Los déficits comunicacionales limitan la comprensión de las intervenciones que se realizan sobre ellos, así como la posibilidad de defender sus propios intereses.

Por estos motivos, la investigación en esta población implica consideraciones especiales en su diseño, ejecución y evaluación. En primer lugar, es imprescindible que la investigación sea de relevancia para esta población, sea metodológicamente válida y que redunde en mayores beneficios que perjuicios. En los trabajos revisados sobre dietas LGLC en niños con TEA, las múltiples carencias metodológicas no permiten concluir acerca del efecto de este tratamiento. De esta forma, los sujetos de investigación resultaron sometidos a intervenciones potencialmente dañinas sin obtener beneficios, lo que implica una vulneración innecesaria de sus derechos. Resulta fundamental que los diseños metodológicos sean sólidos, lo que permitiría

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

- Revision bibliografica -

alcanzar los más altos niveles de evidencia y evitar la sobreexplotación de estos sujetos.

Otro aspecto a destacar en el análisis de riesgos y beneficios que presentan las investigaciones reseñadas, es su impacto sobre el núcleo familiar. Abogando por la mejoría de los síntomas tanto comportamentales como GI, se somete a las familias a importantes factores estresantes como son los cambios en los hábitos alimenticios del niño (muchas veces rechazados por éste), que además implican un aumento de la carga económica y en los tiempos de preparación de las comidas, así como tensiones ante las transgresiones dietéticas. Añadido a esto, la participación por tiempo prolongado en estudios que requieren múltiples instancias de participación para el seguimiento, así como análisis invasivos y no invasivos reiterados pueden afectar la calidad de vida del niño y su entorno familiar.

La evidencia hasta el momento disponible no permite implementar sistemáticamente este tratamiento en todos los niños con TEA, por lo que los futuros proyectos que se realicen con el fin de continuar explorando estas teorías deberían ser conducidos con la precaución y responsabilidad que conlleva la investigación en poblaciones vulnerables.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA

- Revision bibliografica -

VIII. Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2014. 947 p.
2. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorders- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries / Vol. 61 / No. 3. 2012
3. Leblond, CS. et al. Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. PLoS Genet. 2014 Sep 4;10(9):e1004580. Doi: 10.1371/journal.pgen.1004580. ECollection 2014.
4. Corradi, A. et al. SYN2 is an autism predisposing gene: loss-of-function mutations alter synaptic vesicle cycling and axon outgrowth. Hum Mol Genet. 2014 Jan 1;23(1):90-103. doi: 10.1093/hmg/ddt401. Epub 2013 Aug 15.
5. Sala, C. et al. Shank synaptic scaffold proteins: keys to understanding the pathogenesis of autism and other synaptic disorders. J Neurochem. 2015 Dec;135(5):849-58. doi: 10.1111/jnc.13232. Epub 2015 Sep 3.
6. Hamilton, PJ. et al. De novo mutation in the dopamine transporter gene associates dopamine dysfunction with autism spectrum disorder. Mol Psychiatry. 2013 Dec;18(12):1315-23. doi: 10.1038/mp.2013.102. Epub 2013 Aug 27.
7. Barnard, RA et al. Mutations and Modeling of the Chromatin Remodeler CHD8 Define an Emerging Autism Etiology. Front Neurosci. 2015 Dec 17;9:477. doi: 10.3389/fnins.2015.00477. ECollection 2015.
8. Gardener, H. Prenatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009 Jul; 195(1): 7–14. doi:10.1192/bjp.bp.108.051672
9. Kubota, T et al. Epigenetic Effect of Environmental Factors on Autism Spectrum Disorders . Int. J. Environ. Res. Public Health 2016, 13, 504.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA

- Revision bibliografica -

10. Gorrindo, P et al. Gastrointestinal Dysfunction in Autism: Parental Report, Clinical Evaluation, & Associated Factors. *Autism Res.* 2012 April ; 5(2): 101–108. doi:10.1002/aur.237.
11. Pieper J. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders – a controversial association. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 40: 1187–1201
12. Adams, J. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism– comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* 2011, 11:22
13. Kawicka, A. et al. How Nutritional Status, Diet and Dietary supplements can affect Autism. A Review. National Institute of Public Health. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2013;64(1):1-12
14. Barbara, O et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; and b Marcus Autism Center, Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2014 peds.2013-3995
15. Buie, T. et al. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *PEDIATRICS* Volume 125, Supplement 1, January 2010
16. Castro, K et al. Feeding behavior and dietary intake of male children and adolescents with autism spectrum disorder: A case-control study. *Int. J. Devl Neuroscience* 53 (2016) 68–74
17. Higuera, M. et al. Tratamientos Biológicos del Autismo y Dietas de Eliminación. *Revista chilena de pediatría*. Volumen 81, edición 3.
18. Buie, T. The Relationship of Autism and Gluten. Review Article . *Clinical Therapeutics*/Volume 35, Number 5, 2013 · Atopic Clinical Entities Update
19. Santocchi, E. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. Santocchi et al. *BMC Psychiatry* (2016) 16:183 DOI 10.1186/s12888-016-0887-5
20. Mayer, E. et al. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *The Journal of Neuroscience*, November 12, 2014 • 34(46):15490 –15496
21. Whiteley et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. REVIEW ARTICLE published: 04 January 2013 doi: 10.3389/fnhum.2012.00344

TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y DIETÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA

- Revision bibliografica -

22. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD003498. DOI: 10.1002/14651858.CD003498.pub3.
23. Pedersen L. et al. Data mining the ScanBrit study of a gluten and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioural and psychometric measures of dietary response, 2014; DOI 10.1179/1476830513Y.0000000082; Nutritional Neuroscience; vol. 17; n°. 5
24. Reissmann, A et al. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism . Functional Foods in Health and Disease 2014; 4(8):349-361 Review
25. Hyman, S. et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism, 2010; 46: 205. doi:10.1007/s10803-015-2564-9
26. Wang, H. et al. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans . A Systematic Review. JNM ID: 16-018